



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86969

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/20

A61K 47/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА ТВЕРДОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ПЕРИНДОПРИЛУ

1

(21) a200611343  
(22) 29.03.2005  
(24) 10.06.2009  
(86) РСТ/ЕР2005/003277, 29.03.2005  
(31) 10 2004 019 845.4  
(32) 29.03.2004  
(33) DE  
(31) 10 2004 059 521.6  
(32) 09.12.2004  
(33) DE  
(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.  
(72) КЛОБКАР ІЗТОК, SI, ПУНЦУН-КОЛАР АЛЕ-  
СА, SI, ГРАНДОВЕЦ АНІКА, SI, ТУРК УРСКА, SI,  
СОЛОМАЙЕР-ЛАМПІЦ ПОЛОНА, SI  
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є  
(56) WO A 03/059388 24.07.2003  
GB A 2394660 05.05.2004  
(57) 1. Спосіб виробництва твердої фармацевти-  
чної композиції периндоприлу або його солі, що  
включає  
(i) сухе змішування периндоприлу або його солі з  
одним або декількома неорганічними карбоната-  
ми і з одним або декількома носіями або іншими  
компонентами, і  
(ii) суху обробку суміші, одержаної на стадії (i), до  
необхідної твердої форми.  
2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що ком-  
позиція містить трет-бутиламінову сіль периндо-  
прилу.  
3. Спосіб за п.1 або 2, який відрізняється тим,  
що неорганічним карбонатом є карбонат натрію,  
гідрокарбонат натрію, карбонат магнію, карбонат  
кальцію або гідрокарбонат кальцію.  
4. Спосіб за будь-яким з пп.1-3, який відрізня-  
ється тим, що молярне відношення периндопри-  
лу або його солі до неорганічного карбонату  
складає 1 до 0,1-0,9, переважно 1 до 0,50-0,83.  
5. Спосіб за будь-яким з пп.1-4, який відрізня-  
ється тим, що носій являє собою мікрокристаліч-  
ну целюлозу, лактозу або їх суміш.

2

6. Спосіб за п.5, який відрізняється тим, що мік-  
рокристалічна целюлоза має вміст води від 0,3  
до 5,0мас.%, переважно від 0,3 до 1,5мас.%.  
7. Спосіб за п.5 або 6, який відрізняється тим,  
що лактоза є безводною лактозою.  
8. Спосіб за будь-яким з пп.1-7, який відрізня-  
ється тим, що стадію (ii) здійснюють шляхом  
прямого пресування суміші.  
9. Спосіб за будь-яким з пп.1-8, який відрізня-  
ється тим, що композиція також містить індапамі-  
д або його гідрат.  
10. Спосіб за п.9, який відрізняється тим, що  
гідратом є напівгідрат індапаміду.  
11. Спосіб за п.9 або 10, який відрізняється тим,  
що 90% частинок індапаміду або його гідрату  
мають розмір менше 80мкм.  
12. Спосіб за п.11, який відрізняється тим, що  
90% частинок індапаміду або його гідрату мають  
розмір менше 70мкм.  
13. Тверда фармацевтична композиція периндо-  
прилу або його солі, що містить  
(а) периндоприл або його сіль;  
(б) щонайменше одну речовину, вибрану з:  
- мікрокристалічної целюлози, що має вміст води  
від 0,3 до 5,0мас.%,  
- безводної лактози;  
(в) щонайменше один неорганічний карбонат і  
(г) необов'язково, інші компоненти.  
14. Композиція за п.13, яка відрізняється тим,  
що молярне відношення периндоприлу або його  
солі до неорганічного карбонату складає 1 до 0,1-  
0,9, переважно 1 до 0,50-0,83.  
15. Композиція за п.13 або 14, яка відрізняється  
тим, що мікрокристалічна целюлоза має вміст  
води від 0,3 до 1,5мас.%.  
16. Композиція за п.15, яка відрізняється тим,  
що додатково містить індапамід або його гідрат.  
17. Композиція за п.16, яка відрізняється тим,  
що 90% частинок індапаміду або його гідрату  
мають розмір менше 80мкм

Винахід відноситься до способу виробництва  
твердої фармацевтичної композиції периндопри-  
лу або його солі, а також до самої твердої фар-  
мацевтичної композиції.

Інгібітори АПФ (ангіотензинперетворюючого  
ферменту), такі як периндоприл, являють собою  
проліки для периндоприлату, що є активною ре-  
човиною in vivo. Тверді фармацевтичні препара-

(13) C2

(11) 86969

(19) UA

ти, такі як таблетки, особливо страждають у результаті розкладання речовин, що приводить до зниження ефективної кількості периндоприлу. Основними шляхами розкладання є 1) гідроліз ефірної групи і 2) внутрішньомолекулярна циклізація, в результаті якої утворюється дікетопіперазин (ДКП), особливо в кислому середовищі.

Здійснювалися різні спроби стабілізувати тверді композиції інгібіторів АПФ.

[Згідно EP-280 999] для стабілізації препаратів інгібіторів АПФ використовували карбонати лужних або лужноземельних металів. Розкрито, що, зокрема, карбонат магнію є придатним стабілізуючим карбонатом, для якого доведена ефективність у сполученні з еналаприлом. Компоненти цих композицій обробляють способами вологої грануляції, одержуючи необхідні таблетки. і

Крім того, [у WO 03/075842] розкриті препарати гідрохлориду моексиприла, що стабілізовані додаванням карбонатів лужних або лужноземельних металів.

Як суміш, що включає гідрохлорид моексиприлу, так і карбонат з лужною реакцією обробляють способом вологої грануляції, тому стабілізуючий ефект, імовірно, є наслідком утворення натрієвої солі моексиприлу *in situ*. Далі розкрито, що кількість карбонату повинна бути більшою, ніж стехіометрична кількість гідрохлориду моексиприлу.

У такий же спосіб [у US 5350582] розкрито використання стабілізації інгібітору АПФ малеата еналаприлу додаванням речовин з лужною реакцією, що приводить до утворення відповідної більш стабільної натрієвої солі еналаприлу.

Цю реакцію *in situ* можна здійснити з використанням гідрокарбонату натрію і і процесу вологої грануляції, що дає можливість нейтралізувати лужним стабілізатором малеат еналаприлу. На 1моль малеата еналаприлу використовують сумарно 3моль гідрокарбонату натрію.

Однак, вищезгадані підходи до одержання стабілізованих препаратів інгібіторів АПФ, таких як периндоприл, мають недолік - вони завжди включають використання води, що, у свою чергу, знижує стабільність. Більш того ці способи часто не дозволяють виготовити фармацевтичну композицію, що володіє достатньою стабільністю, особливо при збереженні протягом тривалих періодів часу. Нарешті, використання стадії вологої грануляції вимагає засобів для видалення грануляційної рідини на більш пізній стадії з метою одержання готової твердої композиції.

Отже, метою даного винаходу є розробка способу виробництва твердої фармацевтичної композиції периндоприлу, що дозволяє уникнути вищеписаних проблем загальноприйнятих способів, а також твердої фармацевтичної композиції периндоприлу, що має високу стабільність і містить тільки мініорні кількості продуктів розкладання.

Дана мета несподівано досягнута за допомогою способу за пп.1-12 і композиції за пп.13-17.

Спосіб виробництва твердої фармацевтичної композиції периндоприлу або його солі за винаходом включає

(i) сухе змішування периндоприлу або його солі щонайменше з одним неорганічним карбонатом, щонайменше з одним носієм і можливо з іншими компонентами, і

(ii) суху обробку суміші, отриманої на стадії (i), до необхідної твердої форми.

На стадії (i) периндоприл або його сіль у сухому вигляді змішують щонайменше з одним неорганічним карбонатом, щонайменше з одним носієм і можливо з іншими компонентами. Термін "сухе змішування" означає що до жодного з інгредієнтів, що змішуються, не додають рідини, таку як вода етанол або їхню комбінацію, і, крім того, змішування здійснюють без додавання такої рідини.

Дослідження показали, що периндоприл краще використовувати у формі його трет-бутиламінової солі, що часто називають периндоприла ербуміном, оскільки це приводить до дуже стабільних композицій.

Периндоприла ербумін може існувати в різних поліморфних формах, наприклад, у формі  $\alpha$ , розкритої [в WO 01/87835], формі  $\beta$ , розкритої [в WO 01/87836], і у формі  $\gamma$ , розкритої [в WO 01/83439]. Перевагою даної композиції є те, що небажане перетворення поліморфа відвернено або, принаймні, сильно зменшено.

Неорганічний карбонат переважно являє собою карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, карбонат магнію, карбонат кальцію, гідрокарбонат кальцію або їхню суміш.

Крім того, показано, що дуже стабільні композиції можуть бути отримані, коли молярне відношення периндоприлу або його солі до неорганічного карбонату складає 1 до 0,1-0,9, більш переважно 1 до 0,05-0,83.

Носій може являти собою неорганічну або органічну речовину. Кращими прикладами таких носіїв є двоосновний фосфат кальцію, триосновний фосфат кальцію, оксид магнію, мікрокристалічна целюлоза, порошокподібна целюлоза, лактоза і крохмаль. У більш кращому втіленні носій являє собою мікрокристалічну целюлозу, лактозу або їхню суміш.

Особливо краща мікрокристалічна целюлоза, що має низький вміст води від 0,3 до 5,0мас.%, переважно від 0,3 до 1,5мас.%. Зміст води визначають як втрату при висушуванні зразка в термостаті при 100-150°C до досягнення постійної маси.

Крім цього, лактоза переважно являє собою безводну лактозу.

Композиції, що отримані при використанні мікрокристалічної целюлози з вищезгаданим вмістом води і/або безводної лактози, мають дуже низький рівень розкладання і, отже, є високостабільними продуктами.

Необов'язково присутні інші компоненти являють собою типові речовини, використовувані у виробництві фармацевтичних композицій, що включають, наприклад, розпушувачі і ковзні речовини. Кращі ковзні речовини можуть бути обрані з групи, що складається із стеарата магнію, стеарата кальцію, касторової олії, гліцерилмоностеарату, гідрованої рослинної олії, поліетиле-  
н-  
г

ліколю, стеарилфумарата натрію, стеаринової кислоти, тальку і стеарата цинку.

Крім того, виявлено, що особливо переважно, щоб композиція також містила індапамід або його гідрат. Вміст води такого гідрату може варіювати в залежності від рівня вологості атмосфери і може складати аж до 3% у випадку напівгідрату. Кращим гідратом є напівгідрат.

Також показано, що кращі композиції, які містять індапамід або його гідрат у формі частинок, що мають визначені розміри. Переважно, щоб 90об.% частинок індапаміду або його гідрату мали розмір менше 80мкм, зокрема, менше 70мкм.

Ці кращі розміри часток мають позитивний вплив на однорідність вмісту й вивільнення композиції.

На стадії (ii) отриману суміш піддають сухій обробці до необхідної твердої форми. Термін "суха обробка" означає, що в суміш не додають рідину й обробку також здійснюють без додавання якої-небудь, рідини. Переважно, щоб суміш, отриману на стадії (i), обробляли за допомогою прямого пресування, використовуючи придатне устаткування, наприклад, штампувальний апарат для таблеток.

Таким чином, спосіб за винаходом дозволяє уникнути використання яких-небудь рідин, включаючи воду або водяні рідини, що самі по собі можуть привести до небажаних реакцій розкладання. Несподівано, що незважаючи на усунення, наприклад, стадії вологої грануляції, за допомогою способу за винаходом можливо виготовити дуже стабільні композиції периндоприлу або його солі. Зокрема, було виявлено, що в таблетках, виготовлених даним способом, після збереження утворюються тільки невеликі кількості, дікетопіперазину (ДКП). Крім того, несподівано, було виявлено, і що; використання невеликих кількостей неорганічного карбонату, тобто нижче стехіометричної кількості, забезпечує додатковий стабілізуючий ефект, навіть незважаючи на те, що відповідно до попереднього рівня техніки необхідно використовувати щонайменше стехіометричні кількості.

Способом за винаходом переважно одержують таблетки, міні таблетки або гранули.

Крім того, винахід також відноситься до твердої фармацевтичної композиції периндоприлу або його солі, що містить

(а) периндоприл або його сіль,

(б) щонайменше одну речовину з:

- мікрокристалічною целюлозою, що має вміст води від 0,3 до 5,0мас.%;

- безводну лактозу,

(в) можливо, щонайменше, один неорганічний карбонат і

(г) можливо, інші компоненти.

Кращі втілення цієї композиції вже описані вище у відношенні способу за винаходом. У такому кращому втіленні щонайменше один неорганічний карбонат присутній у композиції за винаходом. Зокрема, бажано, щоб молярне відношення периндоприлу або його солі до неорганічного карбонату складало 1 до 0,1-0,9; переважно 1 до 0,50-0,83.

Також переважно, щоб композиція додатково містила індапамід або його гідрат, і 90об.% частинок індапаміду або його гідрату мали розмір менше 80мкм, зокрема менше 70мкм.

Більш того, мікрокристалічна целюлоза переважно повинна мати вміст води від 0,3 до 1,5мас.%.

Несподівано було показано, що при використанні периндоприлу або його солі в сполученні або з мікрокристалічною целюлозою, що має зазначений вміст води від 0,3 до 5,0мас.%, і/або з безводною лактозою одержують дуже стабільну композицію. Це суперечить вказівкам попереднього рівня техніки, де присутність рідини, такої як вода, як правило, необхідно для стадії вологої грануляції або реакції нейтралізації лужним стабілізатором кислого інгібітору АПФ.

Крім того, даний спосіб не приводить до істотного перетворення поліморфів периндоприлу або його солі, що є додатковою перевагою в порівнянні з загальноприйнятими способами.

Приведені нижче приклади служать для більш докладної демонстрації винаходу. і

Приклади

Приклад 1 (порівняння) і приклади 2-7 (винахід)

Для прикладів 2-4 (винахід) периндоприлу ербумін, а також речовини, використовувані як носії, й інші компоненти просівали через сито. У прикладах 5-7 використовували кращу комбінацію периндоприлу ербуміну з індапамідом. Просіяні речовини, за винятком ковзні речовини стеарата магнію, змішували в сухому вигляді. Потім в отриману суміш додавали стеарат магнію і суміш гомогенізували. Після цього гомогенізовану суміш пресували, використовуючи штампувальний апарат для таблеток Exacta X від Wilhelm Fette, щоб одержати таблетки. Як порівняння використовували таблетки, що є у продажу в даний час, які містять периндоприлу ербумін і мають склад, зазначений у таблиці.

Таблиця

Приклад	1 (порівняння)	2	3	4	5	6	7 *
Інгредієнт	мг/ таблетка	мг/ таблетка	мг/ таблетка	мг/ таблетка	мг/ таблетка	мг/ таблетка	мг/ таблетка
Периндоприлу ербумін	4	4	4	4	4	4	4
Індапамід	-	-	-	-	1,25	1,25	1,25
Мікрокристалічна целюлоза	22,50	22,50	-	-	-	-	-
Мікрокристалічна целюлоза з низьким вмістом води <1,5%	-	-	22,50	22,50	22,50	22,50	22,50
Лактози моногідрат	62,78	62,15	-	62,15	71,03	71,53	70,78

Продовження таблиці

Лактоза безводна	-	-	62,15	-	-	-	-
Гідрокарбонат натрію	-	0,63	0,63	-	0,50	-	0,75
Колоїдний кремнезем	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Стеарат магнію	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45

\* Безводна лактоза являє собою лактозу, що має вміст води менше 1мас.%, що визначено методом Карла-Фішера відповідно до статті 2.5.12 Європейської Фармакопеї (European Pharmacopoeia).

Таблетки, виготовлені відповідно до прикладу 1 і відповідно до прикладів 2, 3 і 4, зберігали протягом 3-х тижнів при 50°C у закритих контейнерах. Результати, приведені нижче, показують кількість дікетопіперазину через 3 тижні.

Приклад	Дікетопіперазин (ДКФ) (%)
1	0,49
2	0,06
3	0,07
4	0,16

Порівняння приклада 1 із прикладом 4 показує, що навіть без карбонату з лужною реакцією має місце зменшення кількості дікетопіперазину у випадку приклада 4 з використанням мікрокристалічної целюлози з низьким вмістом вологи. У випадку прикладів 2 і 3, де як стабілізатор використовувався гідрокарбонат натрію, були визначені навіть більш низькі кількості дікетопіперазину.

Кількість дікетопіперазину визначали методом ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії) з використанням стовпчика Hypersil і ODS, 250мм×4,6мм внутрішнього діаметру, заповненого 5мкм часткимік і детектор, що працює при довжині хвилі 215нм.

Гradientне елюювання здійснювали, використовуючи наступну рухливу фазу:

А: буферний розчин рН 2,0, отриманий шляхом додавання в 1000мл, мірну колбу 0,92г гептансульфоната натрію і 1мл триетиламіну (TEA) і наповнення водою до мітки об'єму і доведення значення рН розчину до 2,0 перхлорною кислотою;

Б: ацетонітрил

Час (хв)	%А	%Б
0	70	30

1	70	30
20	40	60
25	40	60
35	20	80
40	0	100
45	70	30

Швидкість струму рухливої фази встановлювали на 1,0мл/хв., а температуру стовпчика встановлювали на 70°C. Впорскували 20мкл стандартного розчину і розчину зразка робочої концентрації приблизно 3,0мг/мл периндоприлу ербуміну в буферному розчині рН 2,0. Дікетопіперазин детектували за часом утримання піка ДКП на хроматограмі стандартного розчину. Відсоток дікетопіперазину обчислювали у вигляді % площі.

Таблетки відповідно до прикладів 2, 3 і 4 додатково зберігали протягом і 4-х тижнів при 40°C при відносній вологості 75% у закритих контейнерах. Знову визначали кількість продукту розкладання (дікетопіперазин) як зазначено вище.

Результати приведені нижче в таблиці.

Приклад	Дікетопіперазин (ДКП) (%)
2	0,04
3	0,04
4	0,08

Ці експерименти показують, що дуже стабільні композиції були отримані в прикладах 2 і 3, де виготовлення проводилося без використання стабільної вологої грануляції і з включенням гідрокарбонату натрію як стабілізатора.

Таким чином, вищеописані експерименти показують, що шляхом відповідного вибору ексципієнтів і усунення стадії вологої грануляції можуть бути отримані таблетки, що навіть у присутності вологи дуже стабільні.