



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97489 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ АМОРФНИЙ РОЗУВАСТАТИН КАЛЬЦІЮ

1

(21) a200903821  
(22) 11.09.2007  
(24) 27.02.2012  
(86) PCT/HU2007/000082, 11.09.2007  
(31) P06 00728  
(32) 18.09.2006  
(33) HU  
(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.  
(72) ВІРАГ МАРІА, HU, МОНОШТОРІ ІДІКО, HU  
(73) РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., HU  
(56) WO 01/54668 A, 02.08.2001  
EP 1336405 A, 20.08.2003  
WO 2004/071402 A, 26.08.2004  
US 2004/072894 A1, 15.04.2004  
US 5180589 A, 19.01.1993  
(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить аморфний розувастатин кальцію, яка **відрізняється** тим, що вона містить гідроксид магнію та/або ацетат кальцію або глюконат кальцію, або гліцерофосфат кальцію, або гідроксид алюмінію як стабілізуючу добавку та один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів.  
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона містить гідроксид магнію та/або ацетат кальцію як стабілізуючу добавку.  
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що вона містить розчинник та/або зв'язуючу речовину, та/або розпушувач, та/або змащувальну речовину, та/або речовину для плівкового покриття як фармацевтично прийнятні наповнювачі та, за необхідності, додаткові наповнювачі.

2

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що вона містить лактозу та/або мікрокристалічну целюлозу як розчинник.  
5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що вона містить повідон як зв'язуючу речовину.  
6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що вона містить кросповідон як розпушувач.  
7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що вона містить стеарат магнію як змащувальну речовину.  
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що вона містить плівкове покриття.  
9. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що здійснюють:  
i) просіювання активного інгредієнта, стабілізуючої добавки та/або стабілізуючих добавок та наповнювачів,  
ii) гомогенізування активного інгредієнта, стабілізуючої добавки та/або стабілізуючих добавок, розчинника, зв'язуючої речовини та розпушувача,  
iii) додавання змащувальної речовини до внутрішньої фази,  
iv) перемішування суміші,  
v) при необхідності додавання додаткових наповнювачів у суміш, та пресування у таблетки, та на закінчення  
vi) нанесення плівкового покриття на таблетки.

Даний винахід належить до нової фармацевтичної композиції, що містить розувастатин кальцію в якості активного інгредієнта та гідроксид магнію та/або ацетат кальцію, або глюконат кальцію, або гліцерофосфат кальцію, або гідроксид алюмінію в якості стабілізуючого агента, та способу її виготовлення.

Відомо, що розувастатин {(E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)3,5-дигідроксигепт-6-єнової кислоти кальцієва сіль} в якості активного інгредієнта та спосіб його синтезу вперше описані у патенті EP 521471.

(13) C2  
(11) 97489  
(19) UA

Також відомо, що фармацевтична композиція, яка продається (під торговим найменуванням Crestor), описана серед інших у публікаціях міжнародних заявок WO 01/54668, WO 01/54669 або у патенті US 6316460. Згідно з цими описами виготовлення стабільної, твердої фармацевтичної композиції, що містить розувастатин, може не завершуватися тільки використанням рН-допоміжних сполук, але для попередження утворення лактону та окису продуктів розкладання також вимагається присутність неорганічних солей багатовалентних металів. У фармацевтичній композиції неорганічні солі багатовалентних металів (Ca, Mg, Zn, Al, Fe та їх комбінації) використовують в якості стабілізуючих добавок, такі як метасилікат магнію, алюмінію, трикальційфосфат, тримагнійфосфат та триалюмінійфосфат. Фармацевтична композиція, яка продається (під торговим найменуванням Crestor), містить трикальційфосфат в якості стабілізуючого агента.

Існує декілька заявок на патент та описів винаходів, присвячених проблемам технології приготування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (гідроксиметилглутарил-кофермент А-редуктази, англословний термін - HMG-CoA reductase), а саме статинів, у вигляді препаратів. З літератури відомо, що серед інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, ліпід-знижуючих лікарських засобів, деякі сполуки чутливі до властивостей мікрооточення композиції, фактично до світла, нагріву та вологості. У наступних патентних публікаціях розкрито фармацевтичні композиції, що містять статини, серед інших розувастатин.

У WO 02/089788 описано фармацевтичні композиції, що містять статини, стабільність яких забезпечується за рахунок додавання аміноцукрів (наприклад, N-метилглюкозаміна). Згідно з описом, перевага аміноцукрів відносно неорганічних солей лужноземельних металів полягає в тому, що вони не викликають роздратування слизової оболонки в кишечнику.

У WO 00/53173 описано фармацевтичні композиції з уповільненим вивільненням, що містять статини в якості активних інгредієнтів, у яких вивільнення активного інгредієнта у шлунку та утворення лактону в кислотних умовах запобігають спеціальною структурою гелю та лікарською формою з ентросоліюбільним покриттям.

У WO 01/62230 описано грануляти на основі маніту, в якому активний інгредієнт статини розчиняють у розчині NaOH та додають разом з грануляційним розчином до фармацевтичної лікарської форми.

Згідно з вищезгаданим існуючим рівнем техніки існує потреба в одержанні стабільних фармацевтичних композицій, що містять статини - у даному випадку розувастатин, які легко приготувати у вигляді препаратів.

Задача даного винаходу полягає в тому, щоб розробити стабільну фармацевтичну композицію, яка містить розувастатин кальцію, виготовлення якої є простим, а розроблені композиції роблять

можливим дозопропорційне дозування активного інгредієнта.

Під час експериментів автори винаходу несподівано винайшли, що стабільна фармацевтична композиція може бути одержана з використанням гідроксиду магнію та/або ацетату кальцію, або глюконату кальцію, або гліцерофосфату кальцію, або гідроксиду алюмінію в якості фармацевтичних наповнювачів (ексципієнтів). На додаток до цього можливі композиції фармацевтичних лікарських форм визначені таким чином, що вони підходять для дозопропорційного препарату з сімейства продуктів.

Даний винахід належить до нової фармацевтичної композиції, що містить аморфний розувастатин кальцію та гідроксид магнію та/або ацетат кальцію, або глюконат кальцію, або гліцерофосфат кальцію або гідроксид алюмінію в якості стабілізатора та один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів.

За даним винаходом фармацевтична композиція переважно містить гідроксид магнію та/або ацетат кальцію в якості стабілізуючої добавки.

За даним винаходом фармацевтична композиція містить розчинник та/або пов'язуючу речовину, та/або розпушувач, та/або змащувальну речовину, та/або речовину для плівкового покриття в якості фармацевтично прийнятних наповнювачів та, у випадку необхідності, додаткових наповнювачів.

Фармацевтична композиція містить лактозу та/або мікрористалічну целюлозу в якості розчинника, повідон в якості пов'язуючої речовини, кросповідон в якості розпушувача та стеарат магнію в якості змащувальної речовини.

Нова фармацевтична композиція покрита плівкою.

Даний винахід також належить до способу одержання фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, який полягає в наступних стадіях: просіювання активного інгредієнта та наповнювачів, змішування активного інгредієнта, стабілізуючих добавок, розчинника, пов'язуючої речовини, розпушувача, додавання змащувальної речовини до внутрішньої фази, перемішування суміші, при необхідності - додавання додаткових наповнювачів у суміш, і пресування у таблетки, на закінчення - нанесення покриття на таблетки.

Опис додатково проілюстровано наступними прикладами. Опис прикладів здійснення винаходу

Приклади 1-8:

Для того, щоб підтвердити стабільність фармацевтичних композицій за даним винаходом, досліджували стабільність лікарських форм, що містять розувастатин кальцію, з прикладів 1-8, які одержували одним і тим самим способом з використанням різних стабілізуючих добавок в однакових кількостях.

Під час дослідження на стабільність при навантаженнях фармацевтичні композиції зберігали при 75°C протягом 7 діб.

Таблиця 1

## Композиція фармацевтичної лікарської форми з Прикладів 1-8

Компоненти	Композиції прикладів (мас/мас.%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Розувастатин кальцію	6,93	6,93	6,93	6,93	6,93	6,93	6,93	6,93
Кросповідон	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Лактоза	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00
Мікрокристалічна целюлоза	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
Стеарат магнію	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07
Трикальційфосфат (див.: патент US 6316460 в якості стабілізуючої добавки для порівняння)	25,00							
Гідроксид магнію	-	25,00	-	-	-	-	-	-
Ацетат кальцію	-	-	25,00	-	-	-	-	-
Трометамол	-	-	-	25,00	-		-	-
Глюконат кальцію	-	-	-	-	25,00	-	-	-
Гліцерофосфат кальцію	-	-	-	-	-	25,00	-	-
Ацетат магнію	-	-	-	-	-	-	25,00	-
Гідроксид алюмінію	-	-	-	-	-	-	-	25,00

Вказані композиції (Приклад 1-8) одержували наступним чином:

Активний інгредієнт та наповнювачі просіювали, активний інгредієнт, одну з вказаних стабілізуючих добавок, розчинник та розпушувач змі-

шували. Потім до внутрішньої фази додавали змащувальну речовину, суміш перемішували та пресували у таблетки.

Результати дослідження на стабільність при навантаженнях наведені у Таблиці 2.

Таблиця 2

## Результати експериментів на стабільність композицій 1-8

Приклад / стабілізатор	Результати при 75°C протягом 7 діб	
	Загальний продукт деградації (%)	Лактоновий продукт (%)
Приклад 1 / трикальційфосфат	0,5	0,3
Приклад 2 / гідроксид магнію	0,3	0,2
Приклад 3 / ацетат кальцію	0,1	0,1
Приклад 4 / трометамол	>30	16,6
Приклад 5 / глюконат кальцію	0,7	0,4
Приклад 6 / гліцерофосфат кальцію	0,2	0,1
Приклад 7 / ацетат магнію	>30	26,0
Приклад 8 / гідроксид алюмінію	1,2	0,5

Згідно з результатами дослідження на стабільність при навантаженнях композицій 1-8 автори винаходу можуть констатувати, що серед досліджуваних зразків профіль деградації зразків, що містять стабілізуючі добавки, такі як гідроксид магнію, ацетат кальцію, глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію та гідроксид алюмінію, відповідав продукту, що продавався (Crestor) та містив трикальційфосфат в якості стабілізуючої добавки. Відповідно ці композиції підходять для одержан-

ня стабільних фармацевтичних лікарських форм, що містять аморфний розувастатин кальцію.

Згідно з результатами розувастатин кальцію та трометамол, що використовуються в однакових кількостях, не підходять для стабілізації фармацевтичної лікарської форми, яка містить аморфний розувастатин кальцію.

В наступних прикладах описано основну композицію та одержання дозопропорційного сімейства продуктів (активність 5 мг, 10 мг, 20 мг і 40 мг):

## Приклад 9

Основна композиція	Співвідношення (мас./мас.%) у композиції
Розувастатин кальцію	6,93
Лактоза	58,00
Мікрокристалічна целюлоза	28,74
Гідроксид магнію	5,00
Кросповідон	0,33
Стеарат магнію	1,00

## Приклад 10

Основна композиція	Співвідношення (мас./мас.%) у композиції
Розувастатин кальцію	6,93
Лактоза	55,00
Мікрокристалічна целюлоза	27,07
Ацетат кальцію	5,00
Кросповідон	5,00
Стеарат магнію	1,00

## Приклад 11

Основна композиція	Співвідношення (мас./мас.%) у композиції
Розувастатин кальцію	6,93
Лактоза	54,00
Мікрокристалічна целюлоза	26,57
Гідроксид магнію	5,00
Кросповідон	5,00
Повідон	1,50
Стеарат магнію	1,00

## Приклад 12

Основна композиція	Співвідношення (мас./мас.%) у композиції
Розувастатин кальцію	6,93
Лактоза	55,55
Мікрокристалічна целюлоза	29,02
Гідроксид магнію	2,50
Ацетат кальцію	2,50
Кросповідон	2,50
Стеарат магнію	1,00

## Приклад 13

Спосіб одержання таблеток згідно з даним винаходом Одержання таблеток із прикладів 9-12 складається з наступних стадій:

1. Наповнювачі просіюють.

2. Інгредієнти можуть бути гомогенізовано двома різними способами:

2а. Змішування у змішувачі-контейнері:

Активний інгредієнт та наповнювачі внутрішньої фази (лактоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксид магнію та/або ацетат кальцію, кросповідон та за необхідності повідон) змішують в установці для гомогенізації зі швидкістю перемішування 20 об./хв. (обертів/хвилину) протягом 5 хвилин. Потім до порошкової суміші додають наповнювач зовнішньої фази стеарат магнію, та порошкову суміш перемішують в контейнері-змішувачі зі швидкістю перемішування 20 об./хв. протягом 2 хвилин.

2б. Змішування у змішувачі з високим зусиллям зрушення:

Активний інгредієнт та наповнювачі внутрішньої фази (лактоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксид магнію та/або ацетат кальцію, кросповідон та за необхідності повідон) змішують двома порціями у змішувачі з високим зусиллям зрушення, спочатку

протягом 3 хвилин, потім протягом 4 хвилин.

Задані значення:

Мішалка: 300 об./хв.

Подрібнювач: 1050 об./хв.

Потім до порошкової суміші додають наповнювач зовнішньої фази стеарат магнію, та порошкову суміш перемішують у змішувачі з високим зусиллям зрушення (мішалка: 300 об./хв., подрібнювач: 1050 об./хв.) або у контейнері-змішувачі (зі швидкістю перемішування 20 об./хв.) протягом додаткових 2 хвилин.

3. Порошкову суміш, що гомогенізовано із зовнішньою фазою, пресують у таблетки в ротаційній таблетковій машині.

Приклад 14

Одержання покритих плівкою пігулок (5 мг, 10 мг, 20 мг та 40 мг)

Таблетки із серцевиною з прикладів 9-12 покриті плівкою з водним розчином Opadry II White, 85F18422.

Кількість покриття складає приблизно 3% від кількості окремих загальних мас.