



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102477** (13) **C2**  
(51) МПК**A61K 9/48** (2006.01)**A61K 31/202** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 05711</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Учіяма Йошіхіро (JP), Йошінарі Томохіро (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>29.12.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД,</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.07.2013</b>		1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka- shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2008-003634</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>10.01.2008</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/103557 A2, 13.09.2007 WO 2008/000731 A2, 03.01.2008 JP 59157018 A, 06.09.1984
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.09.2012, Бюл.№ 17</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.07.2013, Бюл.№ 13</b>		
<b>(62)</b> Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	<b>, а201009902, 29.12.2008</b>		

**(54) КАПСУЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ****(57) Реферат:**

Винахід стосується цілісної капсули, що містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт і один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів, де рідкий фармацевтично активний інгредієнт інкапсульований у формі рідкої фармацевтичної композиції, а твердий фармацевтично активний інгредієнт нанесений на оболонковий шар капсули, вільний від фармацевтично активного інгредієнта, де рідким фармацевтично активним інгредієнтом є етиловий естер  $\omega$ 3-жирної кислоти, де рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 90 % ваг./ваг. етилового естеру  $\omega$ 3-жирної кислоти, де етиловий естер  $\omega$ 3-жирної кислоти включає ЕРА етиловий естер і DHA етиловий естер і рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 80 % ваг./ваг. у сумі цих двох компонентів, де рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 40 % ваг./ваг. ЕРА етилового естеру і не менше ніж 34 % ваг./ваг. DHA етилового естеру, і оболонковий шар капсули сформований з оболонкової композиції, що містить гліцерин і сорбіт, як пластифікатори.

UA 102477 C2

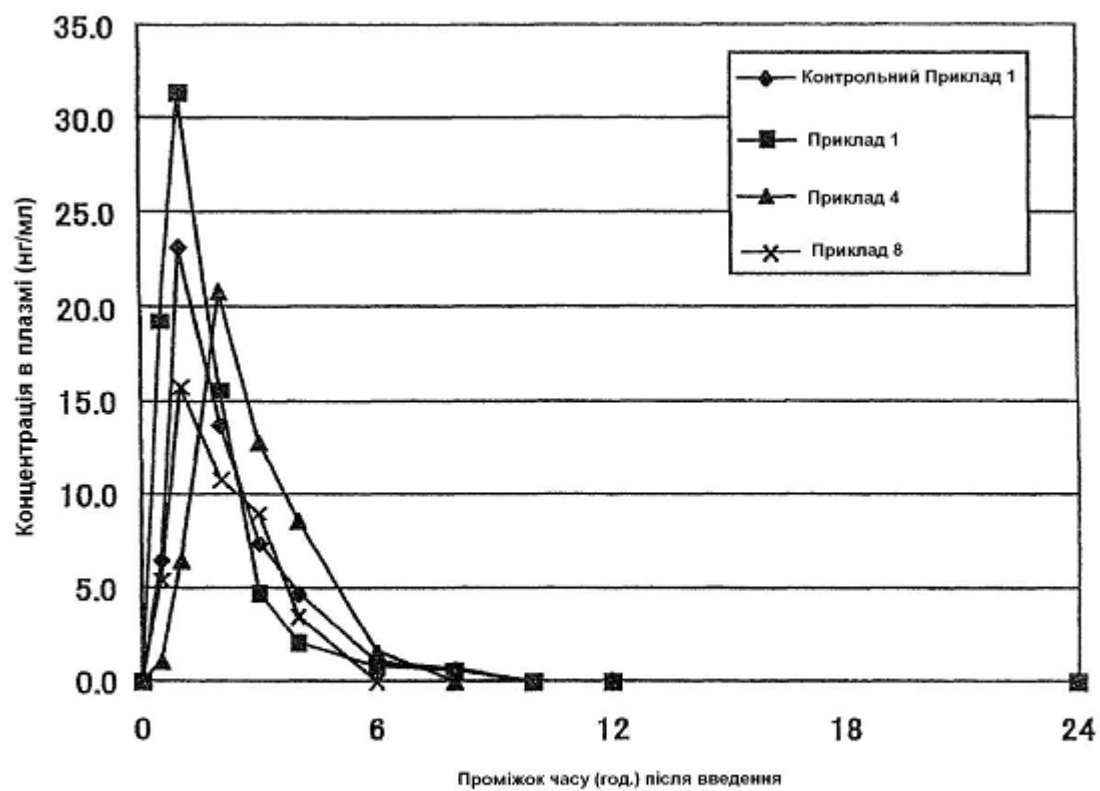


Fig. 1

Винахід належить до цілісної капсули, що включає один або більше видів рідких фармацевтично активних інгредієнтів і один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів.

Останніми роками окремі фармацевтичні препарати, що містять багато фармацевтично активних інгредієнтів (комбінацію агентів) активно розвивались у сфері фармацевтичної продукції в спробі досягти синергічної ефективності, зменшення побічних ефектів, поліпшеної зручності для пацієнтів і подібних.

Відносно препаратів з рідким фармацевтично активним інгредієнтом, патентний документ 1 описує препарат, що містить тільки один фармацевтично активний інгредієнт (окремий агент), де  $\omega 3$  - алкільний естер поміщений у м'яку желатинову капсулу.

Відносно цілісних капсул, патентні документи 2 і 3 описують способи їх одержання.

патентний документ 1: JP-B-2810916.

патентний документ 2: JP-A-10-506841.

патентний документ 3: JP-B-3159724.

Розкриття винаходу. Проблеми, які вирішує винахід.

У комбінованому агенті кожен з множинних фармацевтично активних інгредієнтів, що містяться в ньому, повинен мати біоабсорбцію, еквівалентну тій, яку має окремий агент, що містить тільки відповідний фармацевтично активний інгредієнт. У комбінованому агенті, окрім того, ступінь розчинності множинних фармацевтично активних інгредієнтів із комбінаційного агента може впливати на профіль ефективності періоду дії після введення комбінаційного агента, склад і структура вимагають коригування при утворенні комбінаційного агента, так щоб ступінь розчинності кожного з множинних фармацевтично активних інгредієнтів, що містяться в ньому, була оптимізована. У комбінованому агенті, до того ж, кожен фармацевтично активний інгредієнт також повинен бути стабільним. Проте, коригування розчинності і стабільності кожного фармацевтично активного інгредієнта в комбінованому агенті не є легким, тому що множинні фармацевтично активні інгредієнти, що містяться в ньому, мають різні властивості. Не обмежуючись комбінаційними агентами, потрібно, щоб тверді препарати також були транспортабельними і легко вводились. Проте, комбінаційні агенти загалом мають більший розмір в порівнянні з окремими агентами. Зокрема, комбінаційний агент, що містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт і твердий фармацевтично активний інгредієнт, який задовільний в транспортабельності і легкості введення, так і не був розроблений. Крім того, оскільки комбінаційні агенти загалом потребують ускладнених стадій виробництва, витрати виробництва мають тенденцію до зростання.

Винахідники провели інтенсивні дослідження в спробі вирішити вищезазначені проблеми і виявили, що наведені вище проблеми можуть бути вирішені цілісною капсулою, що містить один або більше видів рідких фармацевтично активних інгредієнтів і один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів, зокрема, цілісною капсулою, що має наступні характеристики:

(А) рідкий фармацевтично активний інгредієнт інкапсульований у формі рідкої фармацевтичної композиції, і твердий фармацевтично активний інгредієнт диспергований в оболонці (належить до "цілісної капсули (А)" у даному описі);

(В) рідкий фармацевтично активний інгредієнт інкапсульований у формі рідкої фармацевтичної композиції, і твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в рідкій фармацевтичній композиції (належить до "цілісної капсули (В)" у даному описі); або

(С) рідкий фармацевтично активний інгредієнт інкапсульований у формі рідкої фармацевтичної композиції, і твердий фармацевтично активний інгредієнт, нанесений на оболонку капсули, вільну від фармацевтично активного інгредієнта (належить до "цілісної капсули (С)" у даному описі); і провели подальші дослідження, які привели до завершення даного винаходу. Відповідно, даний винахід відноситься до наступного:

[1] цілісна капсула, що містить один або більше видів рідких фармацевтично активних інгредієнтів і один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів;

[2] вищенаведена цілісна капсула [1], яка є цілісною капсулою (А);

[3] вищенаведена цілісна капсула [2], що додатково містить оболонковий шар, вільний від фармацевтично активного інгредієнта на зовнішній стороні оболонкового шару капсули, що включає твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ній;

[4] вищенаведена цілісна капсула [1], яка є цілісною капсулою (В);

[5] вищенаведена цілісна капсула [1], яка є цілісною капсулою (С);

[6] будь-яка вищенаведена цілісна капсула [1]-[5], де рідкий фармацевтично активний інгредієнт є етиловим естером  $\omega 3$ -жирної кислоти;

[7] будь-яка вищенаведена цілісна капсула [1]-[5], де рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 90 % ваг./ваг. етилового естеру  $\omega$ 3-жирної кислоти;

[8] вищенаведена цілісна капсула [7], де етиловий естер  $\omega$ 3-жирної кислоти включає ЕРА етиловий естер і DHA етиловий естер, і рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 80 % ваг./ваг. у сумі цих двох компонентів;

[8a] вищенаведена цілісна капсула [7], де етиловий естер  $\omega$ 3-жирної кислоти включає ЕРА етиловий естер і DHA етиловий естер, і рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 70 % ваг./ваг. у сумі цих двох компонентів;

[9] вищенаведена цілісна капсула [8], де рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 40 % ваг./ваг. ЕРА етилового естеру і не менше ніж 34 % ваг./ваг. DHA етилового естеру;

[10] вищенаведена цілісна капсула [9], де рідка фармацевтична композиція - ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ 90 ОМЕГА-3 КИСЛОТИ за Європейською Фармакопеею;

[11] будь-яка вищенаведена цілісна капсула [1]-[5], де твердим фармацевтично активним інгредієнтом є лапаквістату ацетат;

[12] будь-яка вищенаведена цілісна капсула [1]-[5], де твердим фармацевтично активним інгредієнтом є статин;

[13] вищенаведена цілісна капсула [12], де твердим фармацевтично активним інгредієнтом є аторвастатин;

[14] вищенаведена цілісна капсула [12], де твердим фармацевтично активним інгредієнтом є симвастатин.

Цілісна капсула даного винаходу має переваги в тому, що (1) кожен рідкий і твердий фармацевтично активний інгредієнт може досягти біоабсорбції, еквівалентній тій, яку має окремий агент; (2) розчинність кожного рідкого і твердого фармацевтично активного інгредієнта може контролюватися; (3) кожен активний інгредієнт є стабільним; (4) препарат є кращим в транспортабельності і легкості введення після зменшення у розмірі; (5) витрати виробництва можуть бути зменшені порівняно з загальноприйнятими комбінаційними агентами, оскільки стадії виробництва можуть бути спрощені і т. п.

Фіг. 1 - показує профіль концентрації у крові лапаквістату ацетату. Оскільки концентрація в плазмі в точці часу 48 год. була 0 для будь-якого препарату, це не зображено на кривій.

Фіг. 2 - показує профіль концентрації у крові симвастатину. Оскільки концентрація в плазмі в точці часу 48 год. була 0 для будь-якого препарату, це не зображено на кривій.

Даний винахід детально розкритий нижче.

У даному описі вищенаведені терміни "цілісна капсула, що містить один або більше видів рідких фармацевтично активних інгредієнтів і один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів", також як і "цілісна капсула (А)", "цілісна капсула (В)" і "цілісна капсула (С)" іноді разом належать до цілісної капсули даного винаходу.

Цілісна капсула винаходу складається з вмісту капсули і оболонкового шару капсули.

(Вміст капсули)

Вмістом герметичної цілісної капсули даного винаходу є рідка фармацевтична композиція. Рідка фармацевтична композиція може включати рідкий фармацевтично активний інгредієнт і добавку, або рідкий фармацевтично активний інгредієнт в чистому вигляді (без добавки). Крім того, рідкий фармацевтично активний інгредієнт, що міститься в рідкій фармацевтичній композиції, може бути комбінацією двох або більше видів фармацевтично активних інгредієнтів.

Як добавку застосовують загальноприйнятні у фармацевтичній галузі добавки. Приклади таких добавок включають інертні розріджувачі (наприклад, середньоланцюгові тригліцериди (МСТ), оливкова олія, соєва олія, кукурудзяна олія, вода, етанол, їх суміші); рН коригенти (наприклад, сіль лимонної кислоти, фосфат, карбонат, тартрат, фумарат, ацетат, сіль амінокислоти); сурфактанти (наприклад, лаурилсульфат натрію, полісорбат 80, поліоксіетилен(160)поліоксипропілен(30)гліколь); стабілізатори (наприклад, токоферол, тетраедетат натрію, амід нікотинової кислоти, циклодекстрини); підкислювачі (наприклад, аскорбінова кислота, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота); ароматизатори (наприклад, ментол, олія перцевої м'яти, лимонна олія, ванілін); пластифікатори (наприклад, злегка збезводнена кремнієва кислота, гідратований діоксид кремнію, тальк) і т. п.

Цілісна капсула даного винаходу переважно вільна як від "модифікатора міжфазного натягу", так і "гелетвірного агента". Навіть, коли наведені вище добавки включають одну, що має активність модифікатора міжфазного натягу і/або активність скорочувача часу гелеутворення, вона може використовуватися для цілісної капсули даного винаходу, поки її кількість недостатня, щоб значно змінити міжфазний натяг, і недостатня, щоб значно скоротити час гелеутворення.

Рідким фармацевтично активним інгредієнтом зокрема не обмежуються, поки він є рідиною при 5-60 °С, цілісна капсула даного винаходу вигідна для композиції сполуки, що має легко окислювальні властивості, і масляної сполуки.

Переважаючий приклад такого рідкого фармацевтично активного інгредієнта - алкільний естер омега-3-жирної кислоти (наприклад, переважно C<sub>1-6</sub>-алкільний естер омега-3-жирної кислоти (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил); переважніше етиловий естер омега-3-жирної кислоти), придатний для лікування гіперліпідемії (наприклад, гіперхолестеролемії, ЛПНЩ гіперхолестеринемії, ЛПВЩ гіпохолестеринемії, гіпертригліцеридемії) і т. п., профілактики серцево-судинних захворювань і т. п. Тут, приклади "омега-3-жирна кислота" алкільного естеру омега-3-жирної кислоти включає C<sub>18-22</sub>-омега-3-жирну кислоту (наприклад, октадекатриєнова кислота, октадекатетраєнова кислота, ейкозатетраєнова кислота, ейкозапентаєнова кислота, генейкозапентаєнова кислота, докозапентаєнова кислота, докозагексаєнова кислота).

Більш конкретні приклади етилового естеру омега-3-жирної кислоти включають етиловий естер октадекатриєнової кислоти, етиловий естер октадекатетраєнової кислоти, етиловий естер ейкозатетраєнової кислоти, етиловий естер ейкозапентаєнової кислоти (ЕРА), етиловий естер генейкозапентаєнової кислоти, етиловий естер докозапентаєнової кислоти, етиловий естер докозагексаєнової кислоти (ДНА), і суміш двох або більше їх видів (наприклад, 90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ за Європейською Фармакопеєю).

Коли рідкий фармацевтично активний інгредієнт є алкільним естером омега-3-жирної кислоти, рідка фармацевтична композиція переважно містить не менше ніж 90 % ваг./ваг. (90-100 % ваг./ваг.) етилового естеру ω3-жирної кислоти.

Композиція етилового естеру ω3-жирної кислоти переважно складається з ЕРА етилового естеру і ДНА етилового естеру, в підсумку не менше ніж 70 % ваг./ваг. (70-100 % ваг./ваг.), переважно не менше ніж 80 % ваг./ваг. (80-100 % ваг./ваг.), переважніше не менше ніж 40 % ваг./ваг. (40-66 % ваг./ваг.) ЕРА етилового естер і не менше ніж 34 % ваг./ваг. (34-60 % ваг./ваг.) ДНА етилового естеру, і не менше ніж 80 % ваг./ваг. (80-100 % ваг./ваг.) в підсумку.

Переважні конкретні приклади рідкої фармацевтичної композиції, яка використовується в даному винаході, є як вказано нижче:

1) композиція, що включає алкільний естер омега-3-жирної кислоти не менше ніж 90 % ваг./ваг. (наприклад, 90-100 % ваг./ваг.), де ЕРА етиловий естер і/або ДНА етиловий естер є головними компонентами;

2) вищенаведена композиція 1) що включає як компоненти ЕРА етиловий естер, так і ДНА етиловий естер, де співвідношення загального вмісту обох компонентів кількості не менше ніж 80 % ваг./ваг. (наприклад, 80-100 % ваг./ваг.; переважно 80-90 % ваг./ваг.;) (тут композиція може містити інший алкільний естер омега-3-жирної кислоти, окрім ЕРА етилового естеру і ДНА етилового естеру);

3) вищенаведена композиція 2) що включає ЕРА етиловий естер в кількості не менше ніж 40 % ваг./ваг. (наприклад, 40-66 % ваг./ваг.; переважно 40-50 % ваг./ваг.) і ДНА етиловий естер в кількості не менше ніж 34 % ваг./ваг. (наприклад, 34-60 % ваг./ваг.; переважно 34-45 % ваг./ваг.) там, де співвідношення загального вмісту ЕРА етилового естеру і ДНА етилового естеру не менше ніж 80 % ваг./ваг., і композиція може містити інший алкільний естер омега-3-жирної кислоти, окрім ЕРА етилового естеру і ДНА етилового естеру;

4) вищенаведена композиція 3) де 90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3-КИСЛОТИ визначені Європейською Фармакопеєю.

Наведені вище рідкі фармацевтичні композиції 1) - 4) можуть складатися тільки з алкільного естеру омега-3-жирної кислоти або можуть містити додаткові добавки.

Як добавки можуть бути зазначені добавки, що наведені як приклади вище. Серед них перевага надається стабілізатору (переважно, α-токоферолу). Коли стабілізатор має використовуватися, його вміст в рідкій фармацевтичній композиції складає 0,3-0,5 % ваг./ваг.

Вищевказані % ваг./ваг. це співвідношення вмісту до загальної ваги рідкої фармацевтичної композиції.

У цілісній капсулі (В) даного винаходу вищенаведена рідка фармацевтична композиція додатково містить один або більше видів нижчезгаданих твердих фармацевтично активних інгредієнтів. Така рідка фармацевтична композиція може бути одержана, наприклад, диспергуванням твердого фармацевтично активного інгредієнта в рідкій фармацевтичній композиції. В даному випадку твердий фармацевтично активний інгредієнт може бути повністю розчинений в рідкій фармацевтичній композиції.

Оболонковий шар капсули (оболонка), що покриває вміст капсули цілісної капсули даного винаходу, утворений оболонковою композицією, що включає желатин і пластифікатор, який по суті не містить модифікатора міжфазного натягу і гелетвірного агента.

5 Як желатин, використовуваний для виробництва цілісної капсули, може бути згаданий, наприклад, фармацевтичний желатин, визначений в П'ятнадцятому Виданні Японської Фармакопеї. Желатин тут включає модифікований желатин як, наприклад, сукцинований желатин і т. п.

Желатин, переважний для здійснення даного винаходу, включає желатин, що має наступні властивості.

10 1. Сила гелеутворення желатину (виміряна на основі способу, описаного в JIS) складає 200-300 г, переважніше 240-280 г.

2. В'язкість желатину (виміряна на основі способу, описаного в JIS) складає 2-6 mPa.s, переважніше 3-5 mPa.s.

3. Желатин виділений із свинячої шкіри.

15 Зокрема, перевага надається желатину, що задовольняє одній або кільком з наведених вище вимог. Желатин, який використовується, може бути комбінацією двох або більше видів.

20 Як "пластифікатор", що загалом використовується для виробництва цілісних капсул можуть бути згадані, наприклад, полівалентні спирти як, наприклад, гліцерин (наприклад, сконцентрований желатин), етиленгліколь, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, поліпропіленгліколь і т. п., перевага надається цукровим спиртам, таким як, наприклад, сорбітол і т. п. Ці пластифікатори, можуть використовуватися в комбінації з двох або кількох їх видів.

Серед них переважними є гліцерин і сорбітол.

Також переважно використовувати їх в суміші. В даному випадку вагове співвідношення гліцерину і сорбітолу становить переважно в межах діапазону 1:5-5:1, переважніше 1:3-3:1.

25 У цілісній капсулі даного винаходу оболонкова композиція переважно включає желатин і пластифікатор при ваговому співвідношенні в межах діапазону 10:1-1:10, переважніше 10:1-1:1.

Вагове співвідношення вмісту капсули (тобто, рідкої фармацевтичної композиції) до "желатину і пластифікатора в підсумку" в оболонковій композиції складає загалом 10:1-1:10, переважно 10:1-1:3,

30 Вагове співвідношення оболонкової композиції і вмісту капсули (тобто, рідкої фармацевтичної композиції) складає загалом 10:1-1:10, переважно 3:1-1:10.

(Модифікатор міжфазного натягу і гелетвірний агент)

35 У цілісній капсулі даного винаходу оболонкова композиція - істотно вільна як від "модифікатора міжфазного натягу", так і "гелетвірного агента", зазвичай широко використовуваних для виробництва цілісних капсул.

Вміст капсули не включає як "модифікатор міжфазного натягу", так і "гелетвірний агент" в тій же формі.

40 "Модифікатор міжфазного натягу" належить до речовини, яка змінює натяг міжфазної поверхні масло-вода між вмістом капсули і водним розчином оболонкової композиції. Приклади включають фосфоліпіди, жири і олії, сурфактант, полярні органічні розчинники як, наприклад, спирт і т. п.

"Гелетвірний агент" належить до речовини, яка сприяє гелеутворенню водного розчину оболонкової при охолодженні. Приклади включають полярні органічні розчинники як, наприклад, спирт і т. п., полісахариди і т. п.

45 "Істотно вільний від модифікатора міжфазного натягу і гелетвірного агента" означає:

1) є цілком вільним від обох компонентів в цілісній капсулі, або

2) навіть, коли обидва компоненти або будь-який міститься в цілісній капсулі, вміст цього є "недостатнім, щоб значно змінити міжфазний натяг" або "недостатній, щоб значно скоротити час гелеутворення".

50 Як використовується тут, "кількість, що суттєво змінює міжфазний натяг" є, наприклад, кількість, що приводить до зміни не менше ніж 5 мН/м, або кількість, що приводить до зміни не менше ніж 10 %, в порівнянні без додавання "модифікатора міжфазного натягу", коли натяг, в міжфазній поверхні масло-вода між водним розчином желатину (21,25 % ваг./ваг., 50 °C) і вмістом рідини (24 °C) вимірюється. Міжфазний натяг визначали, наприклад, способом висячої краплі, використовуючи FTA200 First Ten Angstrom, Inc.

55 "Кількість, що суттєво скорочує час гелеутворення" означає, наприклад, кількість, яка скорочує час, необхідний для гелеутворення при крапельному додаванні водного розчину желатину (21,25 % ваг./ваг.), нагрітого до 55 °C до МСТ при 4°C, а саме, необхідний час для досягнення 50 % рівня еластичності водного розчину желатину при 4 °C, до не менше ніж 10 %, в порівнянні без додавання "гелетвірного агента".

Цілісна капсула даного винаходу при необхідності може містити інші компоненти, відмінні від "модифікатора міжфазного натягу" і "гелеутвірного агента", наприклад, може містити барвник. Барвник, який міститься в композиції, особливим чином не обмежується, і бажаний барвник використовується в міру необхідності. Наприклад, можуть бути згадані харчові барвники, такі як, наприклад, жовтий барвник No. 5, червоний барвник No. 2, блакитний барвник No. 2 і т. п.; β-каротин; харчові крапляки; червоний оксид заліза, жовтий оксид заліза і т. п.

Коли бажано, окрім цього, капсула може містити компоненти, такі як, наприклад, моносахариди (наприклад, пентози, такі як, наприклад, арабіноза, ксилоза, рибоза, 2-дезоксирибоза і т. п.; гексози, такі як, наприклад, глюкоза, фруктоза, галактоза, маноза, сорбоза, рамноза, фукоза і т. п.), дисахариди (наприклад, солодовий цукор, целобіоза, α,α-трегалоза, лактоза, сахароза), целюлоза (наприклад, кристалічна целюлоза (зокрема мікрокристалічна целюлоза)), неорганічні продукти (наприклад, безводний фосфат кальцію, осаджений карбонат кальцію, силікат кальцію) і т. п.

Коли будь-який з наведених вище компонентів має модифікуючий ефект міжфазного натягу і/або ефект зменшення часу гелеутворення, цілісна капсула даного винаходу може навіть містити компонент, що має такий ефект в кількості, недостатній, щоб значно змінити міжфазний натяг і значно скоротити час гелеутворення.

У цілісній капсулі (А) даного винаходу наведена вище оболонкова композиція додатково містить один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів. Така оболонкова композиція може бути одержана, наприклад, шляхом диспергування твердого фармацевтично активного інгредієнта в інертному розчиннику (наприклад, у воді, етанолі або їх суміші), щоб одержати дисперсію твердого фармацевтично активного інгредієнта, а потім змішуючи дисперсію твердого фармацевтично активного інгредієнта з нижчезгаданим водним розчином оболонкової композиції.

Окрім того, цілісна капсула (В) даного винаходу може додатково містити один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів в наведеній вище оболонковій композиції.

У даному винаході твердий фармацевтично активний інгредієнт, який комбінується з рідким фармацевтично активним інгредієнтом, особливим чином не обмежується, і він придатним чином вибирається, зважаючи на ефект комбінованого застосування з рідким фармацевтично активним інгредієнтом (наприклад, синергічний ефект, зменшення побічних ефектів, поліпшена зручність для пацієнтів і т. п.).

Наприклад, коли рідкий фармацевтично активний інгредієнт є наведеним вище алькільним естером омега-3-жирної кислоти, інгібітори HMG-CoA редуктази (наприклад, статини як, наприклад, цервістатин, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, ітавастатин, розувастатин, пітастатин і т. п., або їх сіль (наприклад, натрієва сіль, кальцієва сіль)); інгібітори сквален синтази (наприклад, сполуки, описані в WO97/10224, переважно, лапаквістату ацетат) і т. п. використовуються, зважаючи на ефект комбінованого застосування як терапевтичний агент для гіперліпемії. Серед них перевагу надають аторвастатину, симвастатину і лапаквістату ацетату.

Альтернативно, як твердий фармацевтично активний інгредієнт, що комбінується з алькільним естером омега-3-жирної кислоти, можуть використовуватися терапевтичні агенти для діабету, терапевтичні агенти для діабетичних ускладнень, антигіпертензивні агенти, агенти проти ожиріння, діуретики, хіміотерапевтичні агенти, імунотерапевтичні агенти, антитромботичні агенти, терапевтичні агенти для остеопорозу, агенти проти деменції, агенти для еректильної дисфункції, терапевтичні агенти для нетримання сечі або полакіурії, терапевтичні агенти для дизурії і т. п.

Як терапевтичні агенти для діабету можуть бути згадані препарати інсуліну (наприклад, препарати тваринного інсуліну, екстрагованого з підшлункової залози корів і свиней; препарати людського інсуліну, генетично синтезовані, застосовуючи *Escherichia coli*, дріжджі; цинк-інсулін; протамін цинк-інсулін; фрагмент або похідна інсуліну (наприклад, INS-1 і т. п.), оральні препарати інсуліну і т. п.), сенсibiliзатори інсуліну (наприклад, піоглітазон або його сіль (переважно гідрохлорид), роглітазон або його сіль (переважно малеат), Тезаглітазар, Рагаглітазар, Мураглітазар, Едаглітазон, Метаглідасен, Навеглітазар, AMG-131, THR-0921), інгібітори альфа-глюкозидази (воглібоза, акарбоза, міглітол, еміглітат), бігуаніди (метформін, буформін, або їх солі (гідрохлорид, фумарат, сукцинат)), стимулятори секреції інсуліну [наприклад, сульфонілсечовина (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, глікопірамід, глімепірид, гліпізид, глібузол), репаглінід, натеглінід, мітіглінід або гідрат їх кальцієвих солей], інгібітори дипептидил пептидази IV (наприклад, Алогліптин, Відагліптин, Ситагліптин, Саксагліптин, T-6666, TS-021), β3 агоністи (наприклад, AJ-9677), GPR40 агоністи, GLP-1 агоністи [наприклад, GLP-1, агент GLP-1MR, NN-2211, AC-2993

(ексендин-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>, OX1131] агоністи аміліну (наприклад, прамлінтид), інгібітори фосфотирозинфосфатази (наприклад, ванадат натрію), інгібітори гліюконеогенезу (наприклад, інгібітори глікогенфосфорилази, інгібітори гліюкозо-6-фосфатази, антагоністи гліюкагону), SGLUT інгібітори (наприклад, T-1095) (котранспортер натрій-гліюкоза),  
 5 інгібітори 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази (наприклад, BVT-3498), адипонектин або його інгібітор, інгібітори IKK (наприклад, AS-2868), препарати, що поліпшують толерантність до лептину, агоністи рецепторів соматостатину, активатори гліюкінази (наприклад, Ro-28-1675), GIP (гліюкозо-залежний інсулінотропний пептид) і т. п.

10 Як терапевтичні агенти для діабетичних ускладнень можуть бути згадані інгібітори альдозо-редуктази (наприклад, толрестат, епалрестат, зенарестат, зополрестат, мінапрестат, фідарестат, CT-112, ранірестат (AS-3201)), нейротрофічні фактори і препарати, що збільшують їх (наприклад, NGF, NT-3, BDNF, промотори секреції нейротрофіну, описані в WO01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідазоліл)-5-[3-(2-метилфеноксипропіл)оксазол]), інгібітори PKC (наприклад, рубоксистаурину мезилат), інгібітори АПФ (наприклад, ALT946,  
 15 пімагедин, бромід N-фенацилтіазолію (ALT766), EXO-226, піридорин, піридоксамін), акцептори активного кисню (наприклад, тіоктова кислота), церебральні вазодилатори (наприклад, тіапурид, мексилетин), агоністи рецепторів соматостатину (наприклад, BIM23190), і інгібітори апоптозу сигнальної регульованої кінази-1 (ASK-1).

20 Як антигіпертензивні агенти можуть бути згадані інгібітори ангіотензин перетворюючого фермента (наприклад, каптоприл, еналаприл, делаприл), антагоністи ангіотензину II (наприклад, кандесартан цілексетил, лозартан, епрозартан, вальзартан, телмізартан, ірбесартан, олмесартан, медоксоміл, тазосартан, 1-[[2'-(2,5-дигідро-5-охо-4Н-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил]-2-етокси-1Н-бензоімідазол-7-карбонова кислота), блокатори кальцієвих каналів (наприклад, манідипін, ніфедипін, нікардипін, амлодипін, ефлонідипін), розкривачі  
 25 калієвих каналів (наприклад, левкромакалім, L-27152, AL0671, NIP-121), клонідин і т.п.

Як агенти проти ожиріння можуть бути згадані, наприклад, агенти проти ожиріння, що діють на центральну нервову систему (наприклад, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сибутрамін, амфепрамон, дексамфетамін, мазиндол, фенілпропаноламін, клобензорекс; антагоністи рецепторів MCH (наприклад, SB-568849; SNAP-7941; сполуки, описані в  
 30 WO01/82925 і WO01/87834); антагоністи нейропептиду Y (наприклад, CP-422935); антагоністи канабіноїдних рецепторів (наприклад, BP-141716, BP-147778); антагоністи греліну; інгібітори 11-бета-гідроксистероїд дегідрогенази (наприклад, BVT-3498)), інгібітори панкреатичної ліпази (наприклад, орлістат, цетилістат (ATL-962)), β3-агоністи (наприклад, AJ-9677), анорексигенні пептиди (наприклад, лептин, CNTF (цїліарний нейротрофічний фактор)), агоніст холецистокініну  
 35 (наприклад, лїнтитрипт, FPL-15849), інгібітори засвоєння їжі (наприклад, P-57) і т. п.

Як діуретики можуть бути згадані, наприклад, похідні ксантину (наприклад, саліцилат натрію і теобромін, кальцію саліцилат і теобромін), тіазидні препарати (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутіазид, політіазид, метиклотіазид), антиальдостеронові препарати (наприклад,  
 40 спіронолактон, тріамтерен), інгібітори карбонат-дегідратази (наприклад, ацетазоламід), хлорбензолсульфонамідні препарати (наприклад, хлорталідон, мефрузид, індапамід), азосемід, ізосорбід, етакринова кислота, піретанід, буметанід, фуросемід і т. п.

Як хіміотерапевтичні агенти можуть бути згадані, наприклад, алкілувальні агенти (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід), метаболічні антагоністи (наприклад, метотрексат, 5-фторурацил і їх похідні (наприклад, фуртулон, Нео-Фуртулон)), протипухлинні антибіотики (наприклад, мітоміцин, адріаміцин), алкалоїди (наприклад, вінкрестин, віндезин, таксол), цис-платин, карбоплатин, етопозид і т. п.

Як імунотерапевтичні агенти можуть бути згадані, наприклад, мікроорганізми або бактеріальні компоненти (наприклад, похідні мураміл дипептиду, Піцибаніл), імуногенні  
 50 полісахариди (наприклад, лентинан, шизофілан, крестин), цитокіни, отримані способами генної інженерії (наприклад, інтерферон, інтерлейкін (IL) (наприклад, IL-1, IL-2, IL-12)), колонієстимулювальні фактори (наприклад, гранулоцит-колонієстимулюючий фактор, еритропоетин) і т. п.

Як антитромботичні агенти можуть бути згадані, наприклад, гепарини (наприклад, гепарин-натрій, гепарин-кальцій, дальтепарин-натрій), варфарини (наприклад, варфарин-калій), препарати антитромбіну (наприклад, арагатробан), тромболітичні агенти (наприклад, урокіназа, тизокіназа, альтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памітеплаза), інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, тіклодипіну гідрохлорид, цилостазол, етилікозапентат, берапрост натрій, сарпогрелату гідрохлорид) і т. п.



Як терапевтичні агенти для остеопорозу можуть бути згадані, наприклад, альфакальцидол, кальцитріол, елькатонін, кальцитонін лосося, естріол, іпріфлавіон, динатрій ризедронат, памідронат натрій, гідрат алендронату натрію, інкардонат динатрій і т.п.

5 Як агенти проти деменції можуть бути згадані, наприклад, такрин, донепезил, ривастигмін, галантамін і т. п.

Як агенти для лікування еректильної дисфункції можуть бути згадані, наприклад, апоморфін, сілденафілу цитрат і т. п.

Як терапевтичні агенти для лікування нетримання сечі або полакіурії, можуть бути згадані, наприклад, гідрохлорид флавоксату, оксibuтиніну гідрохлорид, пропіверину гідрохлорид і т. п.

10 Як терапевтичні агенти для лікування дизурії можуть бути згадані, наприклад, інгібітори ацетилхолін естерази (наприклад, дистигмін) і т. п.

Цілісна капсула даного винаходу може включати один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів.

15 Кожний компонент оболонкової композиції є, наприклад, змішаним і розчиненим у водному середовищі (наприклад, вода, етанол і їх суміш) і використаний для виробництва цілісної капсули (одержаний розчин належить до "водного розчину оболонкової композиції").

20 Концентрація компонентів окрім води в "водному розчині оболонкової композиції" складає переважно 15-35 % ваг./ваг. Коли желатин використовується низької в'язкості, концентрація компонентів може бути збільшена, що у свою чергу скорочує час сушіння після виробництва цілісної капсули. В контексті винаходу низька в'язкість становить 2-4 мПа • сек. В'язкість вимірювали, наприклад, згідно способу, описаному в JIS.

(Рідина-носіє)

Для виробництва цілісної капсули даного винаходу може застосовуватися "рідина-носіє", зазвичай використовується в цій галузі.

25 Приклади "рідини-носія", звичайно використовуваних в цій галузі, включають масляні субстрати, такі як, наприклад, середньоланцюгові тригліцериди (МСТ), оливкова олія, соєва олія, кукурудзяна олія і т.п...

(Одержання цілісної капсули)

30 Цілісну капсулу даного винаходу одержували, використовуючи як матеріали наведений вище "водний розчин" оболонкової композиції і "вміст капсули", а також капсулювальну машину, звичайно використовувану для виробництва цілісних капсул (наприклад, "SPHEREX", Freund Corporation), шляхом занурювання в рідину-носіє, використовуючи множинні насадки для обох компонентів.

35 Більш детально, "капсульний вміст" витікає з внутрішньої насадки множинних насадок в рідину-носіє і "водний розчин оболонкової композиції" від зовнішньої насадки в рідину-носіє при постійній швидкості, рідину цих двох шарів фракціонували з певними інтервалами, щоб утворити крапельки з міжфазним натягом, і зовнішній оболонковий шар желатинізували охолодженням, щоб одержати цілісні капсули. Отримані цілісні капсули охолоджували протягом наданого часу і сушили до одержання продукту.

40 Проте, виробництво цілісної капсули даного винаходу не обмежене таким способом виробництва і може також проводитися іншим способом, відомим в даній галузі.

Форма цілісної капсули даного винаходу є сферичною, краплеподібною і т. п., якими даний винахід не обмежений.

45 Розмір цілісної капсули даного винаходу може бути відповідно скоригований відомим способом. Перевага надається капсулі, що має діаметр в межах діапазону 1-10 мм, і більша перевага - капсулі, що має діаметр в межах діапазону 2-6 мм.

Для виробництва цілісної капсули даного винаходу переважно, щоб температурні режими в момент утворення капсули (біля множинних насадок) відповідно контролювалися протягом виробництва.

50 Коли головний компонент вмісту капсули показував надмірно низький або надмірно високий міжфазний натяг при температурі приблизно 25 °С, у порівнянні з прийнятним міжфазним натягом (зокрема, коли вміст головного компонента, що показує надмірно низький, або надмірно високий міжфазний натяг при високому вмісті капсули) є зокрема переважним для виробництва високоякісної цілісної капсули при відповідному температурному контролі.

55 У даному винаході прийнятний міжфазний натяг становить, наприклад, 15-50 мН/м на міжфазній поверхні з водним розчином желатину (21,25 % ваг./ваг., 50 °С). Міжфазний натяг нижче цього рівня може бути класифікований як такий, що є "надмірно низьким", і міжфазний натяг, вищий за цей рівень, може бути класифікований як такий, що є "надмірно високим". Міжфазний натяг може бути визначений, наприклад, вищезазначеним способом. Це числове значення є показником, який змінюється в межах допустимого діапазону залежно від виду

вмісту капсули, щодо якого даний винахід застосовний. Фахівці в даній галузі можуть розглядати потребу терморегулювання як прийнятну в конкретних випадках, де даний винахід застосовується.

Цілісна капсула даного винаходу може додатково мати оболонковий шар, вільний від фармацевтично активного інгредієнта на зовнішній стороні оболонкового шару капсули, що включає твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований там. Як оболонковий шар використовується нижчезгадуване покриття.

(Покриття)

У одному з втілень цілісна капсула даного винаходу може бути додатково вкрита оболонкою з метою легкості застосування, збільшення міцності препарату, контролювання розчинності і т.п... Шар покриття, який утворений зовні оболонкового шару капсули, може містити або не містити фармацевтично активний інгредієнт.

У цілісній капсулі (C) даного винаходу твердий фармацевтично активний інгредієнт міститься в шарі покриття замість оболонкового шару. Тобто, цілісна капсула (C) має шар покриття, що включає один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів, на зовнішній стороні оболонкового шару капсули, вільній від твердого фармацевтично активного інгредієнта.

Цілісна капсула (C) може бути одержана за наступними стадіями:

1) одержують тим же самим способом, як в наведених вище стадіях цілісну капсулу (капсулу, що містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт), що має оболонковий шар, вільний від твердого фармацевтично активного інгредієнта;

2) твердий фармацевтично активний інгредієнт і основу для покриття, де необхідно, добавку для покриття, диспергували або змішували з інертним розчинником (наприклад, вода, етанол або їх суміш), щоб одержати дисперсію розчину для покриття твердого фармацевтично активного інгредієнта (де твердий фармацевтично активний інгредієнт може бути розчинений в розчині для покриття);

3) розпиляють розчин для покриття, одержаний у вищенаведеній стадії 2), на капсули, одержані у наведеній вище стадії 1), застосовуючи роторний гранулятор з псевдозрідженим шаром (наприклад, MP-10; POWREX CORPORATION) і висушують.

У цілісних капсулах (A) і (B) даного винаходу шар покриття переважно не містить фармацевтично активний інгредієнт.

Коли шар покриття, вільний від фармацевтично активного інгредієнта, утворюється на цілісних капсулах (A) і (B), може використовуватися наведений вище спосіб виробництва цілісної капсули (C), що виключає твердий фармацевтично активний інгредієнт.

Переважні приклади основ для покриття включають цукрову основу для покриття, гідролізувальну плівкову основу для покриття, ентральну плівкову основу для покриття, пролонгованого вивільнення плівкову основу для покриття і т. п.

Як цукрову основу для покриття використовують сахариди і цукрові спирти, такі як, наприклад, сахароза (зокрема, білий м'який цукор, цукор-пісок), маніт, еритритол і т. п., і один або кілька видів, вибрані із наступних речовин: тальк, кристалічна целюлоза (зокрема мікрокристалічна целюлоза), осадовий карбонат кальцію, желатин, гуміарабік (зокрема, гуміарабіковий порошок), гідроксипропілметилцелюлоза, оксид титану, пуллан, карнаубський віск і т. п., можуть використовуватися в комбінації.

Як гідролізувальна плівкова основа для покриття можуть бути згадані полімери целюлози, такі як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (наприклад, гіпромелоза 2910), гідроксіетилцелюлоза, метилгідроксіетилцелюлоза і т. п.; синтетичні полімери, такі як, наприклад, діетиламіноацетат полівінілацеталу, аміноалкілметакрилатний співполімер E [Eudragit E (торгова назва)], полівінілпіролідон і т. п.; полісахариди, такі як, наприклад, пуллан, альгінат натрію і т. п.; і т. п.

Як ентральна плівкова основа для покриття можуть бути згадані, наприклад, полімери целюлози, такі як, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксипропілметилцелюлози ацетатсукцинат, карбоксиметилцелюлоза, фталат ацетату целюлози і т. п.; полімери акрилової кислоти, такі як, наприклад, співполімер L метакрилової кислоти [Eudragit L (торгова назва товару)], співполімер LD метакрилової кислоти [Eudragit L-30D55 (торгова назва товару)], співполімер S метакрилової кислоти [Eudragit S (торгова назва товару)] і т. п.; природні продукти як, наприклад, шелак і т. п.; і т. п.

Як плівкова основа пролонгованого вивільнення для покриття можуть бути згадані, наприклад, полімери целюлози, такі як, наприклад, етилцелюлоза і т.п.; полімери акрилової кислоти, такі як, наприклад, аміноалкілметакрилатний співполімер RS [Eudragit RS (торгова назва товару)], суспензія співполімера етилакрилат-метилметакрилат і т. п.; і т. п.

Переважні приклади добавок для покриття включають екранувальні агенти, такі як, наприклад, оксид титану і т.п., барвники, такі як, наприклад, червоний оксид заліза, жовтий оксид заліза і т.п.; пластифікатори, такі як, наприклад, поліетиленгліколь (наприклад, макроголь 6000), триетилцитрат, касторова олія, полісорбати і т.п.; органічні кислоти, такі як, наприклад, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, аскорбінова кислота і т. п., і т. п.

Наведені вище добавки використовуються в суміші двох або більше їх видів у відповідному співвідношенні.

Для виробництва цілісної капсули даного винаходу операції такі, як, наприклад, диспергування, перемішування, покриття і т. п. виконуються згідно з загальноприйнятими способам, використовуваними у фармацевтичній галузі.

Диспергування може здійснюватися, наприклад, використовуючи диспергувальний апарат і т. п.

Перемішування може здійснюватися, наприклад, використовуючи пристрій для перемішування як, наприклад, пропелерна мішалка, стрижневий перемішувач і т. п.

Покриття може здійснюватися, наприклад, використовуючи гранулятор псевдозрідженого шару, апарат для нанесення покриття і т. п.

Коли оболонкова композиція містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, між вмістом капсули і шаром оболонки капсули може бути утворений неактивний проміжний шар, щоб уникати взаємодії, викликані контактуванням рідкого фармацевтично активного інгредієнта в капсулі і твердого фармацевтично активного інгредієнта в оболонці капсули.

Проміжний шар може бути утворений формуванням одночасно з шаром оболонки, що містить фармацевтично активний інгредієнт, вищезазначена оболонкова композиція є вільною від фармацевтично активного інгредієнта, основа для покриття і/або добавка для покриття застосовують як матеріали, використовуючи множинні насадки протягом утворення капсули.

Співвідношення компонентів оболонкового шару капсули до готового препарату може змінюватися з метою контролювання розчинності фармацевтично активного інгредієнта.

Співвідношення компонентів оболонкового шару, вільного від фармацевтично активного інгредієнта, який утворений зовні оболонкового шару капсули, до готового препарату може змінюватися з метою контролювання розчинності фармацевтично активного інгредієнта.

Цілісна капсула даного винаходу може бути поміщена у різні капсули (наприклад, тверду капсулу).

Цілісна капсула даного винаходу і капсула, наповнена цілісною капсулою, можуть мати марку або літеру для ідентифікації.

Капсульний препарат даного винаходу може бути безпечно призначений ссавцям (наприклад, мишам, щурам, кролям, котам собакам, коровам, коням, мавпам, людям).

Доза цілісної капсули даного винаходу повинна мати ефективну кількість кожного фармацевтично активного інгредієнта, який міститься в цілісній капсулі. Частота введення цілісної капсули даного винаходу вищезгаданим ссавцям в один день змінюється залежно від властивостей фармацевтично активного інгредієнта, який в ній міститься, і зазвичай становить 1-3 рази на день.

Як конкретний приклад, ефективна кількість ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ складає 100-6000 мг/день для дорослого (вага тіла 60 кг).

Ефективна кількість лапаквістату ацетату становить, наприклад, 1-100 мг/день для дорослого (вага тіла 60 кг).

Ефективна кількість статину становить, наприклад, 1-100 мг/день для дорослого (вага тіла 60 кг).

Кількість цілісних капсул, які вживаються за призначенням, відповідно встановлюється згідно вмісту фармацевтично активного інгредієнта в одній капсулі.

Коли декілька цілісних капсул вживаються за призначенням, цілісні капсули в кількості, необхідній для одного призначення, можуть, заповнені в один або декілька пакетів або капсул (наприклад, тверді капсули).

Конкретні приклади певної переважної цілісної капсули даного винаходу включають наступні:

цілісна капсула (B), що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 1,25 мг лапаквістату ацетату на капсулу;

цілісна капсула (B), що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг симвастатину на капсулу;

цілісна капсула (B), що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг аторвастатину на капсулу;

цілісна капсула (А), що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 1,25 мг лапаквістату ацетату на капсулу;

цілісна капсула (А), що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг симвастатину на капсулу;

5 цілісна капсула (С), що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 1,25 мг лапаквістату ацетату на капсулу; і

цілісна капсула (С), що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг симвастатину на капсулу.

10 З точки зору однорідності і стабільності вмісту кожного фармацевтично активного інгредієнта протягом тривалого збереження перевага надається цілісним капсулам (А) і (С).

З точки зору спрощення стадій виробництва перевага надається цілісній капсулі (В).

Приклади

Даний винахід пояснюється детальніше в наступних Прикладах, Контрольних прикладах і Оцінювальних прикладах, які не мають бути тлумачені як обмежувальні.

15 Як добавки до препаратів в наступних Прикладах і Контрольних прикладах використовувалися добавки, перелічені у Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition, Japanese Pharmacopoeia Pharmaceutical Codex або Pharmaceutical Excipients 2003.

У наступних Прикладах співвідношення у композиції подано як вагове співвідношення.

Приклад 1

20 Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 1 була одержана цілісна капсула (В) даного винаходу.

25 Желатин (сила гелеутворення 250 г) (2548,3 г), концентрований гліцерин (300,7 г), розчин сорбітолу (214,8 г) (твердий вміст: 150,36 г), і жовтий барвник № 5 (0,63 г), розчиняли у очищеній воді (6935,56 г), нагрівали до 52 °С, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції.

До ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ (6000 г) додавали порошкоподібний лапаквістату ацетат (300 г), і твердий фармацевтично активний інгредієнт диспергували, застосовуючи диспергувальний апарат (виробництва POLYTRON, KINEMATICA AG), щоб одержати вміст капсули.

30 Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), цілісну капсулу одержували з водного розчину оболонкової композиції і вмісту капсули. Використовуючи МСТ як рідину-носіє, капсулювання здійснювали по 25 капсул за секунду.

35 Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі, і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носіє на поверхні капсули витирали, щоб одержати цілісні капсули (В) даного винаходу, що містять 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 1,25 мг лапаквістату ацетату на капсулу.

Таблиця 1

співвідношення у композиції	(-)
90 етилові естери омега-3 кислоти	1000,00
лапаквістату ацетат	50,00
желатин (сила гелеутворення 250 г)	363,56
концентрований гліцерин	42,90
сорбітол	21,45
жовтий барвник № 5	0,090
очищена вода	998,67

40 Приклад 2

Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 2, була одержана цілісна капсула (В) даного винаходу.

45 Желатин (сила гелеутворення 261 грам) (6372,0 г), концентрований гліцерин (750,0 г), розчин сорбітолу (540,0 г) (твердий вміст: 378,0 г), і жовтий барвник № 5 (1,56 г), розчиняли у очищеній воді (22338 г), нагрівали до 52 °С, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції.

50 До ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТ И (3000 г) додавали порошкоподібний симвастатин (240 г), і твердий фармацевтично активний інгредієнт диспергували, застосовуючи диспергувальний апарат (виробництва POLYTRON, KINEMATICA AG), щоб одержати вміст капсули.

Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), цілісну капсулу одержували з водного розчину оболонкової композиції і вмісту капсули. Використовуючи МСТ як рідину-носіє, капсулювання здійснювали по 25 капсул за секунду.

- 5 Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носіє на поверхні капсули витирали, щоб одержати цілісні капсули (В) даного винаходу, що містять 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг симвастатину на капсулу.

Таблиця 2

співвідношення у композиції	(-)
90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
симвастатин	80,00
желатин (сила гелеутворення 261 грам)	360,16
концентрований гліцерин	42,39
сорбітол	21,37
жовтий барвник № 5	0,088
очищена вода	1271,74

10

#### Приклад 3

Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 3 була одержана цілісна капсула (В) даного винаходу.

- 15 Желатин (сила гелеутворення 261 грам) (3186,0 г), концентрований гліцерин (375,0 г), розчин сорбітолу (270,0 г) (твердий вміст: 189,0 г), і жовтий барвник № 5 (0,78 г), розчиняли у очищеній воді (11169 г), нагрівали до 52 °С, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції.

- 20 До ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ (3000 г) додавали порошкоподібний аторвастатин (240 г), і твердий фармацевтично активний інгредієнт диспергували, застосовуючи диспергувальний апарат (виробництва POLYTRON, KINEMATICA AG), щоб одержати вміст капсули.

- 25 Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), цілісну капсулу одержували з водного розчину оболонкової композиції і вмісту капсули. Використовуючи МСТ як рідину-носіє, капсулювання здійснювали по 25 капсул за секунду.

- 30 Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі, і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носіє на поверхні капсули витирали, щоб одержати цілісні капсули (В) даного винаходу, що містять 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг аторвастатину на капсулу.

Таблиця 3

співвідношення у композиції	(-)
90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
аторвастатин	80,00
желатин (сила гелеутворення 261 грам)	360,16
концентрований гліцерин	42,39
сорбітол	21,37
жовтий барвник № 5	0,088
очищена вода	1271,74

#### Приклад 4

Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 4 була одержана цілісна капсула (А) даного винаходу.

- 35 Желатин (сила гелеутворення 250 г) (7517,5 г), концентрований гліцерин (902,1 г), розчин сорбітолу (644,4 г) (твердий вміст: 451,1 г), і жовтий барвник № 5 (1,859 г), розчиняли у очищеній воді (20807,8 г), нагрівали до 52 °С, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати високо концентрований водний розчин оболонкової композиції.

Порошкоподібний лапаквістату ацетат (525 г) додавали у гарячу очищену воду (2000 г), і суміш додавали у диспергувальний апарат (POLYTRON, виробництва KINEMATICA AG), щоб одержати дисперсію твердого фармацевтично активного інгредієнта. Розчин додавали у високо концентрований водний розчин оболонкової композиції, і суміш перемішували і дегазували при

5 зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції, що містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому.

До водного розчину оболонкової композиції високої концентрації додавали нагріту очищену воду. Суміш розбавляли до концентрації твердого вмісту 25 % (2 кг очищеної води, додавали на 10 кг), перемішували і дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин

10 оболонкової композиції.

Як вміст капсули використовували 90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ (5616 г).

Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), одержували цілісну капсулу, що має подвійну плівкову структуру, яка включає внутрішній оболонковий шар, утворений із водного розчину оболонкової композиції, в якій

15 твердий фармацевтично активний інгредієнт був диспергований (перший шар), і зовнішній оболонковий шар, утворений із водного розчину оболонкової композиції (другий шар). Використовуючи МСТ як рідину-носії, капсулювання здійснювали по 20 капсул за секунду.

Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носії на поверхні капсули витирали, щоб

20 одержати цілісну капсулу (А) даного винаходу, що містить 20 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 1,25 мг лапаквістату ацетату на капсулу.

Таблиця 4

співвідношення у композиції	(-)
90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
лапаквістату ацетат	50,17
желатин (сила гелеутворення 250г)	725,12
концентрований гліцерин	87,02
сорбітол	43,51
жовтий барвник № 5	0,179
очищена вода	2216,86

#### Приклад 5

25 Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 5 була одержана цілісна капсула (А) даного винаходу.

Желатин (сила гелеутворення 261 грам) (3186,0 г), концентрований гліцерин (375,0 г), розчин сорбітолу (270,0 г) (твердий вміст: 189 г), і жовтий барвник № 5 (0,780 г) розчиняли у очищеній воді (8669,0 г), нагрівали до 52 °С, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб

30 одержати 30 % водний розчин оболонкової композиції.

Порошкоподібний симвастатин (140 г) додавали у гарячу очищену воду (333 г), і суміш додавали у диспергувальний апарат (POLYTRON, виробництва KINEMATICA AG), щоб одержати дисперсію твердого фармацевтично активного інгредієнта. Розчин додавали до 30 % водного розчину (1667 г) оболонкової композиції, і суміш перемішували і дегазували при

35 зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції, яка містить диспергований в ньому фармацевтично активний інгредієнт.

До 30 % водного розчину оболонкової композиції додавали нагріту очищену воду. Суміш розбавляли до концентрації твердого вмісту 25 % (2 кг очищеної води додавали на 10 кг), перемішували і дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової

40 композиції.

Як вміст капсули використовували 90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ (5000 г).

Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), одержували цілісну капсулу, що має подвійну плівкову структуру, яка включає внутрішній оболонковий шар, утворений із водного розчину оболонкової композиції, в якій

45 твердий фармацевтично активний інгредієнт був диспергований (перший шар), і зовнішній оболонковий шар, утворений із водного розчину оболонкової композиції (другий шар). Використовуючи МСТ як рідину-носії, капсулювання здійснювали по 20 капсул за секунду.

Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носії на поверхні капсули витирали, щоб

одержати цілісну капсулу (А) даного винаходу, що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг симвастатину на капсулу.

Таблиця 5

співвідношення у композиції	(-)
90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
симвастатин	80,00
желатин (сила гелеутворення 261 грам)	728,64
концентрований гліцерин	85,76
сорбітол	43,23
жовтий барвник № 5	0,178
очищена вода	2572,67

5 Приклад 6

Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 6 була одержана цілісна капсула (С) даного винаходу.

Желатин (1) (сила гелеутворення 245 г) (3158 г), желатин (2) (сила гелеутворення 297 г) (1579 г), концентрований гліцерин (559,0 г), розчин сорбітолу (399,2 г) (твердий вміст: 299,4 г) і жовтий барвник № 5 (1,17 г), розчиняли у очищеній воді (16610 г), нагрівали до 52 °С, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції.

Як вміст капсули використовували 90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ (11000 г).

Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), цілісну капсулу одержували з вмісту капсули і водного розчину оболонкової композиції. Використовуючи МСТ як рідину-носії, капсулювання здійснювали по 25 капсул за секунду

Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носії на поверхні капсули витирали, щоб одержати капсулу, яка містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт.

Еритритол (210 г) і гуміарабік (80 г) розчиняли у очищеній воді (800 г) і додавали порошкоподібний лапаквістату ацетат (50 г), кристалічну целюлозу (20 г) і тальк (40 г). Суміш диспергували і змішували у диспергувальному апараті (виробництво IKA), щоб одержати розчин для покриття, який містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому.

Використовуючи роторний гранулятор із псевдозрідженим шаром (MP-10 виробництво POWREX CORPORATION), розчин для покриття, що містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому, розпиляли на капсулу, яка містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт, і висушували, щоб утворити покриття, за допомогою чого була отримана цілісна капсула (С) даного винаходу, що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 1,25 мг лапаквістату ацетату на капсулу.

Таблиця 6

співвідношення у композиції	(-)
90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
желатин (1) (сила гелеутворення 245 г)	242,94
желатин (2) (сила гелеутворення 297 г)	121,47
концентрований гліцерин	43,00
сорбітол	21,50
жовтий барвник № 5	0,090
очищена вода	1287,00
лапаквістату ацетат	50,0
еритритол	210,0
гуміарабік порошок	80,0
тальк	40,0
кристалічна целюлоза	20,0
очищена вода	800,0

Приклад 7

Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 7 була одержана цілісна капсула (С) даного винаходу.

Желатин (1) (сила гелеутворення 245 г) (3158 г), желатин (2) (сила гелеутворення 297 г) (1579 г), концентрований гліцерин (559,0 г), розчин сорбітолу (399,2 г) (твердий вміст: 299,4 г), і жовтий барвник № 5 (1,17 г) розчиняли у очищеній воді (16610 г), нагрівали до 52 °С, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції.

Як вміст капсули використовувалися 90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ (11000 г).

Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), цілісну капсулу одержували з вмісту капсули і водного розчину оболонкової композиції. Використовуючи МСТ як рідину-носії, капсулювання здійснювали по 25 капсул за секунду.

Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше, ніж 0,2. Потім рідину-носії на поверхні капсули витирали, щоб одержати капсулу, яка містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт.

Еритритол (180 г) і гуміарабік (80 г) розчиняли у очищеній воді (800 г) і додавали порошкоподібний симвастатин (80 г), кристалічну целюлозу (20 г) і тальк (40 г). Суміш диспергували і змішували у диспергувальному апараті (виробництво IKA), щоб одержати розчин для покриття, який містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому.

Використовуючи роторний гранулятор із псевдозрідженим шаром (MP-10 виробництва POWREX CORPORATION), розчин для покриття, який містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому, розпиляли на капсулу, що містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт, і висушували, щоб утворити покриття, за допомогою чого була отримана цілісна капсула (С) даного винаходу, яка містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг симвастатину на капсулу.

Таблиця 7

співвідношення у композиції	(-)
90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
желатин (1) (сила гелеутворення 245 г)	242,94
желатин (2) (сила гелеутворення 297 г)	121,47
концентрований гліцерин	43,00
сорбітол	21,50
жовтий барвник № 5	0,090
очищена вода	1287,00
симвастатин	80,0
еритритол	180,0
гуміарабік, порошок	80,0
тальк	40,0
кристалічна целюлоза	20,0
очищена вода	800,0

#### Приклад 8

Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 8 була одержана цілісна капсула (С) даного винаходу.

Желатин (1) (сила гелеутворення 245 г) (3158 г), желатин (2) (сила гелеутворення 297 г) (1579 г), концентрований гліцерин (559,0 г), розчин сорбітолу (399,2 г) (твердий вміст: 299,4 г), і жовтий барвник № 5 (1,17 г) розчиняли у очищеній воді (16610 г), нагрівали до 52 °С, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції.

Як вміст капсули використовувалися ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ (11000 г).

Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), цілісну капсулу одержували з вмісту капсули і водного розчину оболонкової композиції. МСТ використовували як рідину-носії, інкапсулювали по 25 капсул за секунду.

Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носії на поверхні капсули витирали, щоб одержати капсулу, яка містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт.

Цукор-пісок (210 г) і гуміарабік (80 г) розчиняли у очищеній воді (800 г) і додавали порошкоподібний лапаквістату ацетат (50 г), кристалічну целюлозу (20 г) і тальк (40 г). Суміш диспергували і змішували у диспергувальному апараті (виробництво IKA), щоб одержати розчин



для покриття, який містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому.

- 5 Використовуючи роторний гранулятор із псевдозрідженим шаром (MP-10 виробництва POWREX CORPORATION), розчин для покриття, який містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому, розпиляли на капсулу, яка містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт, і висушували, щоб утворити покриття, за допомогою чого була отримана цілісна капсула (C) даного винаходу, що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 1,25 мг лапаквістату ацетату на капсулу.

Таблиця 8

співвідношення у композиції	(-)
ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
желатин (1) (сила гелеутворення 245 г)	242,94
желатин (2) (сила гелеутворення 297 г)	121,47
концентрований гліцерин	43,00
сорбітол	21,50
жовтий барвник № 5	0,090
очищена вода	1287,00
лапаквістату ацетат	50,0
цукор-пісок	210,0
гуміарабік	80,0
тальк	40,0
кристалічна целюлоза	20,0
очищена вода	800,0

10

## Приклад 9

Згідно із співвідношенням у композиції в наступній Таблиці 9, цілісна капсула (C) даного була одержана.

- 15 Желатин (1) (сила гелеутворення 245 г) (3158 г), желатин (2) (сила гелеутворення 297 г) (1579 г), концентрований гліцерин (559,0 г), розчин сорбітолу (399,2 г) (твердий вміст: 299,4 г) і жовтий барвник № 5 (1,17 г) розчиняли у очищеній воді (16610 г), нагрівали до 52 °C, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції.

Як вміст капсули використовували 90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ (11000 г).

- 20 Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), цілісну капсулу одержували з вмісту капсули і водного розчину оболонкової композиції. Використовуючи МСТ як рідину-носії, капсулювання здійснювали по 25 капсул за секунду.

- 25 Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носії на поверхні капсули витирали, щоб одержати капсулу, яка містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт.

- 30 Цукор-пісок (160 г) і гуміарабік (80 г) розчиняли у очищеній воді (800 г) і додавали порошкоподібний симвастатин (80 г), кристалічну целюлозу (20 г), оксид титану (20 г) і тальк (40 г). Суміш диспергували і змішували у диспергувальному апараті (виробництва IKA), щоб одержати розчин для покриття, який містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому.

- 35 Використовуючи роторний гранулятор із псевдозрідженим шаром (MP-10 виробництва POWREX CORPORATION), розчин для покриття, який містить твердий фармацевтично активний інгредієнт, диспергований в ньому, розпиляли на капсулу, що містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт, і висушували, щоб утворити покриття, за допомогою чого була отримана цілісна капсула (C) даного винаходу, що містить 25 мг ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ і 2 мг симвастатину на капсулу.

Таблиця 9

співвідношення у композиції	(-)
90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
желатин (1) (сила гелеутворення 245 г)	242,94
желатин (2) (сила гелеутворення 297 г)	121,47
концентрований гліцерин	43,00

сорбітол	21,50
жовтий барвник № 5	0,090
очищена вода	1287,00
симвастатин	80,0
цукор-пісок	160,0
гуміарабік, порошок	80,0
тальк	40,0
кристалічна целюлоза	20,0
оксид титану	20,0
очищена вода	800,0

## Контрольний приклад 1

Згідно з композицією, наведеною в Таблиці 10, був одержаний препарат (таблетка, вкрита плівковою оболонкою).

- 5 Лапаквістату ацетат (3776 г), гідрат лактози (12270 г) і кукурудзяний крохмаль (4500 г), поміщали в гранулятор із псевдозрідженим шаром (FD-S2, виробництво POWREX CORPORATION), змішували при залишку тепла і розпиляли 5 % водний розчин гідроксипропілцелюлози (13510 г), щоб одержати гранульований порошок лапаквістату ацетату. Одержаний гранульований порошок (19810 г) лапаквістату ацетату поміщали у потужний млин
- 10 (виробництво SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD), щоб одержати просіяний порошок. Гранулювання і просіювання виконували двічі, і до одержаного просіяного порошку (38210 г) лапаквістату ацетату додавали кальцій кармелозу (2025 г) і стеарат магнію (270 г), щоб одержати змішану гранулу. Змішану гранулу піддавали таблетуванню, використовуючи таблетувальну машину (AQUARIUS 36K, виробництво KIKUSUI SEISAKUSHO), використовуючи
- 15 круглий пуансон (9,5 мм) на таблетки, вагою 300 мг на таблетку. На отримані таблетки (34500 г) розпиляли розчин плівкової оболонки [що включає гідроксипропілметилцелюлозу (2244 г), поліетиленгліколь 6000 (450 г), оксид титану (300 г) і червоний оксид заліза (6 г)], застосовуючи апарат для нанесення покриття (Hi-Coater HCF-100N, виробництва Freund Corporation), щоб нанести покриття (10 мг на таблетку), за допомогою чого були одержані вкриті плівковою
- 20 оболонкою таблетки, що містять 50 мг лапаквістату ацетату на таблетку.

Таблиця 10

компонент	вміст (міліграм) на таблетку
лапаквістату ацетат	50,0
гідрат лактози	164,0
кукурудзяний крохмаль	60,0
водний розчин гідроксипропілцелюлози	9,0
кальцій кармелоза	15,0
стеарат магнію	2,0
гідроксипропіл метилцелюлоза	7,48
поліетиленгліколь 6000	1,5
оксид титану	1,0
червоний оксид заліза	0,02

## Контрольний приклад 2

- 25 Желатин (1) (сила гелеутворення 245 г) (3158 г), желатин (2) (сила гелеутворення 297 г) (1579 г), концентрований гліцерин (559,0 г), розчин сорбітолу (399,2 г) (твердий вміст: 299,4 г) і жовтий барвник № 5 (1,17 г) розчиняли у очищеній воді (16610 г), нагрівали до 52 °C, і суміш дегазували при зниженому тиску, щоб одержати водний розчин оболонкової композиції.

Як вміст капсули використовували ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ (11000 г).

- 30 Використовуючи апарат для виробництва цілісної капсули (SPHEREX, виробництва Freund Corporation), цілісну капсулу одержували з вмісту капсули і водного розчину оболонкової композиції. Використовуючи МСТ як рідину-носії, капсулювання здійснювали по 25 капсул за секунду.

- Отримані капсули були охолоджені в рефрижераторі і висушені в сушарці, поки водна активність не досягла не більше ніж 0,2. Потім рідину-носії на поверхні капсули витирали, щоб одержати контрольні цілісні капсули, які містять 25 мг ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 90 ОМЕГА-3-КИСЛОТИ на капсулу.
- 35

Таблиця 11

співвідношення у композиції	(-)
90 ЕТИЛОВІ ЕСТЕРИ ОМЕГА-3 КИСЛОТИ	1000,00
желатин (1) (сила гелеутворення 245 г)	242,94
желатин (2) (сила гелеутворення 297 г)	121,47
концентрований гліцерин	43,00
сорбітол	21,50
жовтий барвник № 5	0,090
очищена вода	1287,00

## Контрольний приклад 3

Як препарат, що містить симвастатин, використовували таблетки ZOCOR 80 мг (виробництво Merck & Co., Inc.).

## 5 Оцінювальний Приклад 1

Використовуючи концентрацію лапаквістату ацетату в плазмі як індекс, оцінювали біоабсорбцію.

10 Препарати, одержані в Прикладі 1, Прикладі 4 і Прикладі 8, і препарати Контрольного Прикладу 1, вводили собакам через зонд, зразки крові збирали через якийсь час і оцінювали концентрацію лапаквістату ацетату в плазмі.

Препарати Прикладу 1, Прикладу 4 і Прикладу 8, і препарати Контрольного Прикладу 1 вводилися тому ж самому собаці після однотижневої паузи. Собака голодував від вечора попереднього дня кожного дня призначення і, на день призначення його годували через 6 годин після завершення забору зразків крові після призначення.

15 Внутрішньом'язовий розчин пентагастрину (приблизно 6 мкг/кг) вводили внутрішньом'язово за 10 хвилин перед введенням кожного препарату і через 5 хвилин після введення їх.

20 Спосіб введення препаратів був наступним. Очищену воду (приблизно 10 мл) вводили одноразовим шприцем безпосередньо перед введенням препаратів, препарати Прикладу 1, Прикладу 4 і Прикладу 8 вводилися однією дозованою одиницею (40 цілісних капсул), одну таблетку препарату Контрольного прикладу 1 вводили через зонд, і додатково вводили очищену воду (приблизно 40 мл).

30 Зразки крові забирали перед введенням і через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 і 48 годин (загалом 12 разів) після введення. Зразки крові перед введенням збирали до введення пентагастрину. Спосіб забору зразків крові і відділення плазми включав забір не менше ніж 25 приблизно 2,5 мл крові із головної вени передпліччя одноразовим шприцем з додаванням гепарину-натрію (Novo-гепарин 10,000 одиниць: виробництво MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD). Зібрану кров центрифугували (4 °C, 3,000 об./хв, 15 хв), щоб одержати не менше ніж 0,5 мл плазми. Отриману плазму розподіляли у пробірки для зразків і піддавали кріоконсервації в морозильній камері при -30 °C (MDF-U537D, виробництва SANYO Electric Biomedical Co., Ltd, температурний режим до -30 °C, допустимий діапазон - від 20 °C до -40 °C). Концентрація (нг/мл) лапаквістату ацетату в цій кріоконсервованій плазмі була виміряна тестом LC/MS/MS.

35 Результати показані на Фіг. 1. Препарати Прикладу 1, Прикладу 4 і Прикладу 8 показали еквівалентний профіль абсорбції лапаквістату ацетату відносно препарату Порівняльного прикладу 1. Із цього видно, що коли застосовували цілісну капсулу даного винаходу, біоабсорбція фармацевтично активного інгредієнта, що міститься в ній, була еквівалентною біоабсорбції окремого агента.

## Оцінювальний приклад 2

Використовуючи концентрацію симвастатину в плазмі як індекс, оцінювали біоабсорбцію.

40 Препарати, одержані в Прикладі 2, Прикладі 5 і Прикладі 9, і препарат Контрольного прикладу 3, вводили собакам через зонд, зразки крові збирали через якийсь час і оцінювали концентрацію в плазмі.

45 Препарати Прикладу 2, Прикладу 5 і Прикладу 9, і препарат Контрольного Прикладу 3, вводили тому ж самому собаці після однотижневої паузи. Собака голодував від вечора попереднього дня кожного дня призначення і, на день призначення його годували після завершення збору зразків крові через 12 годин після введення.

Внутрішньом'язовий розчин пентагастрину (приблизно 6 мкг/кг) вводили внутрішньом'язово за 10 хвилин перед введенням кожного препарату і через 5 хвилин після введення їх.

50 Спосіб введення препаратів був таким, як вказано нижче. Очищену воду (приблизно 10 мл) вводили одноразовим шприцем негайно перед введенням препаратів, препарати Прикладу 2, Приклад 5 і Приклад 9 вводилися однією дозованою одиницею (40 цілісних капсул), одну

таблетку препарату Контрольного Прикладу 3 вводили через зонд, і додатково вводили очищену воду (приблизно 40 мл).

Зразки крові збирали перед введенням і через 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 і 48 годин (всього 9 разів) після введення. Зразки крові перед введенням збирали до введення пентагастрину.

- 5 Спосіб збору зразків крові і відділення плазми включав збір приблизно 2,0 мл крові із головної вени передпліччя одноразовим шприцом з додаванням гепарину-натрію (Novo-гепарин 10,000 одиниць: виробництво MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD). Зібрану кров центрифугували (4 °C, 3,000 об./хв, 15 хв), щоб одержати не менше ніж 0,5 мл плазми. Отримана плазма була розподілена у пробірки для зразків і піддана кріоконсервації в морозильній камері при -30 °C (MDF-U537D, виробництва SANYO Electric Biomedical Co., Ltd, температурний режим до -30 °C, допустимий діапазон від -20 °C до -40 °C). Концентрація (нг/мл) симвастатину в цій кріоконсервованій плазмі була виміряна тестом LC/MS/MS.

- 10 Результати показані на Фіг. 2. Препарати Прикладу 2, Прикладу 5 і Прикладу 9 показали еквівалентний профіль абсорбції симвастатину відносно препарату контрольного Прикладу 3. Із цього видно, що коли застосовували цілісну капсулу даного винаходу, біоабсорбція фармацевтично активного інгредієнта, що міститься в ній, була еквівалентною біоабсорбції окремого агента.

Оцінювальний приклад 3

- 20 Оцінювали стабільність препаратів, одержаних у Прикладі 2. Препарат Прикладу 2 ділили на маленькі частини, поміщали в скляні флакони і закупорювали. Їх зберігали протягом 2 місяців в системі кондиціонування вологості при 40 °C, 75 % ВВ (відносна вологість 75 %), і визначали залишкове співвідношення і аналог (продукт розкладання, похідна симвастатину). Препарат Контрольного Прикладу 2 також зберігали в тій же формі аналогічного визначення.

- 25 Кількісне визначення симвастатину в препараті Прикладу 2 було визначено, як вказано нижче. Цілісні капсули (20 капсул) Прикладу 2 збирали, поміщали в 100 мл мірні колби, повністю дезінтегрували з очищеною водою (50 мл), доданій туди ж. Потім додавали 100 мл ацетонітрилу, суміш фільтрували, використовуючи фільтр (Acrodisc GF, 25 мм 0,45 мкм PVDF, виробництво Japan Pall Corporation) і аналізували одержаний розчин (20 мл).

Вміст симвастатину визначали ВЕРХ за наступних умов.

- 30 [Визначення коефіцієнта залишку] довжина хвилі вимірювання: 249 нм колонка: CAPCELL PAK C18 AQ, 5 мкм, 4,6 мм в. д. x 15 см (виробництво Shiseido Co., Ltd) мобільна фаза: змішаний розчин (3:2) ацетонітрил/0,01 моль/л фосфатний буфер (pH 3,5) температура духовки: приблизно 25 °C

[Визначення аналога]

- 35 довжина хвилі вимірювання: 249 нм колонка: CAPCELL PAK C18 AQ, 5 мкм, 4,6 мм в. д. x 15 см (виробництво Shiseido Co., Ltd) мобільна фаза А: змішаний розчин (14:11) 0,01 моль/л фосфатний буфер (pH 3,5)/ацетонітрил мобільна фаза В: змішаний розчин (1:4) 0,01 моль/л фосфатний буфер (pH 3,5)/ацетонітрил температура духовки: приблизно 25 °C градієнтна програма (лінійний градієнт)

Таблиця 12

час (хв.)	мобільна фаза А (%)	мобільна фаза В (%)
0	100	0
0-30	100	0
30-80	100→0	0→100
80-125	0	100
125-126	0→100	100→0
126-140	100	0

- 45 Аналог був оцінений як вказано нижче. Обчислювали кількості збільшення в аналогах після збереження протягом 2 місяців препарату Прикладу 2 і препарату контрольного Прикладу 2, і кількість збільшення в аналозі препарату Контрольного Прикладу 2 віднімали від кількості збільшення препарату Прикладу 2. Аналог з негативним збільшенням був видалений з обчислення.

- 50 Результати показані в Таблиці 13. Препарат Прикладу 2 не показав зменшення у вмісті симвастатину і кількість збільшення в аналозі була нижчою за порогове значення підтвердження токсичності, як визначено в директивах ICH (International Conference on

Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Це показує, що цілісна капсула даного винаходу має більшу стабільність.

Таблиця 13

	після зберігання при 40 °C, 75 % ВВ протягом 2 місяців
залишкове співвідношення	99,6 %
кількість збільшення в аналозі, похідний відносний час утримання (1,7):0,04 %	
симвастатину	відносний час утримання (2,0):0,13 %

5 Промислова придатність

Цілісна капсула даного винаходу має переваги в наступному: (1) кожен рідкий і твердий фармацевтично активний інгредієнт може досягати біоабсорбції, еквівалентної біоабсорбції відповідного окремого агента; (2) розчинність кожного рідкого і твердого фармацевтично активного інгредієнта може контролюватися; (3) кожен активний інгредієнт є стабільним; (4) препарат є кращим в переносимості і легкості введення після зменшення у розмірах; (5) витрати виробництва можуть бути зменшені в порівнянні з загальноприйнятою комбінацією агентів після спрощення стадій виробництва і т. п.

Ця заявка базується на заявці на патент № 2008-003634, поданій в Японії, зміст якої включений тут повністю.

15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Цілісна капсула, що містить рідкий фармацевтично активний інгредієнт і один або більше видів твердих фармацевтично активних інгредієнтів, де рідкий фармацевтично активний інгредієнт інкапсульований у формі рідкої фармацевтичної композиції, а твердий фармацевтично активний інгредієнт нанесений на оболонковий шар капсули, вільний від фармацевтично активного інгредієнта,

де рідким фармацевтично активним інгредієнтом є етиловий естер  $\omega$ 3-жирної кислоти,

де рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 90 % ваг./ваг. етилового естеру  $\omega$ 3-жирної кислоти,

де етиловий естер  $\omega$ 3-жирної кислоти включає ЕРА етиловий естер і ДНА етиловий естер, і рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 80 % ваг./ваг. у сумі цих двох компонентів, і

де рідка фармацевтична композиція включає не менше ніж 40 % ваг./ваг. ЕРА етилового естеру і не менше ніж 34 % ваг./ваг. ДНА етилового естеру, і оболонковий шар капсули сформований з оболонкової композиції, що містить гліцерин і сорбіт як пластифікатори.

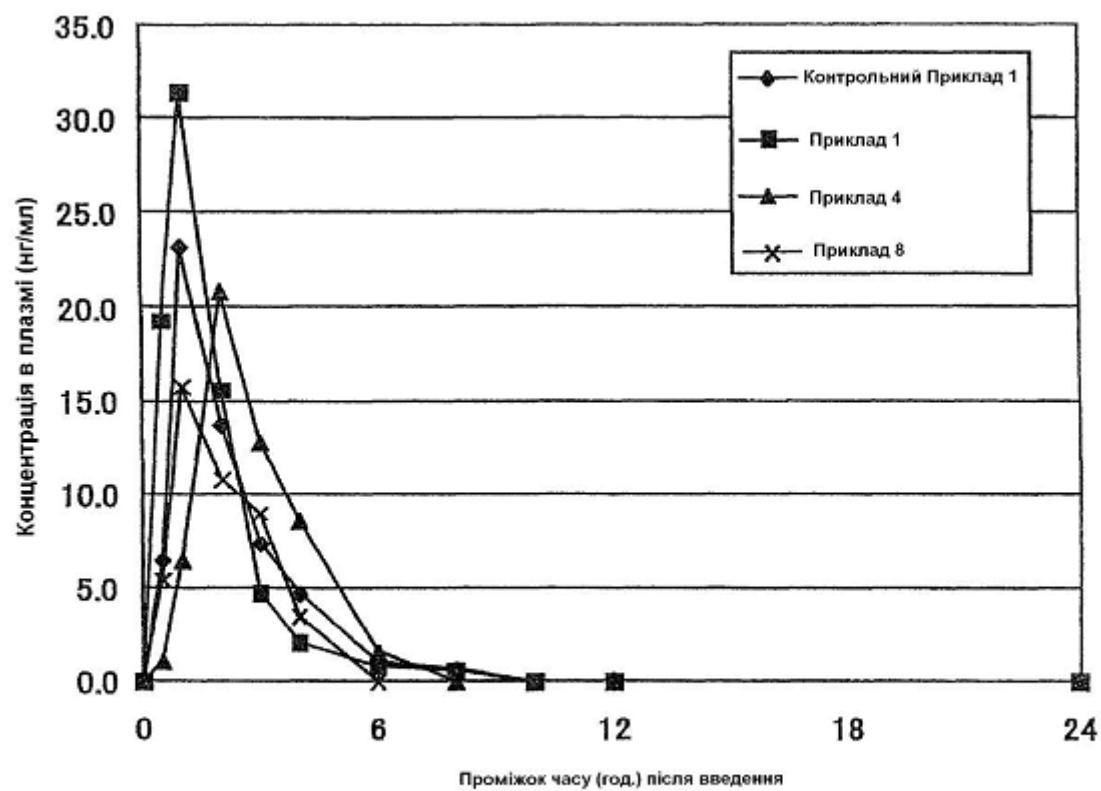
2. Цілісна капсула за пунктом 1, де рідкою фармацевтичною композицією є етилові естери омега-3 кислот 90 за Європейською Фармакопеею.

3. Цілісна капсула за пунктом 1, в якій твердим фармацевтично активним інгредієнтом є лапаквістату ацетат.

4. Цілісна капсула за пунктом 1, в якій твердим фармацевтично активним інгредієнтом є статин.

5. Цілісна капсула за пунктом 4, в якій твердим фармацевтично активним інгредієнтом є аторвастатин.

6. Цілісна капсула за пунктом 4, в якій твердим фармацевтично активним інгредієнтом є симвастатин.



Фіг. 1

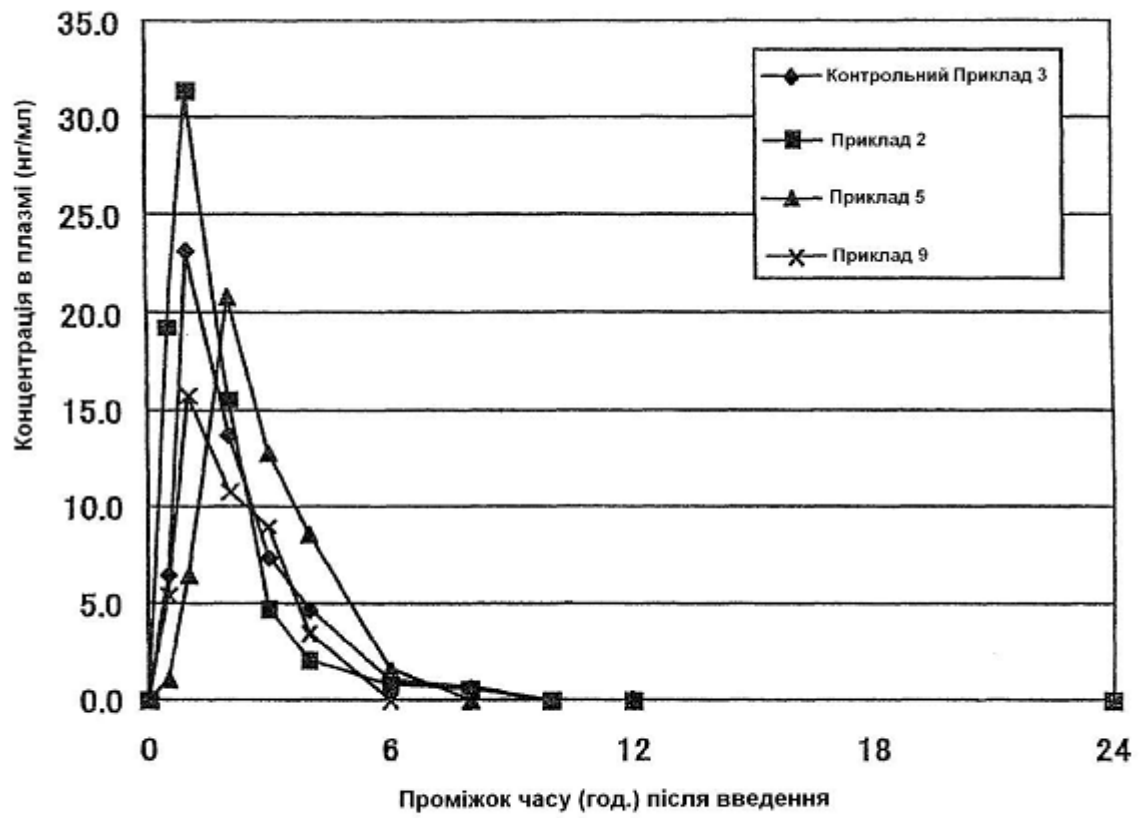


Fig. 2

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601