



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92920** (13) **C2**
(51) МПК-2011.01
A61K 31/47
A61K 9/20
A61K 47/02
A61P 3/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА З НАСІЧКОЮ, ЩО ВКЛЮЧАЄ ПІТАВАСТАТИН, ТА МАЄ ЧУДОВУ ФОТОСТАБІЛЬНІСТЬ

1

(21) a200805324
(22) 30.10.2006
(24) 27.12.2010
(86) PCT/JP2006/321632, 30.10.2006
(31) 2005-316758
(32) 31.10.2005
(33) JP
(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.
(72) КОЗАКІ МАСАТО, JP, ТАНІЗАВА ЙОСІО, JP, КАВАСІМА ХІРОЮКІ, JP
(73) КОВА КО., ЛТД., JP, НІССАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД., JP
(56) WO 2004/071403 A2, 26.08.2004
JP 2000-191516 A, 11.07.2000
JP 2003-104887 A, 09.04.2003
US 3784684 A, 08.01.1974
JP 55-22645 A, 18.02.1980
JP 58-109415 A, 29.06.1983
(57) 1. Таблетка з насічкою, що включає пітавастатин, його сіль або його ефір, оксид титану і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.
2. Таблетка з насічкою за п. 1, що включає гранули, які містять пітавастатин, його сіль або його ефір, оксид титану і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.
3. Таблетка з насічкою за п. 1, що включає гранули, що містять гранульовані частинки, що містять пітавастатин, його сіль або його ефір, і барвник, який має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і покривну оболонку, що містить оксид титану і яка покриває кожну з гранульованих частинок.
4. Таблетка з насічкою за п. 1, що включає гранули, що містять гранульовані частинки, що містять пітавастатин, його сіль або його ефір, проміжну оболонку, що містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм

2

до 500 нм, і яка покриває кожну з гранульованих частинок, і покривну оболонку, яка містить оксид титану і яка покриває проміжну оболонку.
5. Таблетка з насічкою за п. 1, що включає гранули, що містять гранульовані частинки, що містять пітавастатин, його сіль або його ефір, і оксид титану, і покривну оболонку, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і яка покриває кожну з гранульованих частинок.
6. Таблетка з насічкою за п. 1, що включає гранули, що містять гранульовані частинки, що містять пітавастатин, його сіль або його ефір, проміжну оболонку, що містить оксид титану і яка покриває кожну з гранульованих частинок, і покривну оболонку, що містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і яка покриває проміжну оболонку.
7. Таблетка з насічкою за будь-яким з пп. 1-6, що включає пітавастатин, його сіль або його ефір, в кількості від 0,01 до 15 % мас., оксид титану в кількості від 0,01 до 25 % мас. і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, у кількості від 0,001 до 4% мас.
8. Таблетка з насічкою за будь-яким з пп. 1-7, в якій пітавастатин, його сіль або його ефір, являє собою пітавастатин кальцію.
9. Таблетка з насічкою за будь-яким з пп. 1-8, в якій барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, являє собою Food Yellow No. 5.
10. Таблетка з насічкою за будь-яким з пп. 1-9, у вигляді таблетки з швидким вивільненням.
11. Покрита плівкою таблетка з насічкою, отримана нанесенням плівкового покриття на таблетку з насічкою за будь-яким з пп. 1-10 за допомогою рідкого покриття, що містить діоксид титану.

(19) **UA** (11) **92920** (13) **C2**

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції з високою фотостабільністю, яка містить пітавастатин, який являє собою інгібітор ГМГ-КоА редуктази, сіль пітавастатину або ефір пітавастатину.

Рівень техніки

Пітавастатин, його сіль і його ефір (надалі ці види разом називаються, як сполуки пітавастатину) показують чудовий інгібуючий вплив на ГМГ-КоА редуктазу і, отже, є придатними лікарськими засобами для лікування гіперліпемії, гіперхолестеринемії, атеросклерозу і т. д. (JP-A-1-279866). Щоб зменшити гіркий смак пітавастатину, його торгові тверді фармацевтичні препарати виробляються введенням пітавастатину в основний матеріал і покриття основного лікарського засобу плівкою.

Розкриття суті винаходу

Завдання, що вирішуються винаходом

Попереднє вивчення, проведене даними винахідниками, виявило, що сполуки пітавастатину мають низьку стабільність проти світла, тобто низьку фотостабільність. Насправді, як згадано тут нижче, сполуки пітавастатину розкладаються під дією світла з утворенням продуктів розкладання, що включають циклічну форму 1, циклічну форму 2 і 5-кетоформу. На основі цього вивчення винахідники виявили, що основний матеріал фармацевтичного препарату пітавастатину також повинен бути забезпечений стабільністю проти світла внаслідок певної обробки, так як пітавастатин, що міститься у фармацевтичних препаратах (наприклад, у формі таблетки з насічкою, яка розроблена для прийняття після розділення), розкладається, коли зламана поверхня зазнає дії світла. Звичайно таблетки з насічкою полегшують контроль оптимальної дози у пацієнтів і гарантують пластичність у рецептурі. Отже, розробка форми таблетки з насічкою фармацевтичного препарату пітавастатину потрібна у зв'язку з поліпшенням відповідності вимогам пацієнтів.

Лікарський засіб, нестійкий проти світла, включають у тверду фармацевтичну композицію, за допомогою відомої методики, такої як інкапсуляція або покриття, щоб збільшити фотостабільність препарату. Наприклад, JP-A-2002-212104 розкри-

ває світлостійка фармацевтична композиція, покрита світлозахисною речовиною такою, як сульфат барію або тальк; Pamphlet of International Publication No. 97/39752 розкриває сертиндолвісна фармацевтична композиція, в якій основні гранули покриті оболонкою, що містить оксид титану; JP-A-2003-104887 розкриває аранідіпінвісна композиція, що має дисперговану тверду фармацевтичну композицію, що має поверхню з розпиленою світлозахисною речовиною і барвником.

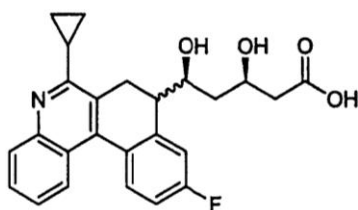
Замість оболонки одна відома методика збільшення фотостабільності являє собою введення певної речовини в основний матеріал твердої фармацевтичної композиції. Зокрема, JP-A-2000-7583 розкриває речовину, яка має жиророзчинний лікарський засіб, що має низьку стабільність проти світла, де фотостабільність жиророзчинного лікарського засобу поліпшена введенням жовтого або червоного барвника. JP-A-2000-191516 розкриває речовину, що має поліпшену фотостабільність, в якій лікарський засіб, що має низьку стабільність проти світла, поліпшує її фотостабільність введенням барвника. Документ патенту також розкриває, що, коли речовина далі містить оксид титану, ефект збільшення фотостабільності може бути поданий.

Однак, до цього часу, тільки плівкова оболонка таблеток була відома як методика запобігання фоторозкладання сполук пітавастатину і в цей час, фармацевтична композиція, що містить придатні сполуки пітавастатину, щоб служити у формі таблеток із насічкою, гранул або дрібнодисперсних гранул, не відома, і спосіб її одержання також ніде не описаний.

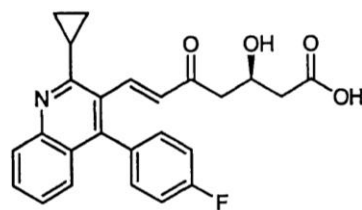
За таких обставин завдання даного винаходу полягає в тому, щоб одержати фармацевтичну композицію, що містить сполуки пітавастатину і має чудову фотостабільність.

Способи вирішення завдання

Як згадано вище, дані винахідники попередньо виявили, що сполуки пітавастатину змінюють їх хімічні структури під впливом світла, таким чином одержуючи продукти розкладання, представлені наступними формулами:



циклічна форма 1,2



5-кетоформа

Зокрема, опромінення сполук пітавастатину світлом, як було виявлено, утворює наступні три продукти розкладання: (3R, 5S)-5-[(8R)-6-циклопропіл-7,8-дигідро-10-фторбензо[к]фенантридин-8-іл]-3,5-дигідропентанова кислота (яку надалі називають, як циклічна форма 1), (3R, 5S)-5-[(8S)-6-циклопропіл-7,8-дигідро-10-фторбензо[к]фенантридин-8-іл]-3,5-дигідропентанова кислота (яку надалі називають, як циклічна форма 2) і (3R, 6E)-7-[2-циклопропіл-4-

(4-фторфеніл)-3-хіноліл]-3-гідрокси-5-оксо-6-гептена кислота (яку називають, як 5-кетоформа).

Коли вищезазначені сполуки утворюються, рівень пітавастатину фармацевтичної композиції не може бути підтриманий, ймовірно, у разі неможливості досягнути достатніх ефектів лікування.

Щоб вирішити вищезазначену проблему, дані винахідники провели детальні дослідження способу запобігання утворенню вищезазначених трьох продуктів розкладання і виявили, що використання

оксиду титану, який широко використовується як фотозахисна речовина, може запобігти утворенню циклічних форм, але не може достатньо запобігти утворенню 5-кетформи. Через подальші дослідження винахідники виявили, що введення барвника, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, у фармацевтичну композицію успішно запобігає утворенню 5-кетформи. Винахідники далі виявили, що використання в комбінації оксиду титану і барвника, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, може запобігти утворенню як циклічних форм пітавастатину, так і 5-кетформи у фармацевтичній композиції. Даний винахід був здійснений на основі цих одержаних даних.

Відповідно, у першому аспекті даного винаходу, пропонується фармацевтична композиція, що містить сполуку пітавастатину, оксид титану і барвник, який має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Даний винахід також пропонує фармацевтичну композицію, що включає гранули, які містять сполуку пітавастатину, оксид титану і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що включає гранули, які включають

гранульовані частинки, що містять сполуку пітавастатину і барвник, який має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і

покривну оболонку, яка містить оксид титану і яка покриває кожну з гранульованих частинок.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що включає гранули, які включають

гранульовані частинки, що містять сполуку пітавастатину,

проміжну оболонку, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і яка покриває кожну з гранульованих частинок, і

покривну оболонку, яка містить оксид титану і яка покриває проміжну оболонку.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що включає гранули, які включають

гранульовані частинки, що містять сполуку пітавастатину та оксид титану, і

покривну оболонку, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і яка покриває кожну з гранульованих частинок.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що включає гранули, які включають

гранульовані частинки, що містять сполуку пітавастатину,

проміжну оболонку, яка містить оксид титану і яка покриває кожну з гранульованих частинок, і

покривну оболонку, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і яка покриває проміжну оболонку.

У другому аспекті даного винаходу пропонується спосіб одержання гранул, що включає одержання гранульованих частинок, кожна з яких містить сполуку пітавастатину, оксид титану і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання гранул, що включає

одержання гранульованих частинок, кожна з яких містить сполуку пітавастатину і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм і

надалі покриття кожної з гранульованих частинок покривною рідиною, що містить оксид титану.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання гранул, що включає

одержання гранульованих частинок, кожна з яких містить сполуку пітавастатину,

надалі покриття кожної з гранульованих частинок покривною рідиною, що містить барвник, який має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і

надалі покриття покритої частинки покривною рідиною, що містить оксид титану.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання гранул, що включає

одержання гранульованих частинок, кожна з яких містить сполуку пітавастатину та оксид титану, і

надалі покриття кожної з гранульованих частинок покривною рідиною, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання гранул, що включає

одержання гранульованих частинок, кожна з яких містить сполуку пітавастатину,

надалі покриття кожної з гранульованих частинок покривною рідиною, що містить оксид титану, і

надалі покриття покритої частинки покривною рідиною, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Ефект від винаходу

Згідно з даним винаходом фотостабільність сполуки пітавастатину, що міститься у фармацевтичній композиції, підтримується. Тому фоторозклад сполуки пітавастатину, що міститься в, наприклад, таблетках із насичкою, які роздроблені при використанні, може бути пригніченим, відповідно до чого може бути здійснене дуже ефективне лікування гіперліпемії і гіперхолестеринемії.

Варіант здійснення винаходу

Сполука пітавастатину, що використовується в даному винаході, включає пітавастатин ((3R, 5S, 6E)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-3-хіноліл]-3,5-дигідрокси-6-гептенова кислота): USP No. 5856336 і JP-A-1-279866), сіль пітавастатину та ефір пітавастатину (що включає різновиди з лактоновим кільцем). Крім того, також включені її гідрати та її сольвати з фармацевтично прийнятним розчинником. Як згадано вище, сполуки пітавастатину, як відомо, служать як чудові інгібітори ГМГ-

КоА редуктази і придатний лікарський засіб для лікування гіперліпемії, гіперхолестеринемії і т. д.

Приклади солі пітавастатину включають солі лужного металу такого, як натрій або калій, солі лужноземельного металу такого, як кальцій або магній, солі органічного аміну такого, як фенетиламін і солі амонію. Приклади ефіру пітавастатину включають від C₁ до C₆ нижчі алкільні ефіри, і характерні приклади включають метилові ефіри, етилові ефіри, ізопропілові ефіри і н-пропілові ефіри. Серед них солі пітавастатину є переважними, причому його сіль із кальцієм є найбільш переважною.

Сполуки пітавастатину можуть бути одержані за будь-яким зі способів, розкритих в USP No. 5,856,336 або JP-A-1-279866.

Ніяке особливе обмеження не накладене на вміст сполуки пітавастатину фармацевтичної композиції даного винаходу, і вміст є переважним від 0,01 до 15% мас стосовно загальної кількості фармацевтичної композиції, переважніше від 0,1 до 8% мас, найбільш переважно від 0,5 до 4% мас.

Оксид титану, що застосовується в даному винаході, може мати кристалічну форму рутилу або кристалічну форму анатазу. Приклади оксиду титану торгових продуктів включають оксид титану NA-65 (форма рутилу, продукт Toho Titanium) і оксид титану A-HR (форма анатазу, продукт TIOXIDE).

Щоб запобігти розкладанню сполуки пітавастатину, вміст оксиду титану в фармацевтичній композиції даного винаходу є переважним від 0,01 до 25% мас відносно загальної кількості фармацевтичної композиції, переважніше від 0,1 до 20% мас, найбільш переважно від 0,5 до 15% мас.

Барвник, що застосовується в даному винаході, має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм в УФ-спектрі поглинання. Зокрема, барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм переважний. Приклади барвника включають Food Yellow No. 5 (максимум поглинання при довжині хвилі: 482±2 нм) і Food Yellow No. 4 (максимум поглинання при довжині хвилі: 428±2 нм). З них Food Yellow No. 5 є найбільш переважним. Максимуми поглинання довжин хвиль можуть бути визначені в УФ-спектрах поглинання за допомогою спектрофотометра (U-3010: продукт Hitachi Corporation) або подібного приладу.

Вміст барвника у фармацевтичній композиції даного винаходу є переважним від 0,001 до 4% мас відносно загальної кількості фармацевтичної композиції, переважніше від 0,005 до 2% мас, найбільш переважно від 0,01 до 1% мас з точки зору запобігання розкладанню сполуки пітавастатину.

Як згадано вище, фармацевтична композиція даного винаходу містить сполуку пітавастатину, оксид титану і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм. Ніяке особливе обмеження не накладене на форму лікарського засобу фармацевтичної композиції до того як композиція є твердою і пероральною. Приклади форми лікарського засобу включають гранули, дрібнодисперсні гранули, таблетки і капсули. Композиція може бути у вигляді лікарського засобу

в плівковій оболонці, одержаного звичайним способом покриття плівкою. Таблетки можуть бути таблетками швидкого вивільнення або таблетками уповільненого вивільнення. З них переважними є таблетки швидкого вивільнення.

Зокрема, таблетки можуть бути одержані, змішуючи вищезазначені інгредієнти з необов'язковим фармакологічно прийнятним носієм і таблетуючи одержану суміш. Лікарські засоби у вигляді капсул можуть бути одержані, шляхом заповнення капсул лікарським засобом. Щоб полегшити розламування таблеток, кожна таблетка може бути забезпечена, принаймні, однією лінією насічки (тобто, борозенкою), таким чином, виробляючи таблетки з насічкою, які можуть бути роздроблені перед використанням. Згідно з даним винаходом навіть коли такі таблетки з насічкою роздроблені перед використанням і поверхня розколу кожного фрагмента таблетки зазнає освітлення, таблетки стабілізовані вищезазначеним способом. У даному винаході найбільш переважними є таблетки з насічкою.

У випадку, наприклад, таблеток фармацевтична композиція може бути одержана, домішуванням або гранулюванням сполуки пітавастатину та оксиду титану або сполуки пітавастатину і барвника, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм; таблетуванням суміші або гранульованих частинок звичайним способом; і надалі, покриттям гранул покривною рідиною, що містить барвник і/або оксид титану. Альтернативно, капсульована композиція може бути одержана, домішуванням або гранулюванням сполуки пітавастатину та оксиду титану або сполуки пітавастатину і барвника; і заповненням капсул, кожна з яких містить барвник і/або оксид титану із сумішшю або гранульованими частинками.

Переважно, фармацевтичну композицію даного винаходу одержують у формі гранул, які потім формують у капсульовані лікарські засоби, таблетки і лікарські засоби інших форм, із точки зору підтримки стабільності сполуки пітавастатину.

Приклади фармацевтичної композиції у формі гранул даного винаходу включають (1) гранульовані частинки (гранули), що містять сполуку пітавастатину, оксид титану і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм; (2) гранули, що включають гранульовані частинки, які містять сполуку пітавастатину і барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і покривну оболонку, яка містить оксид титану і яка покриває кожну з гранульованих частинок; (3) гранули, що включають гранульовані частинки, що містять сполуку пітавастатину, проміжну оболонку, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і яка покриває кожну з гранульованих частинок, і покривну оболонку, що містить оксид титану і покриває проміжну оболонку; (4) гранули, які включають гранульовані частинки, що містять сполуку пітавастатину та оксид титану, і покривну оболонку, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і яка покриває кожну з гранульованих частинок; і (5) гранули, які включають

гранульовані частинки, що містять сполуку пітавастатину, проміжну оболонку, яка містить оксид титану і яка покриває кожну з гранульованих частинок, і покривну оболонку, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і яка покриває проміжну оболонку.

Серед цих гранул гранули (1) можуть бути одержані гранулюванням сполуки пітавастатину, оксиду титану, і барвника, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Гранули (2) можуть бути одержані гранулюванням сполуки пітавастатину з барвником, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і надалі покриття кожної з гранульованих частинок покривною рідиною, що містить оксид титану.

Гранули (3) можуть бути одержані гранулюванням сполуки пітавастатину, надалі покриття кожної з гранульованих частинок покривною рідиною, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, і надалі покриття покритої частинки покривною рідиною, що містить оксид титану.

Гранули (4) можуть бути одержані гранулюванням сполуки пітавастатину з оксидом титану і надалі покриття кожної з гранульованих частинок покривною рідиною, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Гранули (5) можуть бути одержані гранулюванням сполуки пітавастатину, надалі покриття кожної з гранульованих частинок покривною рідиною, що містить оксид титану і надалі покриття покритої частинки покривною рідиною, яка містить барвник, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Грануляція може бути виконана за відомими методиками такими, як грануляція в псевдозрізженому шарі, грануляція у обертовому барабані, турбулентна грануляція і грануляція розпилювальним висушуванням. Покриття може бути виконане за такими способами, як змазування форм, покриття у обертовому барабані і покриття в псевдозрізженому шарі. Грануляція в псевдозрізженому шарі є найбільш переважною, оскільки грануляція, покриття і сушіння можуть бути проведені в одному єдиному апараті.

Гранули винаходу можуть містити фармакологічно прийнятний носій відповідно до потреб. Такий носій може бути відповідно доданий до гранул через змішування, принаймні, з одним компонентом, відібраним із кількості сполук пітавастатину, оксиду титану і барвника, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм.

Самі вищезазначені гранули можуть використовуватися як фармацевтична композиція у формі гранул. Альтернативно, гранули можуть бути відповідно змішані з фармакологічно прийнятним носієм, і суміш може бути перетворена в різноманітність лікарських форм фармацевтичних композицій звичайним способом.

У даному винаході приклади носія, який може бути змішаний із гранулами або, принаймні, з одним компонентом, відібраним із кількості сполук

пітавастатину, оксиду титану і барвника, що має максимум поглинання при довжині хвилі від 400 нм до 500 нм, включають середовище для лікарського засобу (агент-наповнювач) таке, як лактоза, кукурудзяний крохмаль, модифікований кукурудзяний крохмаль, деревна целюлоза, мікрокристалічна целюлоза і карбонат кальцію; зв'язувальні речовини такі, як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон і полівініловий спирт) (частково-омилений продукт); дезінтегратори такі, як низькозамінена гідроксипропілцелюлоза, кармелоза, карбоксикрохмаль натрію, кармелоза кальцію, кукурудзяний крохмаль, складова α -крохмалю, кроскармелоза натрію і кросповідон; мастильні речовини такі, як стеарат магнію, стеаринова кислота, пальмітинова кислота, стеарат кальцію і тальк. Ці носії можуть використовуватися окремо або в комбінації. Відповідно до потреб інші компоненти такі, як підсолоджувальні речовини, смакові речовини, барвники та ароматизуючі речовини можуть бути включені в гранули.

Наступні інші добавки можуть також застосовуватися: цукри такі, як лактоза, фруктоза, глюкоза, сахароза, мальтоза, сорбіт, ксиліт, мальтит, маніт, трегалоза, циклодекстрин, еритрит, відновлена палатиноза і лактитол; похідні целюлози такі, як метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і низькозамінена гідроксипропілцелюлоза; полівінілові похідні такі, як полівінілпіролідон, полівінілацеталь діетиламіноацетату і полівініловий спирт (частково-омилений продукт); полімери алкіленових оксидів таких, як поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; жири і масла такі, як ефіри жирних кислот сахарози і поліоксил-40-стеарат.

До фармацевтичної композиції даного винаходу переважно додається основна речовина, яка може підвищити рН водного розчину або водної дисперсії гранул до 6,8 або вище, особливо від 6,8 до 7,8, щоб збільшити залежну від часу стабільність сполуки пітавастатину. Приклади основних речовин включають речовини, що пригнічують кислоти, такі, як метасилікаталюмінат магнію, силікаталюмінат магнію, алюмінат магнію, безводний гідроксид алюмінію, синтетичний гідротальк, синтетичний алюмосилікат, карбонат магнію, осажденний карбонат кальцію, оксид магнію, гідроксид алюмінію і бікарбонат натрію; і рН-модифікатори такі, як L-аргінін, фосфат натрію, двозамінений фосфорнокислий натрій, однозамінений фосфорнокислий натрій, фосфат калію, двозамінений фосфорнокислий калій, однозамінений фосфорнокислий калій, цитрат динатрію, сукцинат натрію, хлорид амонію і бензоат натрію. З них найбільш переважно використовується метасилікаталюмінат магнію, L-аргінін і двозамінений фосфорнокислий калій.

"рН", що використовується в описі, стосується рН 5% мас./об., (на основі одиничної дози) суспензії фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Приклади компонентів покривної рідини, що застосовується в даному винаході для покриття гранульованих частинок або забезпечення покри-

вної плівки на частинках фармацевтичної композиції, включають полімери, що біорозкладаються, похідні целюлози, (мет)акрилові співполімери, оксиди алкіленових полімерів, жири і масла, силікони, хітин, хітозан, казеїн, трагакант, гуарову камедь, геланову камедь і камедь.

Приклади полімерів, що біорозкладаються, включають полі(молочну кислоту), полі(гліколеву кислоту), полі(гідроксимолочну кислоту), полі- α -ціанакрилатні ефіри, поліортоєфіри, полі(амінокислоту) і желатин.

Приклади похідних целюлози включають метилцелюлозу, етилцелюлозу, пропілцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, карбоксietилцелюлозу, карбоксипропілцелюлозу, ацетилфталат целюлози, діацетилфталат целюлози, триацетилфталат целюлози, поліоксietилфталат целюлози, гідроксietилфталат целюлози, гідроксипропілфталат целюлози, ацетилцелюлозу та їхні солі.

Приклади (мет)акрилових (спів)полімерів включають етилакрилат-метилметакрилат-триметилетиламоній хлорид метакрилат співполімер, бутилметакрилат-диметиламіноетил метакрилат співполімер, полімер акрилової кислоти, метилакрилат полімер і диметиламіноетилефір метакрилат полімер.

Приклади полімерів алкіленових оксидів включають поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь.

Приклади жирів і масел включають гідрогенізоване масло, моногліцериди, тригліцериди, віск, вищі жирні кислоти, ефіри жирних кислот сахарози і гліцеринові ефіри вищих жирних кислот.

Приклади силіконів включають силікони такі, як диметилполісилоксан, метилполісилоксан і силіконове масло; суміші диметилполісилоксан-діоксиду кремнію; силіконові речовини, що видаляють піну; і диметилполісилоксанові суміші такі, як емульсія силіконової смоли.

Покривна рідина може далі містити інгредієнт уповільненого вивільнення. Приклади інгредієнта уповільненого вивільнення включають полімери, що біорозкладаються, крохмаль, декстрини, похідні целюлози, (мет)акрилові (спів)полімери, полімери алкіленових оксидів, жири і масла, карагенан, хітин, хітозан, казеїн, трагакант, гуарову камедь, геланову камедь, парафіни, силікони, камедь, полі(глутамінову кислоту), полі(аспарагінову кислоту), полі(лізін), полі(аргінін), альгінову кислоту, пектинову кислоту і ксантанову камедь.

Приклади полімерів, що біорозкладаються, включають полі(молочну кислоту), полі(гліколеву кислоту), полі(гідроксимолочну кислоту), полі- α -ціанакрилатні ефіри, поліортоєфіри, полі(амінокислоту), желатин, колаген, хондроїтин сульфат, гіалуронову кислоту, альбумін, казеїн, глобулін і глютен.

Приклади крохмалю включають α -амілозний крохмаль, клейстеризований крохмаль, карбоксиметилкрохмаль, карбоксietилкрохмаль, фосфатований крохмаль, оброблений кислотою крохмаль, окислений крохмаль, діальдегідний крохмаль, крохмаль рідкого варіння і декстрин.

Приклади декстранів включають декстран, сульфат декстрану і карбоксиметилдекстран.

Приклади похідних целюлози включають метилцелюлозу, етилцелюлозу, пропілцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбоксietилцелюлозу, карбоксипропілцелюлозу, ацетилфталат целюлози, діацетилфталат целюлози, триацетилфталат целюлози, поліоксietилфталат целюлози, гідроксietилфталат целюлози, гідроксипропілфталат целюлози, ацетилцелюлозу та їхні солі.

Приклади (мет)акрилових (спів)полімерів включають етилакрилат-метилметакрилат-триметилетиламоній хлорид метакрилат співполімер, бутилметакрилат-диметиламіноетил метакрилат співполімер, полімер акрилової кислоти, метилакрилат полімер і диметиламіноетилефір метакрилат полімер.

Приклади полімерів алкіленових оксидів включають поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь.

Приклади жирів і масел включають гідрогенізоване масло, гідрогенізовану рицинову олію, оливкову олію, моногліцериди, тригліцериди, віск, вищі жирні кислоти, ефір жирних кислот сахарози і гліцериновий ефір вищих жирних кислот.

Приклади силіконів включають силікони такі, як диметилполісилоксан, метилполісилоксан і силіконове масло; суміші диметилполісилоксан-діоксиду кремнію; силіконові речовини, що видаляють піну; і диметилполісилоксанові суміші такі, як емульсія силіконової смоли.

Доза фармацевтичної композиції даного винаходу визначається залежно від маси тіла, віку, статі, типу порушення і симптомів пацієнтів. Композиція винаходу може вводитися в дозі, зменшеній до сполуки пітавастатину, від 0,1 до 40 мг на день, переважно від 1 до 20 мг на день одиничним або способом дробіння.

Приклади

Даний винахід далі буде описаний детальніше за допомогою прикладів, які не повинні бути розглянуті як обмеження цього винаходу.

Приклад 1

Пітавастатин кальцію (200 г), метасилікаталюмінат магнію (250 г), лактозу (4778 г), D-маніт (5000 г), низькозамінену гідроксипропілцелюлозу (1200 г) і оксид титану (оксид титану NA-65: продукт Toho Titanium) (240 г) змішували, таким чином одержуючи однорідну порошкову суміш. Суміш гранулювали грануляцією у псевдозрідженому шарі, в якій гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (200 г), яку розчиняли попередньо в дистильованій воді (4000 мл), і Sunset Yellow FCF (Food Yellow No. 5: product of San-Ei Gen F.F.I.) (12 г) розпиляли на суміш. Таким чином, одержані гранули змішували зі стеаратом магнію (120 г) і суміш таблетували, таким чином одержуючи таблетки з насічкою (120 мг/таблетка, діаметр: 7,0 мм), що містять пітавастатин кальцію. Таблетки з насічкою покривали плівкою звичайним способом, застосовуючи розчин, який готували розчиненням гідроксипропілметилцелюлози 2910 (480 г) і триетилцитрату (100 г) у дистильованій воді (6000 мл) і диспергуванням оксиду титану (60 г) і гідратованого діоксиду кремнію (60 г), за допомогою чого одержували

покриті плівкою таблетки (127 мг/таблетка, діаметр: 7,1 мм).

Приклад 2

Спосіб Прикладу 1 повторювали за винятком того, що Sunset Yellow FCF (1,2 г) і лактозу (4788,8г) використали, щоб таким чином одержати покриті плівкою таблетки.

Приклад 3

Спосіб Прикладу 1 повторювали за винятком того, що Sunset Yellow FCF (120 г) і лактозу (4670г) використали, щоб таким чином одержати покриті плівкою таблетки.

Приклад 4

Спосіб Прикладу 1 повторювали за винятком того, що оксид титану (60 г) і лактозу (4958 г) використали, щоб таким чином одержати покриті плівкою таблетки.

Приклад 5

Спосіб Прикладу 1 повторювали за винятком того, що оксид титану (120 г) і лактозу (4898 г) використали, щоб таким чином одержати покриті плівкою таблетки.

Приклад 6

Спосіб Прикладу 1 повторювали за винятком того, що оксид титану (600 г) і лактозу (4418 г) використали, щоб таким чином одержати покриті плівкою таблетки.

Приклад 7

Спосіб Прикладу 1 повторювали за винятком того, що оксид титану (1200 г) і лактозу (3818 г) використали, щоб таким чином одержати покриті плівкою таблетки.

Приклад 8

Спосіб Прикладу 1 повторювали за винятком того, що оксид титану замінили на оксид титану A-HR (форма анатази, продукт TIOXIDE), щоб таким чином одержати покриті плівкою таблетки.

Приклад 9

Пітавастатин кальцію (200 г), метасилікаталюмінат магнію (250 г), лактозу (4778 г), D-маніт (5000 г) і низькозамінену гідроксипропілцелюлозу (1200 г) змішували, щоб таким чином одержати однорідну порошкову суміш. Суміш гранулювали грануляцією в псевдозрідженому шарі, в якій гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (100 г), яку попередньо розчиняли в дистильованій воді (2000 мл), і Sunset Yellow FCF (12 г) розпиляли на суміш. На таким чином одержані гранули рідину розпиляли в грануляторі з псевдозрідженим шаром, щоб таким

чином одержати гранули, які таблетували. Рідину одержували розчиненням гідроксипропілметилцелюлози 2910 (100 г) у дистильованій воді (2000 мл) і диспергуванням оксиду титану (240 г) у розчині. Покриті гранули змішували зі стеаратом магнію (120 г) і суміш таблетували, щоб таким чином одержати таблетки з насічкою (120 мг/таблетка, діаметр: 7,0 мм), що містять пітавастатин кальцію. Таблетки з насічкою були покриті плівкою стандартним методом, застосовуючи розчин, який готували розчиненням гідроксипропілметилцелюлози 2910 (480 г) і триетилцитрату (100 г) у дистильованій воді (6000 мл) і диспергуванням оксиду титану (60 г) і гідратованого діоксиду кремнію (60 г), за допомогою чого одержували покриті плівкою таблетки (127 мг/таблетка, діаметр: 7,1 мм).

Порівняльний Приклад 1

Використали фармацевтичну композицію, що містить сполуки пітавастатину, (Таблетка Livalo 2мг (Лот: DC5A, одержану і таку, що постачається, Kowa Co. Ltd.).

Порівняльний Приклад 2

Спосіб як у Прикладі 1 повторювали за винятком того, що при одержанні не використали покритих плівкою таблеток Sunset Yellow FCF.

Порівняльний Приклад 3

Спосіб як у Прикладі 1 повторювали за винятком того, що Sunset Yellow FCF замінили на еритрозин (максимум поглинання при довжині хвилі: 526 ± 2 нм, Food Red No. 3, продукт Kishi kasei), щоб таким чином одержати покриті плівкою таблетки.

Порівняльний Приклад 4

Спосіб як у Прикладі 1 повторювали за винятком того, що при одержанні покритих плівкою таблеток не використали оксид титану.

Тестовий Приклад

Кожну з таблеток із насічкою, одержаних у Прикладах 1-9 і Порівняльних Прикладах 1-4 надрізали по лінії насічки на дві половини. Відразу після надрізу, таблетку опромінювали світлом, використовуючи флуоресцентну лампу денного світла в дозі 100000 люкстодину або 200000 люкстодину. Кількості (маси %) циклічної форми 1, циклічної форми 2, і 5-кетоформи визначали через опромінення. Кількості продуктів розкладання визначали за допомогою HPLC (LC2010C: продукт Shimadzu Corporation). У Таблиці показані результати.

Таблиця

Одиниця (%)

Компонент		Приклади									Порівняльні Приклади			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4
Циклічна форма 1	Початкове	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
	100,000 люкстодину	0,06	0,07	0,05	0,11	0,09	0,04	0,02	0,06	0,07	0,35	0,11	0,11	0,14
	200,000 люкстодину	0,10	0,10	0,06	0,13	0,13	0,05	0,03	0,07	0,08	0,46	0,14	0,16	0,17
Циклічна форма 2	Початкове	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
	100,000 люкстодину	0,06	0,07	0,05	0,10	0,09	0,04	0,02	0,06	0,07	0,34	0,10	0,11	0,13
	200,000 люкстодину	0,09	0,10	0,05	0,13	0,13	0,05	0,03	0,07	0,08	0,45	0,14	0,16	0,17
5-кетотформа	Початкове	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,05	0,05	0,03	0,02	0,03	0,04	0,06	0,03
	100,000 люкстодину	0,09	0,10	0,06	0,06	0,06	0,10	0,12	0,06	0,07	0,09	0,15	0,20	0,05
	200,000 люкстодину	0,10	0,12	0,07	0,07	0,07	0,12	0,14	0,07	0,09	0,11	0,18	0,24	0,05

Випадок, в якому продукти розкладання виявляли в кількостях 0,15% або більше після опромінення світлом, використовуючи флуоресцентну лампу денного світла в дозі 200000 люкстодину, оцінювали як нестійкі до світла.

Дана фармацевтична композиція (Порівняльний Приклад 1), фармацевтична композиція, відома від Sunset Yellow FCF (Порівняльний Приклад 2), фармацевтична композиція, що містить еритрозин (Food Red No. 3, продукт Kishi kasei) замість Sunset Yellow FCF (Порівняльний Приклад 3) і фармацевтична композиція, що не містить ніякого оксиду титану (Порівняльний Приклад 4) демонстрували після опромінення світлом у дозі 200000 люкстодину, принаймні, одну з циклічної форми 1, циклічної форми 2 і 5-кетотформи, що відповідає фармацевтичній композиції в кількості вищій, ніж 0,15%. Іншими словами, використання оксиду титану окремо (Порівняльний Приклад 2) запобігало утворенню циклічних форм, але не запобігало утворенню 5-кетотформи. Використання Food Yellow No. 5 окремо (Порівняльний Приклад 4) запобігало утворенню 5-кетотформи, але не запобігало утворенню циклічних форм. Використання оксиду титану і Food Red No. 3 разом (Порівняльний Приклад 3) не запобігало утворенню 5-кетотформи.

Навпаки, фармацевтичні композиції Прикладів 1-8 показували після опромінення світлом у дозі 200000 люкстодину, циклічну форму 1, циклічну форму 2 і 5-кетотформу, що відповідає фармацевтичній композиції в кількості 0,15% або нижчій, демонструючи чудову фотостабільність. Серед фармацевтичних композицій із Прикладів, композиція Прикладу 9 демонструвала саму високу фотостабільність.

Приклад одержання 1

Пітавастатин кальцію (200 г), метасилікат-алюмінат магнію (250 г), лактозу (4778 г), D-маніт (5000 г), низькозамінену гідроксипропілцелюлозу (1200 г) змішували, щоб одержати однорідну по-

рошкову суміш, і суміш гранулювали в псевдозрідженному шарі. На одержані гранули розпиляли в грануляторі з псевдозрідженим шаром рідину, що містить Sunset Yellow FCF (Food Yellow No. 5: продукт San-Ei Gen F.F.I.) (12 г), диспергований у гідроксипропілметилцелюлозі 2910 (100 г), яку розчиняли попередньо в дистильованій воді (2000 мл), щоб таким чином одержати покриті гранули. На покриті гранули, одержані таким чином, розпиляли рідину в грануляторі з псевдозрідженим шаром, щоб одержати гранули, які таблетували, де рідина містила гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (100 г), яку розчиняли попередньо в дистильованій воді (2000 мл), і оксид титану (оксид титану NA-65: продукт Toho Titanium) (240 г). Гранули змішували зі стеаратом магнію (120 г) і суміш таблетували, щоб одержати таблетки (120 мг/таблетку, діаметр: 7,0 мм), які містять пітавастатин кальцію. Таблетки покривали плівкою стандартним способом, застосовуючи розчин, який готували розчиненням гідроксипропілметилцелюлози 2910 (480 г) і триетилцитрату (100 г) у дистильованій воді (6000 мл) і диспергуванням оксиду титану (60 г) і гідратованого діоксиду кремнію (60 г) у розчин у целюлозу, за допомогою чого одержували покриті плівкою таблетки (127 мг/таблетка, діаметр: 7,1 мм).

Приклад одержання 2

Пітавастатин кальцію (200 г), метасилікат-алюмінат магнію (250 г), лактозу (4778 г), D-маніт (5000 г), низькозамінену гідроксипропілцелюлозу (1200 г), оксид титану (оксид титану NA-65: продукт Toho Titanium) (240 г) змішували, щоб одержати однорідну порошкову суміш, і суміш гранулювали в псевдозрідженному шарі. На одержані гранули розпиляли в грануляторі з псевдозрідженим шаром гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (200 г), яку розчиняли попередньо в дистильованій воді (2000 мл), і Sunset Yellow FCF (Food Yellow No. 5: продукт San-Ei Gen F.F.I.) (12 г),

щоб одержати гранули для таблетування. Гранули змішували зі стеаратом магнію (120 г), і суміш таблетували, щоб одержати таблетки (120мг/таблетка, діаметр: 7,0 мм), що містять пітавастатин кальцію. Таблетки покривали плівкою стандартним способом, застосовуючи розчин, який готували розчиненням гідроксипропілметилцелюлози 2910 (480 г) і триетилцитрату (100 г) у дистильованій воді (6000 мл) і диспергуванням оксиду титану (60 г) і гідратованого діоксиду кремнію (60 г) у розчин целюлози, за допомогою чого одержували покриті плівкою таблетки (127мг/таблетка, діаметр: 7,1 мм).

Приклад одержання 3

Пітавастатин кальцію (200 г), метасилікаталюмінат магнію (250 г), лактозу (4778 г), D-маніт (5000 г), низькозамінену гідроксипропілцелюлозу (1200 г) змішували, щоб одержати однорідну порошкову суміш, суміш гранулювали в псевдозрізженому шарі. На одержані покриті гранули розпиляли рідину в грануляторі з псевдозрізженим шаром, щоб одержати покриті гранули. Рідину готували розчиненням гідроксипропілметилце-

люлози 2910 (100 г) попередньо в дистильованій воді (2000 мл) і диспергуванням оксиду титану (оксид титану NA-65: продукт Toho Titanium) (240г) у розчин целюлози. На покриті гранули розпиляли в грануляторі з псевдозрізженим шаром Sunset Yellow FCF (Food Yellow No. 5: продукт San-Ei Gen F.F.I.) (12 г) і гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (100 г), яку розчиняли попередньо в дистильованій воді (2000 мл), щоб одержати гранули, які таблетували. Гранули змішували зі стеаратом магнію (120 г) і суміш таблетували, щоб одержати таблетки (120 мг/таблетка, діаметр: 7,0 мм), які містять пітавастатин кальцію. Таблетки покривали плівкою стандартним способом, застосовуючи розчин, який готували розчиненням гідроксипропілметилцелюлози 2910 (480 г) і триетилцитрату (100 г) у дистильованій воді (6000 мл) і диспергуванням оксиду титану (60 г) і гідратованого діоксиду кремнію (60 г) у розчині целюлози, за допомогою чого одержували покриті плівкою таблетки (127 мг/таблетка, діаметр: 7,1 мм).