



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99199** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2011 00796</p> <p>(22) Дата подання заявки: 27.06.2008</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2012</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 26.04.2011, Бюл.№ 8</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2012, Бюл.№ 14</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ІВ2008/052595, 27.06.2008</p>	<p>(72) Винахідник(и): Фарсхі Фархад Сайяд (TR), Авджі Реджеп (TR), Апарі Сердар (TR)</p> <p>(73) Власник(и): АБДІ ІБРАГІМ ІЛАДЖ САНАЙІ ВЕ ТІДЖАРЕТ АНОНІМ СІРКЕТІ, Hosdere Mevkii Tunc Cad, No. 3, Abdi, Ibrahim Ilac, Hadimkoy, Bahcesehir, 34555 Istanbul, Turkey (TR)</p> <p>(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/134604 A, 21.12.2006 WO 2004/056395 A, 08.07.2004 WO 2008/005543 A, 10.01.2008 WO 03/092729 A, 13.11.2003 WO 2005/046662 A, 26.05.2005 WO 2008/062476 A, 29.05.2008 EP 1 905 424 A, 02.04.2008 M. KOBAYASHI ET AL.: "Preventive effects of bicarbonate on cerivastatin-induced apoptosis" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 341, 2007, pages 181-188</p>
---	--

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ РОЗУВАСТАТИНУ КАЛЬЦІЮ

(57) Реферат:

Винахід належить до фармацевтичної композиції, що містить розувастатин кальцію і карбонат-бікарбонат лужного металу або їх суміш, причому розувастатин кальцію і карбонат-бікарбонат лужного металу або їх суміш перебувають у молярному відношенні в інтервалі 1:0,43-1,75 для забезпечення профілю розчинення.

UA 99199 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій розувастатину або його фармацевтично прийнятних солей, особливо кальцієвої солі, з карбонатом-бікарбонатом лужного або лужноземельного металу або їх сумішшю, які мають вплив на профілі розчинення у середовищі 0,1 н. HCl за умови, що при використанні безводного карбонату натрію повинна бути забезпечена його присутність в інтервалі від приблизно 0,5 до приблизно 2 мас. % від фармацевтичної композиції, або молярне відношення повинне перебувати в інтервалі від 1:0,43-1,75 (розувастатин або його фармацевтично прийнятна сіль:карбонат-бікарбонат лужного або лужноземельного металу або їхня суміш). Фармацевтична композиція переважно являє собою дозовану форму для перорального застосування. Дозована форма для перорального застосування переважно є таблеткою й може являти собою інші дозовані форми для перорального застосування, такі як капсула, пігулка, мінітаблетка тощо.

Попередній рівень техніки

EP 521471, який є основним патентом на розувастатин і розкриває розувастатин як інгібітор HMG-CoA редуктази.

У патенті EP 0547000 описані готові лікарські форми інгібіторів HMG-CoA з лужними речовинами, що включають карбонат натрію й/або карбонат кальцію в інтервалі від 0,1 до 60 %. Однак, в EP 0547000 не зазначені ефекти процентного вмісту або молярного відношення лужних речовин у готових лікарських формах розувастатину на профілі розчинення в оточенні середовища 0,1 н. HCl. EP 0547000 вказує тільки на ефекти, що впливають на стабільність і всмоктування у кишечнику.

У патенті EP 1223918 визначається захист на застосування трьохосновної фосфатної солі, в якій катіон є багатовалентним, у фармацевтичних композиціях розувастатину. У дійсності, зміст застосування трьохосновної фосфатної солі, в якій катіон є багатовалентним, полягає у тому, що профілі розчинення у середовищі 0,1 н. HCl є відмінними від інших підлугуючих агентів. Отже, для забезпечення біоеквівалентності, якщо у дженериках застосовують підлугуючий агент, відмінний від трьохосновної фосфатної солі, в якій міститься багатовалентний катіон, вони не можуть досягати бажаних профілів розчинення у середовищі 0,1 н. HCl і не можуть досягти біоеквівалентності. Відповідно до інформації веб-сайту Daily Med, у таблетованих готових лікарських формах Crestor® по 5-10-20 і 40 мг, трьохосновний фосфат кальцію застосовують в якості трьохосновної фосфатної солі, яка включена у групу, що містить багатовалентні катіони.

EP 1905424 розкриває, що процентний вміст підлугуючого агента, який включає карбонат натрію, може змінюватися від приблизно 1 до приблизно 50 мас. % від композиції. EP 1905424 не розкриває ефекту підлугуючих агентів на профілі розчинення й не вказує на яке-небудь процентне або молярне відношення для досягнення критичного розчинення у середовищі 0,1 н. HCl. Карбонат натрію сам по собі може застосовуватися для стабілізації, як пояснено у цьому патенті, але він має важливі ефекти на профілі розчинення у середовищі 0,1 н. HCl відповідно до даного винаходу.

У патентній заявці WO 2008/062476 карбонат натрію застосовують як неорганічну сіль моновалентного катіона у готових лікарських формах розувастатину Але у ній відсутнє яке-небудь розкриття щодо ефектів застосування карбонату натрію на профілі розчинення у середовищі 0,1 н. HCl. Пункт 7 розкриває застосування неорганічної солі моновалентного катіона у межах інтервалу від 0,01 до 10 мас. % від композиції, без позначення ефектів карбонату натрію на профіль розчинення.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Як правило, для забезпечення біоеквівалентності і середовище розчинення для дженериків установлюється як середовище цитрату з pH 6,6, тому що FDA (Керування США по нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів) встановило, що середовище розчинення для розувастатину кальцію має pH 6,6 in vitro (Способи Розчинення Лікарських Продуктів). При використанні карбонату-бікарбонату лужного або лужноземельного металу або їхньої суміші при будь-якому процентному вмісті у фармацевтичній композиції розувастатину або у будь-якому молярному співвідношенні з розувастатином, профілі розчинення таблеток посиального стандарту й тестованих таблеток є однаковими або ідентичними у середовищі з pH 6,6. Інакше кажучи, у середовищі з pH 6,6 карбонат-бікарбонат лужного або лужноземельного металу або їхня суміш при будь-якому процентному вмісті у фармацевтичній композиції розувастатину або у будь-якому молярному співвідношенні з розувастатином не роблять ніякого ефекту на профілі розчинення, і профілі розчинення не залежать від кількості карбонату-бікарбонату лужного або лужноземельного металу. У таблетованих готових лікарських формах розувастатину, тільки підтримка цього результату не є достатньою для проведення досліджень по біоеквівалентності

й для досягнення біоеквівалентності, тому що таблетка посиляльного стандарту розчиняється з часу влучення у шлунок. Інакше кажучи, після введення тверда дозована форма для перорального застосування вивільняється при контакті з навколишнім середовищем шлунка перед усмоктуванням. Отже, важливо враховувати розчинення в оточенні середовища 0,1 н. HCl. Середовище у шлунку являє собою 0,1 н. HCl і профілі розчинення продукту-джереника повинні збігатися з профілями розчинення посиляльного продукту в оточенні середовища 0,1 н. HCl. Таким чином, збіг профілів розчинення тільки в оточенні середовища з pH 6,6 не є достатнім. Відповідно до даного винаходу, найбільше імовірно, що тестований продукт буде мати біоеквівалентність з посиляльним продуктом під торговельним найменуванням Crestor®.

При підготовці даної заявки автори зненацька й дивним чином виявили, що особливе молярне відношення між розувастатином і карбонатом-бікарбонатом лужного або лужноземельного металу або їхньою сумішшю забезпечує профіль розчинення з коефіцієнтом подібності понад 50 у середовищі розчинення 0,1 н. HCl у порівнянні з Crestor®. Молярне відношення перебуває в інтервалі 1:0,43-1,75 (розувастатин або його фармацевтично прийнятна сіль:карбонат-бікарбонат лужного або лужноземельного металу або їхня суміш). Лужні метали вибирають з Na або K, а лужноземельні метали вибирають з Mg або Ca, але ними не обмежені. Краще використання безводного карбонату натрію.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до впливів карбонатів-бікарбонатів лужних або лужноземельних металів або їхньої суміші, які застосовують у конкретному інтервалі, на профілі розчинення розувастатину кальцію у середовищі 0,1 н. HCl. Відповідно до даного винаходу, у середовищі 0,1 н. HCl профілі розчинення таблеток розувастатину кальцію, що включають карбонат-бікарбонат лужного або лужноземельного металу або їхню суміш, які використовують у конкретному інтервалі від маси фармацевтичної композиції, є такими ж, що й для стандартних таблеток, які поставляються комерційно з торговельним найменуванням Crestor®. Для забезпечення збігу профілів розчинності стандартної таблетки й тестованої таблетки у середовищі 0,1 н. HCl карбонати-бікарбонати лужних або лужноземельних металів або їх суміші використовують в інтервалі від приблизно 0,5 до 2 %, переважно від приблизно 0,6 до 1,4 % від маси таблеток.

Ще один аспект винаходу являє собою фармацевтичну композицію, що містить, щонайменше, один фармацевтично придатний ексципієнт. Ексципієнт може являти собою наповнювач або дезінтегратор або змащувальну речовину, або ще один придатний ексципієнт або їх суміш.

У ще одному аспекті даного винаходу фармацевтична композиція, що містить розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль, включає карбонат-бікарбонат лужних або лужноземельних металів або їх суміш, і відрізняється тим, що карбонати-бікарбонати лужних або лужноземельних металів або їх суміш використовують в інтервалі від 0,5 до 2 мас. % фармацевтичної композиції, і активний інгредієнт має in vitro профіль розчинення у середовищі 0,1 н. HCl з коефіцієнтом подібності (f_2), який дорівнює, щонайменше, від 50 до 100, у порівнянні з профілем розчинення посиляльного стандарту.

Коефіцієнт подібності f_2 являє собою результат вимірювання подібності за допомогою порівняння від точки до точки, як показано у рівнянні 1.

$$f_2 = 50 \cdot \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}}$$

(Рівняння 1)

n: представляє число тимчасових точок відбору

R_t : представляє кількість лікарського засобу, що вивільняється зі завантаження посиляльного стандарту на час t

T_t : представляє кількість лікарського засобу, що вивільняється зі завантаження тестованого матеріалу на час t.

У загальному випадку, значення f_2 понад 50 забезпечують тотожність характеристик посиляльного стандартного продукту й тестованого продукту.

Фармацевтична композиція переважно являє собою готові лікарські форми для перорального застосування, такі як таблетка, капсула, пігулка, мінітаблетка тощо. Особливо кращою дозованою формою для перорального застосування є таблетка.

Використання карбонату-бікарбонату лужного або лужноземельного металу або їхньої суміші у межах інтервалу від приблизно 0,5 до приблизно 2 мас. % від композиції й/або у межах

молярного відношення в інтервалі 1:0,43-1,75 (розувастатин або його фармацевтично прийнятна сіль:карбонат-бікарбонат лужного або лужноземельного металу або їхня суміш) також не приводить до появи домішок, таких як лактони.

Зненацька й дивним чином виявлено, що при використанні карбонату-бікарбонату лужного або лужноземельного металу або їх суміші у таблетованих готових лікарських формах розувастатину кальцію у межах інтервалу від приблизно 0,5 до приблизно 2 мас. % від маси таблетки, переважно від приблизно 0,6 до приблизно 1,4 % і/або у межах молярного відношення в інтервалі 1:0,43-1,75 (розувастатин або його фармацевтично прийнятна сіль:карбонат-бікарбонат лужного або лужноземельного металу або їхня суміш), профілі розчинення у середовищі 0,1 н. HCl є практично ідентичними профілю розчинення таблетки посиального стандарту, відомого як Crestor®. У готових лікарських формах розувастатину кальцію ефекти від застосування карбонату-бікарбонату лужного або лужноземельного металу або їх суміші у зазначених конкретних інтервалах, його ефект на профілі розчинення у середовищі 0,1 н. HCl є несподіваним результатом, тому що вони не є відомими з попереднього рівня техніки; відомим є тільки те, що використання карбонату-бікарбонату лужного або лужноземельного металу або їх суміші у готових лікарських формах розувастатину кальцію запобігає появі домішок, таких як азлактон.

Для досягнення профілів розчинення може застосовуватися будь-який придатний метод розчинення. У даному винаході метод-1 USP (Фармакопея США) (кошик) є кращим і використовується. Однак метод-1 USP (кошик) не є вичерпним, і можуть розглядатися інші методи, які відповідають вимогам відбору, такі як, але не обмежуючись ним, метод-II USP (лопаль-мішалка).

Фармацевтичну композицію переважно одержують у вигляді таблетки, яка проявляє профіль розчинення, при якому кількість, менша або рівна 85 % від загальної кількості розувастатину кальцію, вивільняється протягом 30 хвилин після сполучення таблетки з 900 мл середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C, і обумовлений за допомогою застосування методу 1 USP (кошик), і швидкості обертання кошика, що дорівнює 100 обертів у хвилину.

Фармацевтична композиція має профіль розчинення, при якому розувастатин кальцію вивільняється в інтервалі від 15 до 25 % протягом 5 хвилин, від 40 до 50 % протягом 10 хвилин, від 60 до 70 % протягом 15 хвилин, від 70 до 80 % протягом 20 хвилин, від 80 до 90 % протягом 30 хвилин, від 85 до 95 % протягом 45 хвилин, від 90 до 100 % протягом 60 хвилин після сполучення з 900 мл середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C, і обумовлений за допомогою застосування методу 1 USP (кошик), і швидкості обертання кошика, що дорівнює 100 обертів у хвилину.

Карбонати лужних металів переважно являють собою Na_2CO_3 або K_2CO_3 , але ними не обмежені. У даному винаході кращим є й використовується безводний карбонат натрію. Карбонати лужноземельних металів являють собою переважно CaCO_3 або MgCO_3 , але ними не обмежені.

Приклад 1

Тестована таблетка розувастатину кальцію включає безводний карбонат натрію у межах молярного відношення в інтервалі 1:1,17 (розувастатин кальцію:безводний карбонат натрію) і вивільняється у середовищі 0,1 н. HCl при умовах, що відповідають 900 мл середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C, метод 1 USP (кошик), швидкість обертання кошика 100 обертів у хвилину, де таблетка проявляє профіль розчинення (фіг. 1 і таблиця 1). При зазначених умовах значення f_2 дорівнює 57,9. У той же час безводний карбонат натрію становить 1,34 мас. % таблетки.

Таблиця 1

Порівняння тестованої таблетки й стандартної таблетки
(молярне відношення дорівнює 1:1,17 розувастатин кальцію:безводний карбонат натрію)

Час (хвилини)	Розчинено %	
	Покрита плівковою оболонкою таблетка Crestor® 40 мг (стандарт для порівняння)	Покрита плівковою оболонкою таблетка розувастатину кальцію 40 мг (тест)
5	18,1	17,0
10	41,6	47,9
15	55,1	64,5
20	64,1	73,7
30	75,9	83,8
45	85,2	90,8
60	89,8	93,9

Приклад 2

- 5 Тестована таблетка розувастатину кальцію включає безводний карбонат натрію у межах молярного відношення в інтервалі 1:1,75 (розувастатин кальцію:безводний карбонат натрію) і вивільняється у середовищі 0,1 н. HCl при умовах, що відповідають 900 мл середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C, метод 1 USP (кошик), швидкість обертання кошика 100 обертів у хвилину, де таблетка проявляє профіль розчинення (фіг. 1 і таблиця 1). У той же час безводний карбонат натрію становить 2 мас. % таблетки (фіг. 2 і таблиця 2). При зазначених умовах
- 10 значення f2 дорівнює 59,1.

Таблиця 2

Порівняння тестованої таблетки й стандартної таблетки
(молярне відношення дорівнює 1:1,75 розувастатин кальцію:безводний карбонат натрію)

Час (хвилини)	Розчинено %	
	Покрита плівковою оболонкою таблетка Crestor® 40 мг (стандарт для порівняння)	Покрита плівковою оболонкою таблетка розувастатину кальцію 40 мг (тест)
5	18,1	18
10	41,6	41,5
15	55,1	63,7
20	64,1	73,9
30	75,9	84,4
45	85,2	91,1
60	89,8	93,9

Приклад 3

- 15 Тестована таблетка розувастатину кальцію включає безводний карбонат натрію у межах молярного відношення в інтервалі 1:2,35 (розувастатин кальцію:безводний карбонат натрію) і вивільняється у середовищі 0,1 н. HCl при умовах, що відповідають 900 мл середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C, метод 1 USP (кошик), швидкість обертання кошика 100 обертів у хвилину, де таблетка проявляє профіль розчинення (фіг. 1 і таблиця 1). У той же час безводний карбонат натрію становить 2,65 мас. % таблетки (фіг. 3 і таблиця 3). При зазначених умовах
- 20 значення f2 дорівнює 45,7.

Таблиця 3

Порівняння тестованої таблетки й стандартної таблетки
(молярне відношення дорівнює 1:2,35 розувастатин кальцію:безводний карбонат натрію)

Час (хвилини)	Розчинено %	
	Покрита плівковою оболонкою таблетка Crestor® 40 мг (стандарт для порівняння)	Покрита плівковою оболонкою таблетка розувастатину кальцію 40 мг (тест)
5	18,1	17,4
10	41,6	50,9
15	55,1	73,6
20	64,1	81,9
30	75,9	89,5
45	85,2	93,2
60	89,8	95,8

Приклад 4

- Тестована таблетка розувастатину кальцію включає безводний карбонат натрію у межах молярного відношення в інтервалі 1:4,71 (розувастатин кальцію:безводний карбонат натрію) і вивільняється у середовищі 0,1 н. HCl при умовах, що відповідають 900 мл середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C, метод 1 USP (кошик), швидкість обертання кошика 100 обертів у хвилину, де таблетка проявляє профіль розчинення (фіг. 4 і таблиця 4). У той же час безводний карбонат натрію становить 5,16 мас. % таблетки. При зазначених умовах значення f_2 дорівнює 22,1.

Таблиця 4

Порівняння тестованої таблетки й стандартної таблетки (молярне відношення дорівнює 1:4,71 розувастатин кальцію:безводний карбонат натрію)

Час (хвилини)	Розчинено %	
	Покрита плівковою оболонкою таблетка Crestor® 40 мг (стандарт для порівняння)	Покрита плівковою оболонкою таблетка розувастатину кальцію 40 мг (тест)
5	18,1	80,6
10	41,6	90,3
15	55,1	93,1
20	64,1	94,5
30	75,9	95,4
45	85,2	95,6
60	89,8	95,6

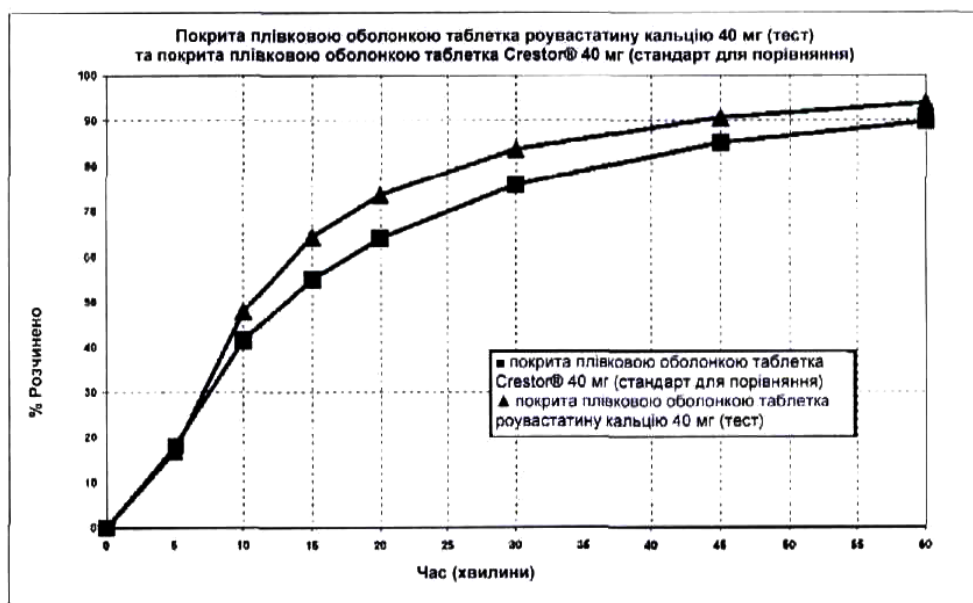
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що містить розувастатин кальцію і карбонат-бікарбонат лужного металу або їх суміш, яка **відрізняється** тим, що розувастатин кальцію і карбонат-бікарбонат лужного металу або їх суміш перебувають у молярному відношенні в інтервалі 1:0,43-1,75 для забезпечення профілю розчинення у середовищі розчинення 0,1 N HCl, при якому розувастатин кальцію вивільняється в інтервалі від 10 до 30 % протягом 5 хвилин, від 30 до 50 % протягом 10 хвилин, від 50 до 70 % протягом 15 хвилин, від 70 до 90 % протягом 30 хвилин, від 80 до 100 % протягом 45 хвилин після сполучення з 900 мл середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C із застосування методу 1 USP (кошик) і швидкості обертання кошика, що дорівнює 100 обертів за хвилину.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де лужні метали карбонатів або бікарбонату вибирають з Na або K.
3. Фармацевтична композиція за п. 2, де карбонати лужних металів являють собою безводний Na_2CO_3 або безводний K_2CO_3 або їх суміш.
4. Фармацевтична композиція за п. 1, де фармацевтична композиція являє собою дозовану форму для перорального застосування.

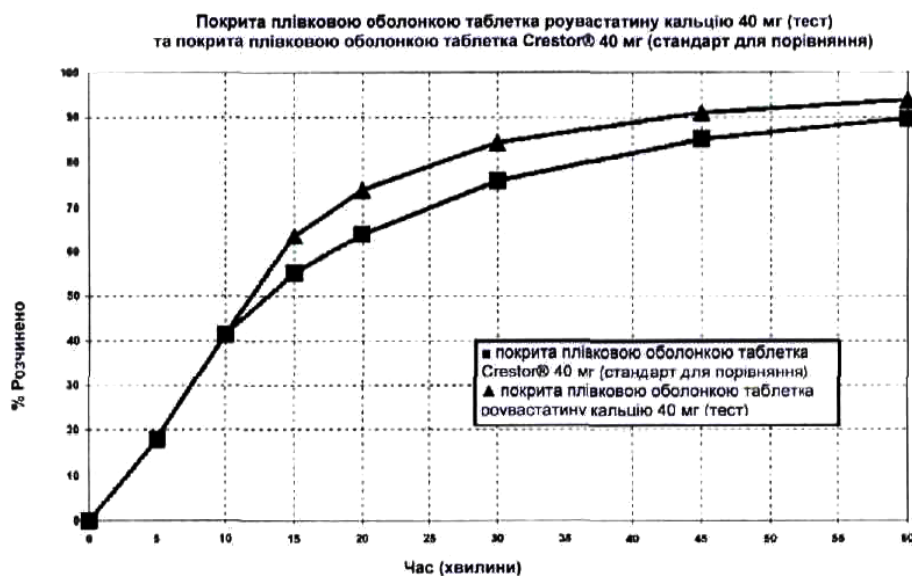
5. Фармацевтична композиція за п. 4, де дозована форма для перорального застосування являє собою таблетку.

6. Фармацевтична композиція за п. 1, де фармацевтична композиція проявляє профіль розчинення, при якому кількість, менша або рівна 90 % від загальної кількості розувастатину кальцію, вивільняється протягом 30 хвилин після сполучення таблетки з 900 мл 0,1 N HCl середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C із застосуванням методу 1 USP (кошик) і швидкості обертання кошика, що дорівнює 100 обертів у хвилину.

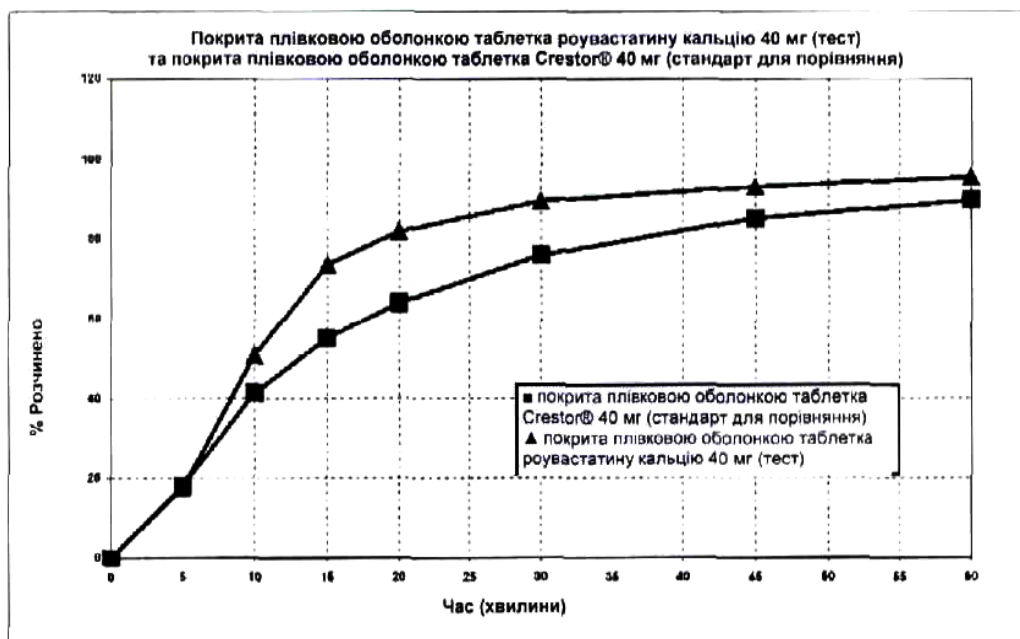
7. Фармацевтична композиція за п. 1, де фармацевтична композиція має профіль розчинення, при якому розувастатин кальцію вивільняється в інтервалі від 15 до 25 % протягом 5 хвилин, від 40 до 50 % протягом 10 хвилин, від 60 до 70 % протягом 15 хвилин, від 70 до 80 % протягом 20 хвилин, від 80 до 90 % протягом 30 хвилин, від 85 до 95 % протягом 45 хвилин, від 90 до 100 % протягом 60 хвилин після сполучення з 900 мл середовища для розчинення при $37 \pm 0,5$ °C із застосуванням методу 1 USP (кошик) і швидкості обертання кошика, що дорівнює 100 обертів у хвилину.



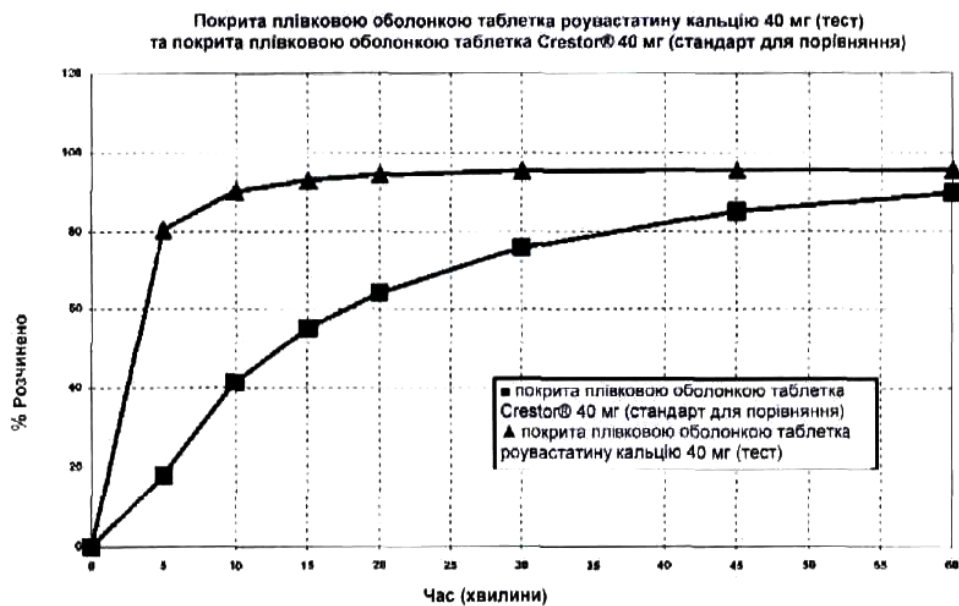
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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