



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77156** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/505
A61K 47/02
A61P 3/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТЯТЬ А НМГ СОА ІНГІБІТОР РЕДУКТАЗИ

1

2

(21) 2002086973

(22) 04.08.2000

(24) 15.11.2006

(86) PCT/GB00/03017, 04.08.2000

(31) 0001621.1

(32) 26.01.2000

(33) GB

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Крікмор Джозеф Річард, US, Віджинс Норман
Алфред, US

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) EP A 0521471 07.01.1993

GB A 2262229 16.06.1993

WO A 9723200 03.07.1997

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить (Е)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]- (3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт і неорганічну сіль, в якій катіон є полівалентним, за умови, що аніон неорганічної солі не є фосфатом.

2. Фармацевтична композиція за пунктом 1, в якій катіон неорганічної солі вибирають з кальцію, магнію, цинку, алюмінію і заліза.

3. Фармацевтична композиція за пунктом 1 або 2, в якій аніон неорганічної солі вибирають з карбонату, силікату, оксиду і метасилікату.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 1-3, в якій аніон неорганічної солі вибирають з силікату, оксиду і метасилікату.

5. Фармацевтична композиція за пунктом 1 або 2, в якій неорганічна сіль являє собою метасилікат алюмінію-магнію.

6. Фармацевтична композиція за пунктом 1, що являє собою таблетку або порошок.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить більше 5 мг активного інгредієнта.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить більше 10 мг активного інгредієнта.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій співвідношення між неорганічною сіллю і активним інгредієнтом знаходиться в інтервалі 1:80-50:1 за масою.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, що додатково включає один або більше наповнювачів, зв'язуючих речовин, дезінтеграторів або змащувальних речовин.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 1-7, в якій активний інгредієнт присутній у кількості 1-50% від маси композиції.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 1-7, в якій неорганічна сіль присутня у кількості 1-50% від маси композиції.

13. Фармацевтична композиція за пунктом 10, в якій наповнювач присутній у кількості 30-90% від маси композиції.

14. Фармацевтична композиція за пунктом 10 або 13, в якій зв'язуюча речовина присутня в кількості 2-90% від маси композиції.

15. Фармацевтична композиція за пунктом 10, 13 або 14, в якій дезінтегруюча речовина присутня у кількості 2-10% від маси композиції.

16. Фармацевтична композиція за пунктом 10, 13, 14 або 15, в якій змащувальна речовина присутня у кількості 0,5-3% від маси композиції.

17. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій активний інгредієнт являє собою кальцієву сіль (Е)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]- (3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти.

18. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій неорганічна сіль, катіон якої є полівалентним, не є синтетичним гідрокальцитом.

19. Фармацевтична таблетка, яка містить (Е)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]- (3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт і неорганічну сіль, катіон якої є полівалентним, за умови, що аніон неорганічної солі не є фосфатом.

20. Застосування неорганічної солі, в якій катіон є полівалентним катіоном, для стабілізації (Е)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-метил(метилсульфоніл)аміно]піримі-

(13) **C2**

(11) **77156**

(19) **UA**

дин-5-іл]- (3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, за умови, що аніон неорганічної солі не є фосфатом.

21. Застосування за пунктом 20, в якому аніон неорганічної солі вибирають з карбонату, силікату, оксиду і метасилікату.

22. Застосування за пунктом 20, в якому аніон неорганічної солі вибирають з силікату, оксиду і метасилікату.

23. Застосування за пунктом 20, в якому аніон неорганічної солі, в якій катіон є полівалентним, являє собою метасилікат алюмінію-магнію.

24. Застосування за пунктом 20 або 21, де неорганічна сіль, катіон якої є полівалентним, не є синтетичним гідрокальцитом.

25. Спосіб одержання стабілізованої фармацевтичної композиції, що включає введення неорганічної солі, катіон якої є полівалентним, в фармацевтичну композицію, що містить (E)-7-[4-(4-

фторфеніл)-6-ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]- (3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт і неорганічну сіль, катіон якої є полівалентним, за умови, що аніон неорганічної солі не є фосфатом.

26. Спосіб за пунктом 25, в якому аніон неорганічної солі вибирають з карбонату, силікату, оксиду і метасилікату.

27. Спосіб за пунктом 25, в якому аніон неорганічної солі вибирають з силікату, оксиду і метасилікату.

28. Спосіб за пунктом 25 або 26, де неорганічна сіль, катіон якої є полівалентним, не є синтетичним гідрокальцитом.

29. Спосіб за пунктом 25, в якому неорганічна сіль, в якій катіон є полівалентним, являє собою метасилікат алюмінію-магнію.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій і, більш конкретно, до фармацевтичної композиції, що містить (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]- (3R,5S)-3,5-дигідрокси-гепт-6-енову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль (що згадується далі в тексті як «Агент»). Зокрема, до натрієвих і кальцієвих солей, особливо до кальцієвої солі, тобто кальцієвої солі біс[(E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]- (3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти (Формула I якої представлена нижче).

Агент розкритий, як інгібітор 3-гідрокси-3-метилглутарил CoA редуктази (HMG CoA редуктаза) в [заявці в Європейський патент, Публікація №0521471 і в Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444] і він використовується для лікування гіперхолестеринемії, гіперліпідпротейнемії, і атеросклерозу.

Проблема, пов'язана з вказаним Агентом полягає в тому, що ця речовина особливо чутлива до деградації в певних умовах. Основними продуктами розкладання є відповідний (3R, 5S) лактон (далі в тексті «лактон») і продукт окислення (далі в тексті «B2»), в якому гідрокси група, сусідня з вуглець-вуглецевим подвійним зв'язком окислюється до кетонної функціональної групи. Існуюча можливість значної деградації Агенту утрудняє одержання і виробництво фармацевтичної композиції з прийнятним терміном зберігання як ринкового продукту.

Фармацевтичні рецептури деяких солей 7-заміщених-3,5-дигідрокси-6-гептенової кислоти, які є інгібіторами HMG CoA редуктази, розкриті в UK Patent 2262229 і зазначається, що вони чутливі до розкладання під дією рН середовища. Рецептури, що розглядаються вимагають присутності лужного середовища (наприклад, карбонату або бікарбонату), яке здатне створювати рН, щонайменше, 8 у водному розчині або дисперсійному середовищі

композицій, що розглядаються.

Однак, автори встановили, що для Агенту, що розглядається недостатнє підвищення стабільності тільки за допомогою регулювання рН рецептури. Заявники виявили, що стабільність Агенту підвищується внаслідок вибору неорганічної солі, яку додають в композицію, і яка містить один або більше полівалентних неорганічних катіонів. Не обмежуючись конкретно теорією, Заявник вважає, що полівалентний неорганічний катіон стабілізує структуру Агенту і робить його менш чутливим до окислення і/або лактонізації. Відмітними ознаками винаходу є

(1) Фармацевтична композиція, що включає Агент як активний інгредієнт і неорганічну сіль з полівалентним катіоном.

(2) Застосування неорганічної солі з полівалентним катіоном як стабілізуючий агент фармацевтичної композиції, що включає Агент.

Переважними відмітними ознаками винаходу є наступні:

(1) Агент присутній в композиції в кількості більше за 5мг, переважно, більше за 10мг. Виключаються композиції, в яких Агент присутній в кількості 1мг, 2мг, 5мг і 10мг. Переважні композиції являють собою такі, в яких кількість Агенту становить 20мг, 40мг або 80мг.

(2) Стабілізуюча сполука не є синтетичним гідротальцитом.

(3) Фармацевтичну композицію формують у вигляді таблетки або порошку. Переважна фармацевтична композиція даного винаходу являє собою таблетку.

Полівалентний катіон неорганічної солі може бути вибраний з наступних елементів: кальцію, магнію, цинку, алюмінію і заліза або їх сумішей. Переважними полівалентними катіонами є: кальцій, алюміній і магній або їх суміш. Особливо переважні полівалентні катіони являють собою алюміній і магній або їх суміш.

Протианіон неорганічної солі може бути вибраний з фосфату, карбонату, силікату, оксиду і

метасилікату. Переважні протианіони вибирають з карбонату, силікату, оксиду і метасилікату. Найбільш переважні протианіони вибирають з силікату, оксиду або метасилікату.

Індивідуальні аспекти даного винаходу включають неорганічну сіль з полівалентним катіоном, вибраним з будь-якого з вказаних вище, а протианіон також вибирають з будь-якого з вказаних вище.

Переважними неорганічними солями, призначеними для використання в даному винаході, можуть служити: алюміній-магній метасилікат (Neusolin™, Fuji Chemical Industry Limited), двоосновний або триосновний фосфат кальцію, триосновний фосфат магнію і триосновний фосфат алюмінію. Особливо переважними сполуками є алюміній-магній метасилікат і триосновний фосфат кальцію.

Також переважно, щоб композиція, що розглядається володіла хорошою текучістю для полегшення переробки в одиничні дозовані форми, призначені для перорального застосування, наприклад, в таблетки, а також хорошими характеристиками, що стосуються дезінтеграції і розчинення при формуванні таблеток для перорального застосування, причому такі таблетки можуть включати різні ефективні дози.

Співвідношення між неорганічною сіллю і Агентам в фармацевтичній композиції знаходиться в інтервалі 1:80-50:1 маси., наприклад, 1:50-50:1 маси., аж до 1:10-10:1 маси., і більш переважно 1:5-10:1 маси.

Переважно, фармацевтичну композицію даного винаходу формують в пероральну лікарську форму, наприклад, в таблетки. Згідно з додатковим аспектом, даний винахід включає фармацевтичну композицію, що містить Агент, неорганічну сіль з полівалентним катіоном, і один або більше наповнювачів, зв'язуючих агентів, дезінтеграторів або змащувальних агентів. Інший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції для перорального застосування, що включає Агент, один або більше наповнювачів, одне або більше зв'язуючих, один або більше дезінтеграторів, один або більше змащувальних агентів і неорганічну сіль з полівалентним катіоном.

Відповідні наповнювачі включають, наприклад, лактозу, цукор, крохмаль, модифікований крохмаль, маніт, сорбіт, неорганічні солі, похідні целюлози (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, целюлозу), сульфат кальцію, ксиліт і лактит.

Відповідні зв'язуючі агенти включають, наприклад, полівінілпіролідон, лактозу, крохмаль, модифікований крохмаль, цукор, аравійську камедь, трагакант, гуарову смолу, пектин, зв'язуючі на основі воску, мікрокристалічну целюлозу, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, співполівідон, желатин і альгінат натрію.

Відповідні дезінтегратори включають, наприклад, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, натрійкрохмальгліколят, кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу і гідроксипропілцелюлозу.

Відповідні змащувальні агенти включають, на-

приклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту, стеарат кальцію, тальк, карнаубський віск, гідровані рослинні олії, мінеральне масло, поліетиленгліколи і стеарилфумарат натрію.

Додаткові традиційні ексципієнти, які можуть додаватися в композицію, включають консерванти, стабілізатори, антиоксиданти, кондиціонери на основі текучих оксидів кремнію, антиадгезиви, або гліданти.

Інші відповідні наповнювачі, зв'язуючі агенти, дезінтегратори, змащувальні речовини і додаткові ексципієнти, які можуть використовуватися, описані в [Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, American Pharmaceutical Association; The theory and practice of industrial pharmacy, 2nd Edition, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical dosage forms: Tablets Volume 1, 2nd edition, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern pharmaceuticals, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979; and Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, 1975].

Звичайно Агент присутній в кількості в інтервалі 1-50%, наприклад, 1-25%, або 1-20%, і переважно 5-18%мас.

Звичайно, неорганічна сіль, така як триосновний фосфат кальцію, присутня в кількості 1-25%, наприклад, 1-20%, або 5-18%мас.

Як правило, один або більше наповнювачів присутні в композиції в кількості 30-90%мас.

Звичайно, один або більше зв'язуючих агенти присутні в кількості 2-90%мас.

Як правило, один або більше дезінтеграторів присутні в кількості 2-10%, особливо, 4-6%мас.

Потрібно мати на увазі, що конкретний ексципієнт може виконувати функції, як зв'язуючого агента, так і наповнювача, або зв'язуючого агента, наповнювача і дезінтегратора. Звичайно, загальна кількість наповнювача, зв'язуючого агента і дезінтегратора становить, наприклад, 70-90% від маси композиції.

Як правило, в композиції присутні одна або більше змащувальних речовин в кількості 0,5-3%, особливо, 1-2%мас.

Фармацевтична композиція даного винаходу може бути одержана з використанням стандартних методик і способів виробництва, звичайно відомих в даній області техніки, наприклад, внаслідок сухого змішування компонентів. Так наприклад, Агент і неорганічна сіль з полівалентним катіоном, один або більше наповнювачів, одна або більше зв'язуючих речовин і один або більше дезінтеграторів, а також додаткових ексципієнтів, якщо бажано, змішують один з одним. Компоненти суміші перед перемішуванням, або сама суміш можуть бути пропущені через отвори сита, наприклад, сита з отворами 400-700мкм. Змащувальну речовину, яка також може пропускатися через сито, потім додають в суміш і перемішування продовжують до одержання гомогенної суміші. Потім одержану суміш пресують в таблетки. З іншого боку, можна використати техніку вологого гранулювання. Так наприклад, Агент і неорганічну сіль з полівалентним катіоном, один або більше наповнювачів, одну або більше зв'язуючих речовин і частину дезінтегратора, а також інші додаткові ексципієнти, якщо бажано, змішують один з одним, наприклад, з викорис-

танням гранулятора, і одержаний порошок гранулюють в присутності невеликого об'єму очищеної води. Гранулят сушать і пропускають через млин. Кількості, дезінтегратора, що залишилися і змащувальної речовини додають до розмолотого грануляту і, після перемішування, одержану в результаті гомогенну суміш пресують в таблетки. Потрібно мати на увазі, що різні модифікації способу сухого перемішування і вологої грануляції, що включають порядок додання компонентів і їх скринінгу і перемішування до пресування в таблетки, можуть здійснюватися відповідно до принципів, відомих в даній області техніки.

Далі, на таблетки може бути нанесене покриття, наприклад, методом розпилення плівкоутворюючих композицій на водній основі. Таке покриття може містити, наприклад, лактозу, гідроксипропілметилцелюлозу, триацетин, діоксид титана і оксиди заліза. Комбінації інгредієнтів покриття є комерційно доступними продуктами, наприклад, ті, що описані в наступних нижче прикладах. Покриття, що розглядаються можуть становити, наприклад, 0,5-10% від маси складу для таблетування, особливо, 1-6%, і переважно, 2-3%. Покриття, що містять оксиди заліза особливо переважні, оскільки вони зменшують швидкість утворення продуктів фотодеградації Агента.

Відповідно до сказаного вище, відмітною ознакою винаходу є фармацевтична композиція, що містить Агент, причому вказана композиція має світлозахисне покриття на основі оксидів заліза.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу одержання стабілізованої фармацевтичної композиції, який полягає в змішуванні Агента з неорганічною сіллю з полівалентним катіоном. Ще один аспект даного винаходу, відноситься до способу одержання стабілізованої фармацевтичної композиції, який полягає у введенні в фармацевтичну композицію, що містить Агент, неорганічної солі з полівалентним катіоном.

Приклад 1

Агент	2,50мг
Триосновний фосфат кальцію	20,0мг
Мікрокристалічна целюлоза	47,0мг
Моногідрат лактози	47,0мг
Натрійкрохмальгліколят	3,00мг
Бутоксилований гідрокситолуол	0,05мг
Стеарат магнію	1,00мг

Агент, мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози, натрійкрохмальгліколят, триосновний фосфат кальцію і, бутоксилований гідрокситолуол перемішували один з одним протягом 10 хвилин. Стеарат магнію пропускали через сито з отворами #40меш (425мкм) і додавали в суміш, після чого перемішування продовжували протягом трьох хвилин. Одержану в результаті гомогенну суміш пресували в таблетки.

Вказані таблетки зберігали при 70°C/80% відносній вологості протягом одного тижня. Через тиждень було встановлено, що суміш містить всього 0,11%мас./мас., продукту окислення В2 і тільки 0,50%мас./мас., лактону.

Приклад 2

Агент	2,50мг
Повідон	2,50мг
Триосновний фосфат кальцію	20,0мг

Мікрокристалічна целюлоза	47,0мг
Маніт	47,0мг
Натрійкрохмальгліколят	3,00мг
Бутоксилований гідрокситолуол	0,05мг
Стеарат магнію	1,00мг

Агент, повідон, маніт, мікрокристалічну целюлозу, бутоксилований гідрокситолуол, триосновний фосфат кальцію і натрійкрохмальгліколят (у вказаних вище кількостях) перемішували протягом 5-60 хвилин. Стеарат магнію пропускали через сито #40меш (425мкм) і додавали в суміш, після чого перемішування продовжували протягом трьох хвилин. Одержану в результаті гомогенну суміш пресували в таблетки. На пресовані таблетки наносили покриття шляхом розпилення суміші з гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю 400, діоксида титана і оксиду заліза (що випускається під маркою SpectrablendTM фірмою Warner-Jenkinson) і води в місткості для нанесення покриття. Приріст за рахунок нанесеного покриття становив 1-6%, переважно, 2-3%мас./мас.

Таблетки зберігали при 70°C/відносний вологості 80% протягом одного тижня. Через тиждень було встановлено, що утворилося всього лише 0,06%мас./мас., продукту окислення В2 і лише 2,22%мас./мас., лактону.

Приклад 3

Агент	2,60мг
Кросповідон	3,75мг
Триосновний фосфат кальцію	5,66мг
Мікрокристалічна целюлоза	15,5мг
Моногідрат лактози	46,5мг
Стеарат магнію	0,94мг

Агент і кросповідон змішували один з одним протягом 5 хвилин і одержану суміш пропускали через сито з розміром отворів 400-700мкм. Після цього, через сито пропускали невелику кількість мікрокристалічної целюлози. Просіяний матеріал протягом 10 хвилин перемішували з іншими інгредієнтами, виключаючи змащувальну речовину. Стеарат магнію пропускали через #40меш (425мкм) сито і додавали до суміші, після чого перемішування продовжували ще протягом 3 хвилин. Одержану в результаті гомогенну суміш пресували в таблетки. На спресовані таблетки наносили покриття шляхом розпилення по поверхні суміші з моногідрату лактози, гідроксипропілметилцелюлози, триацетину і оксиду заліза (що випускається фірмою Colorcon, як Opadry IITM), а також води в місткості для нанесення покриттів. Приріст за рахунок покриття становив 1-6%мас./мас., переважно, 2-3%мас./мас.

Одержані таблетки зберігали при 70°C/80% відносній вологості протягом тижня. Після закінчення вказаного часу було зафіксоване утворення лише 0,19%мас./мас., продукту окислення В2 і тільки 2,71%мас./мас. лактону.

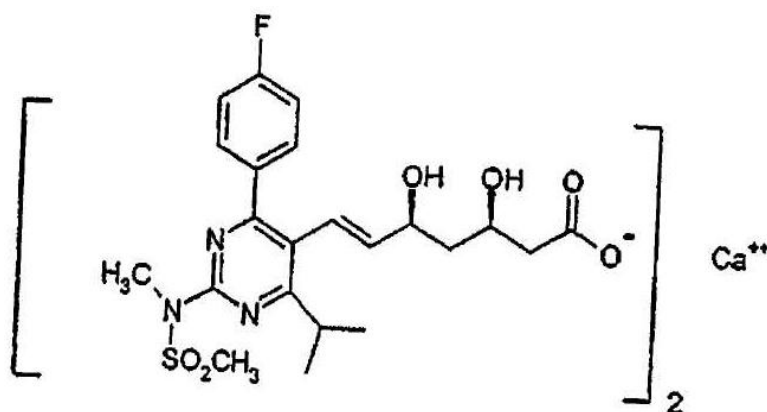
Приклад 4

Агент	2,50мг
Повідон	2,50мг
Триосновний фосфат кальцію	20,0мг
Мікрокристалічна целюлоза	34,5мг
Моногідрат лактози	34,0мг
Натрійкрохмальгліколят	6,00мг
Стеарат магнію	1,00мг
Бутоксилований гідрокситолуол	0,05мг

Частину триосновного фосфату кальцію і бутоксилюваного гідрокситолуолу змішували протягом 30 секунд в мішку. Агент, повідон, кількість триосновного фосфату кальцію, що залишилася, мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози, суміш триосновний фосфат кальцію/бутоксилюваний гідрокситолуол і частину натрієкрохмальгліколяту змішували протягом 30 секунд в грануляторі. Порошкоподібну суміш гранулювали в присутності очищеної води протягом 1 хвилини при швидкості додання 70мг/таблетка/хвилина. Гранулят сушили в сушарці з псевдосхідним шаром при 50°C доти, поки втрати від сушки не досягали величини менше за 2%мас./мас. Висушений гранулят пропускали че-

рез млин (наприклад, Comil™). Розмолотий гранулят і кількість натрієкрохмальгліколяту, що залишилася, перемішували протягом 5 хвилин. Стеарат магнію пропускали через #40меш (425мкм) сито і додавали до суміші, після чого перемішування продовжували протягом трьох хвилин. Одержану в результаті суміш пресували в таблетки.

Одержані таблетки зберігали при 70°C/80% відносній вологості протягом одного тижня. Після закінчення вказаного часу утворювалося лише 0,23%мас./мас., продукту окислення В2 і тільки 0,28мас./мас. лактону.



Формула I