



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120167** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 03734	(72) Винахідник(и): Фехер Андраш (HU), Жігмонд Жольт (HU), Уйфалушші Дьйордь (HU), Тонка-Надь Петер (HU), Орбан Адам (HU), Адьягош Моніка (HU)
(22) Дата подання заявки: 30.09.2014	(73) Власник(и): ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР ЗРТ., 30-38 Keresztúri út, Budapest, 1106, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.10.2019	(74) Представник: Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: P1300564	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: MX2012014970, A, 27.08.2013 WO2006134604, A1, 21.12.2006 WO2011019326, A2, 17.02.2011 WO2007119085, A1, 25.10.2007 WO201101074, A1, 27.01.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.09.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: HU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.09.2016, Бюл.№ 17	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2019, Бюл.№ 20	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/HU2014/000089, 30.09.2014	

(54) ЛІКАРСЬКА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ІНГІБІТОР ВСМОКТУВАННЯ ХОЛЕСТЕРИНУ І ІНГІБІТОР БІОСИНТЕЗУ ХОЛЕСТЕРИНУ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до лікарської форми, що містить розувастатин і езетиміб, в якій взаємодія активного інгредієнта і ексципієнта зведено до мінімуму, активні інгредієнти присутні в розділених у просторі або контактуючих фізичних фазах, і в якій вивільнення активного інгредієнта з двох фаз відбувається з поділом за часом імовіріше, ніж відбувається в один і той же час або починається з затримкою з однієї фази в порівнянні з іншою.

UA 120167 C2

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до комбінованої фармацевтичної композиції негайного вивільнення, що містить як активний інгредієнт інгібітор біосинтезу холестерину і інгібітор всмоктування холестерину, більш конкретно розувастатин [((E)-(+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідрокси-гепт-6-енову кислоту] або його фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор HMG-CoA (3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А) редуктази, і езетиміб [((3R, 4S)-1-(4-фторфеніл)-3-[(3S)-3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-гідроксифеніл)-2-азетидінон)], у якій фармацевтичну взаємодію активних інгредієнтів зведено до мінімуму.

Даний винахід більш конкретно відноситься до фармацевтичної композиції, в якій фармацевтичну взаємодію активних інгредієнтів зведено до мінімуму і яка містить два активних інгредієнта у фізичних фазах, що контактують одна з одною на малій площі поверхні, або в якій згадані фізичні фази просторово розділені одна від одної.

Другим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція негайного вивільнення, що містить розувастатин і езетиміб, в якій фармацевтичну взаємодію активних інгредієнтів зведено до мінімуму, при цьому два активні інгредієнти присутні у фізичних фазах, що контактують одна з одною на малій площі поверхні, або згадані фази просторово розділені одна від одної, і де вивільнення двох активних інгредієнтів із двох фаз відбувається з поділом у часі, або вивільнення активного інгредієнта починається з затримкою від першої фази порівняно з другою.

Наступним об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція негайного вивільнення, яка містить розувастатин і езетиміб, в якій фармацевтичну взаємодію активних інгредієнтів зведено до мінімуму, при цьому два активні інгредієнти присутні у фізичних фазах, що контактують одна з одною на малій площі поверхні, або згадані фази просторово відокремлені одна від одної, при цьому згадані фази отримують шляхом пресування, і при цьому час повного розпаду фаз відрізняється один від другого. Для таких композицій характерно, що вивільнення активного інгредієнта відбувається з різницею у часі.

ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Езетиміб є селективним інгібітором холестерину, який при введенні разом з інгібітором HMG-CoA редуктази (статином) можна застосовувати як допоміжний засіб, що посилює дію дієти при лікуванні пацієнтів, які страждають первинною гіперхолестеринемією, коли дія одного лікування статином недостатня.

У відповідності з попереднім рівнем техніки комбінацію езетимібу і розувастатину можна, крім того, переважно застосовувати при зниженні плазматичної концентрації ЛНЩ (ліпопротеїнів низької щільності)-холестерину і Apo-B при розладах метаболізму ліпідів.

Що стосується його фізико-хімічних властивостей, езетиміб є білим кристалічним порошком, що володіє слабкою розчинністю у воді і шлунково-кишкових текучих середовищах, але розчинний в органічних розчинниках. Згідно Біофармацевтичної системи класифікації (BCS; Biopharmaceutical Classification System) езетиміб належить до класу II. У разі таких активних інгредієнтів біодоступність визначають на підставі розчинності активного інгредієнта.

Розувастатин є селективним і конкурентним інгібітором ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А редуктази, і за рахунок інгібування даного ферменту знижує швидкість біосинтезу холестерину в печінці. Розувастатин застосовують у терапевтичних областях застосування у вигляді фармацевтично прийнятної солі, такої як сіль кальцію або цинку. Розувастатин належить до класу III біофармацевтичної системи класифікації (BCS), має хорошу розчинність у воді і у текучих середовищах організму.

Під час приготування препарату композиції, яка містить езетиміб, що володіє слабкою розчинністю, і розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль, слід забезпечувати відповідність нормативним вимогам під час тестів на розчинення *in vitro*, у відповідності з якими розчинена кількість активного інгредієнта має становити щонайменше 80 % протягом 30 хвилин часу тестування. Композиція середовища розчинення зазначена в специфікації посібників регулюючих органів.

Під час приготування препарату комбінованих фармацевтичних композицій слід враховувати фармацевтичні взаємодії між окремими активними інгредієнтами і між активним інгредієнтом і ексципієнтом. Вираз "фармацевтична взаємодія" (далі в даному документі скорочено як "взаємодія") розуміють у сенсі взаємодії, що впливає на стабільність активного інгредієнта, здатного викликати розпад активного інгредієнта в процесі виробництва, зберігання або застосування або впливає на придатність фармацевтичної композиції для застосування, наприклад, впливає на розчинність або відтворюваність розчинення активного інгредієнта.

У випадках приготування комбінованого фармацевтичного препарату, де декілька активних інгредієнтів проявляють властивості, що значно розрізняються з точки зору фармацевтичної технології або, коли декілька активних інгредієнтів несумісні один з одним, такі активні інгредієнти слід включати в окрему систему ексципієнтів. У таких випадках, проте, слід враховувати можливість взаємодії з активним інгредієнтом і ексципієнтом, що використовуються в системі ексципієнтів для приготування препарату другого активного інгредієнта.

У рівні техніки відомо декілька способів поліпшення стабільності езетимібу, які засновані на аморфізації езетимібу, перетворення його в полімерну дисперсію, його гідрофілізацію шляхом спільного подрібнення з гідрофільним ексципієнтом, додавання поверхнево-активної речовини або мікронізації. Крім вищеприведеного, на швидкість розчинення езетимібу може впливати вибір його кристалічної форми.

Недолік використання аморфізованого активного інгредієнта полягає в тому, що за рахунок високої вільної енергії аморфного стану активний інгредієнт може переходити в кристалічну форму, що може супроводжуватися зміною розчинності і біодоступності. Крім того, стабільність активного інгредієнта в аморфному стані зазвичай низька. Отже, щоб зберегти аморфну морфологію, зазвичай необхідні спеціальні ексципієнти і способи.

Згідно з одним із таких способів, що розкриті в європейському патенті № 1799648, езетиміб адсорбують в аморфному стані на полімерному субстраті або виробляють в такому полімері у вигляді твердої аморфної дисперсії. Подібні способи розкриті в міжнародних заявках на патенти WO2008063766, WO2008101723 і WO2010037728.

В європейському патенті № EP1531805 розкрита фармацевтична композиція, яка містить аскорбінову кислоту, що містить як активні інгредієнти езетиміб і симвастатин і, крім того, антиоксидантний ексципієнт, наприклад, бутилгідроксисанізол або пропілгалат. Під час приготування препарату розчинність езетимібу посилюють шляхом гранулювання у присутності гідрофільного полімеру повідону.

Відповідно до такого способу, що розкритий в міжнародній заявці на патент WO2007/011349, біодоступність слабозрозчинних у воді активних інгредієнтів, таких як езетиміб, покращують шляхом включення активного інгредієнта в препарат з фармацевтично прийнятним цукром.

В процесі мікронізації, як і при аморфізації, вільна енергія активного інгредієнта збільшується. Крім того, в результаті аморфізації зазвичай відбувається значна втрата матеріалу. Крім того, внаслідок накопичення електричних зарядів в мікронізованій речовині і в результаті цього, сил відштовхування, між частинками утворюється речовина, що має незадовільно низьку щільність і менш придатна для подальших маніпуляцій.

У заявці на патент США № 2007/027052 розкрита фармацевтична композиція, в якій належна розчинність езетимібу отримана за рахунок того, що активний інгредієнт має розмір частинок $d(90)$ менше 25 мкм.

В європейській заявці на патент № 1849459 розкрита фармацевтична композиція, в якій езетиміб подрібнюють з принаймні одним гідрофільним ексципієнтом, таким як сахарид або полісахарид, крохмаль або крохмаль прежелатинізований. Розмір частинок езетимібу $d(50)$ після подрібнення становить менше 25 мкм. Таким чином, у відповідності зі способом, що розкритий у даній заявці, мікронізацію комбінують з використанням гідрофільного ексципієнта.

Згідно з композицією, яка розкрита в міжнародній заявці на патент № 2009/074286, належна розчинність езетимібу досягається за рахунок використання компонента, що підвищує розчинність, такого як лаурилсульфат натрію, або гідрофільного ексципієнта, що має основний характер, такого як N-метил-D-глюкамін, і за рахунок зменшення розміру частинок езетимібу.

В міжнародній заявці на патент № 2009/077573 розкрита суспензія, де езетиміб знаходиться у вигляді осаджених мікрочастинок. В процесі отримання суспензії езетиміб розчиняють, осаджують за допомогою осаджувача, виділяють, висушують і ресуспендують. Згодом отриману таким шляхом суспензію гомогенізують. Недолік способу, що розкритий в даній заявці, полягає в тому, що складний багатостадійний спосіб отримання суспензії, що містить частинки езетимібу з належним вузьким розподілом розміру частинок, недоцільний в промисловому масштабі.

Недоліки способу, що розкритий в міжнародній заявці на патент № 2009/077573, значною мірою усуваються за рахунок способу, який розкрито в міжнародній заявці на патент № 2011012912. Даний спосіб, по суті, базується на осадженні езетимібу з його розчину за допомогою осаджувача, можливо, який містить поверхнево-активну речовину, таку як похідна лаурилсульфату натрію, або інші ексципієнти, і отримання езетимібо-вмісних гранул, використовуючи отриману таким шляхом суспензію езетимібу, що містить кристалічні частинки езетимібу мікророзміру. В даному випадку мікророзміри частинків езетимібу використовують безпосередньо в процесі приготування препарату, і, крім усунення згаданих вище переваг, ні агрегація мікрочастинок езетимібу, ні розпад езетимібу не відбувається в значній мірі.

У відомій наявній у продажу фармацевтичній композиції розчинність езетимібу збільшена за рахунок використання лаурилсульфату натрію. Перевага даного способу полягає в тому, що він не вимагає застосування мікронізованого езетимібу високої енергії або аморфного езетимібу, що схильний до кристалізації.

В міжнародній заявці на патент № 2009/024889 розкрита фармацевтична композиція у формі капсул, яка містить інгредієнт, який є інгібітором HMG-CoA редуктази, і езетимібом в гранульованій формі, де компонент, який містить інгібітор HMG-CoA редуктази, також містить сіль лужноземельних металів. Сіль лужноземельних металів в даному препараті грає роль стабілізатора інгібітора HMG-CoA редуктази. Ніяких даних, що стосуються розчинення таблетки або фармакокінетики композиції, не розкрито.

В міжнародній заявці на патент № 2011/019326 розкрита фармацевтична композиція, яка містить езетиміб і кальцієву сіль розувастатину, і спосіб її отримання. У відповідності з даним способом препарат розувастатину готують шляхом вологої грануляції і таблетують після гомогенізації з езетимібом. Недолік способу полягає в тому, що в процесі вологої грануляції з розувастатину може утворитися домішок лактона розувастатину. У заявці нічого не сказано про розчинення активних інгредієнтів із таблетки або фармакокінетику активних компонентів.

В міжнародній заявці на патент № 2013/066279 розкрита езетиміб фармацевтична композиція, де розмір частинок активного інгредієнта становить від 10 до 50 мкм, і композиція містить щонайменше 1 мас. % розпушувача. Згідно з заявкою композицію, яка має згадані вище інгредієнти, можна також застосовувати як фазу в двошаровій таблетці. В заявці додатково розкрита двошарова таблетка, яка містить активні інгредієнти розувастатину і езетимібу. Тим не менше, не наведено жодного опису, що стосується даних по розчиненню, стабільності і фармакокінетики, крім того, відсутній достатній опис отримання композиції для спеціалістів в даній області техніки.

Міжнародна заявка на патент № 2008/095263 відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить різні активні інгредієнти в двох різних фізичних фазах, де фармацевтична взаємодія між активними інгредієнтами і між активним інгредієнтом і ексципієнтами запобігається за рахунок включення різних активних інгредієнтів в окремі фізичні фази і їх капсуляції.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Завдання науково-дослідної розробки авторів винаходу полягала в отриманні стабільної фармацевтичної композиції, що містить езетиміб і фармацевтично прийнятну сіль розувастатину, переважно сіль розувастатину цинку (2:1), яка відповідає нормативним вимогам і яка може бути отримана простим способом в промисловому масштабі.

В процесі даної роботи, яка націлена на отримання стабільної фармацевтичної композиції негайного вивільнення, що містить езетиміб і фармацевтично прийнятну сіль розувастатину, яка може задовольняти терапевтичні потреби і яку можна виробляти в промисловому масштабі простим способом, гранули, які містять езетиміб, отримані у відповідності з міжнародною заявкою на патент № 2011/012912, гомогенізували і таблетували разом з фармацевтично прийнятною сіллю розувастатину. В процесі тестування фармацевтичних композицій, що отримані таким шляхом, автори винаходу несподівано виявили, що сіль розувастатину зменшує розчинення езетимібу з таблетки в такій мірі, що отримана таким шляхом комбінована композиція здатна задовольняти терапевтичним критеріям. Крім того, в процесі приготування препарату у вигляді двошарової таблетки, що містить езетиміб і розувастатин в окремих шарах, автори винаходу також виявили, що в процесі включення активних інгредієнтів в препарат у вигляді двошарової таблетки у відповідності з рівнем техніки може також спостерігатися дія розувастатину, що приводить до зниженого розчинення езетимібу.

Даний результат не є несподіваним, оскільки документи, що стосуються рівня техніки, в якому розкрито фармацевтичні композиції, які містять езетиміб і розувастатин, не розкривають будь-яку інформацію про фармацевтичну взаємодію, яка відбувається між активними інгредієнтами розувастатином і езетимібом, що приводить до несприятливого розчинення езетимібу. У рівні техніки навіть повністю відсутня будь-яка інструкція для вирішення технічної проблеми, що виникає в результаті вищезазначеного спостереження.

Вищезгаданий результат є ще більш несподіваним у зв'язку з тим, що розувастатин і езетиміб є хімічно сумісними активними інгредієнтами. В процесі тестування сумісності, яке проведено у фазі фармацевтичної розробки, при випробуванні активних інгредієнтів в змішаній формі не спостерігали хімічних змін ні розувастатину, ні езетимібу.

Отже, технічна задача, яка повинна бути вирішена в процесі науково-дослідної розробки, полягала в забезпеченні стабільної фармацевтичної композиції, яка містить езетиміб і фармацевтично прийнятну сіль розувастатину, переважно сіль розувастатину цинку (2:1), яка відповідає нормативним вимогам і яка може бути отримана простим способом в промисловому

масштабі, і в якій, в той же час, дія фармацевтично прийнятної солі розувастатину, що знижує розчинність езетимібу, відсутня або знижена до мінімального ступеня.

Вищезгадана задача вирішується даним винаходом.

Об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить езетиміб, розувастатин і поверхнево-активну речовину, переважно лаурилсульфат натрію, в якій фармацевтичну взаємодію активних інгредієнтів зведено до мінімуму.

Додатковим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить розувастатин і езетиміб, в якій фармацевтичну взаємодію між активним інгредієнтом і ексципієнтом зведено до мінімуму і яка містить активні інгредієнти в окремих фізичних фазах, які розділені у просторі або контактують одна з одною на мінімальній площі поверхні.

В даному описі "мінімальна" або "мала" площа поверхні контактування означає рівну або меншу площу порівняно з площею поперечного перерізу фармацевтичного препарату. Таким чином, згідно з даним описом площу поверхні контактування можна розглядати як малу, наприклад, якщо така площа дорівнює або менше площі поперечного перерізу таблетки. Переважно мала поверхня контакту проявляється як взаємна поверхня контактування двох опуклих фармацевтичних дозованих форм, наприклад, двох двоопуклих таблеток при розташуванні їх у тісній близькості, наприклад, в результаті зіткнення один з одним.

Згідно з переважним втілення даного винаходу запропонована фармацевтична композиція негайного вивільнення, яка містить розувастатин і езетиміб, в якій взаємодію активного інгредієнта і ексципієнта зведено до мінімуму, де зазначена композиція містить два активних інгредієнта в окремих фізичних фазах, які фізично розділені або контактують одна з одною на малій площі поверхні, і де вивільнення двох активних інгредієнтів із двох фаз розділено в часі або починається з затримкою з однієї фази в порівнянні з іншою.

Вивільнення двох активних інгредієнтів можна контролювати серед іншого способами, які відомі з рівня техніки, наприклад, нанесення покриття на одну або обидві фази. Альтернативно при включенні двох інгредієнтів в препарат у вигляді пресованої дозованої форми, такої як таблетки, згідно з даним винаходом воно може відбуватися шляхом вибору різного часу розпаду для кожної з фаз, щоб досягти розділеного у часі вивільнення активних інгредієнтів.

Згідно з додатковим аспектом даного винаходу запропонована фармацевтична композиція негайного вивільнення, яка містить розувастатин і езетиміб, в якій взаємодію активних інгредієнтів зведено до мінімуму, де зазначена композиція містить кожен з двох активних інгредієнтів в окремих фазах, що розділені у просторі або контактують одна з одною на малій площі, які можливо включені в капсулу, де фази отримують шляхом пресування, і при цьому періоди часу розпаду фаз відрізняються один від одного. Для таких препаратів характерно, що вивільнення двох активних інгредієнтів відбувається з затримкою по відношенню до другої фази.

Для фармацевтичних композицій негайного вивільнення згідно з даним винаходом характерно, що щонайменше 80 мас. % кожного з активних інгредієнтів розчиняється з препаратом протягом 30 хвилин.

Згадане вище спостереження особливо несподівано в зв'язку з тим, що на основі досвіду, який отримано при розробці одно- або двошарових таблеток, де два активних інгредієнта включені в загальний шар або два шари, де активні інгредієнти контактують один з одним, фармацевтична взаємодія з розувастатином, що приводить у результаті до зниженого розчинення езетимібу, очікується навіть при включенні двох активних інгредієнтів окремо у вигляді таблеток і заповненні двох таких препаратів у вигляді таблеток з кожним з активних інгредієнтів в капсулу. Дане припущення базується на тому, що вивільнення активних інгредієнтів відбувається в обмеженому загальному просторі порівняно з об'ємом таблеток, і відповідно до рівня техніки відмінність у часі розпаду в даному відношенні не надає будь-якої технічної дії. Тим не менше, відповідно до експериментів, авторами винаходу дане припущення не підтвердилося, і автори винаходу виявили, що шляхом заповнення капсули таблеток малого розміру, що містять розувастатин і езетиміб, які мають різний час розпаду, несприятливу дію розувастатину на розчинення езетимібу може бути, по суті, усунуто.

У рівні техніки не описано ні одного способу, що підходить для зменшення взаємодії між активними інгредієнтами або між активним інгредієнтом і ексципієнтом фармацевтичної композиції негайного вивільнення, що базується на вивільненні двох активних інгредієнтів із зрушенням за часом з різних фізичних фаз, що мають різний час розпаду.

Переважає втілення даного винаходу є фармацевтичною композицією негайного вивільнення, де одну таблетку, яка містить езетиміб, і одну таблетку, яка містить розувастатин, заповнюють в капсулу, де взаємодія двох інгредієнтів таблеток зведено до мінімуму, а

вивільнення активних інгредієнтів із відповідних таблеток розділено в просторі і при бажанні відрегульовано для розділення у часі.

Додатковим об'єктом даного винаходу є спосіб зменшення взаємодії інгредієнтів комбінованої фармацевтичної композиції, що включає приготування комбінованого препарату таким чином, що два або більше активних інгредієнти контактують одна з одною на малій площі поверхні або знаходяться в розділених у просторі фізичних фазах, і при бажанні способом, що придатний для забезпечення вивільнення активних інгредієнтів із кожної з фізичних фаз, розділеного у часі або починається з затримкою із визначеної фази.

Щоб затримати вивільнення активного інгредієнта езетимібу з відповідної фази, можливо забезпечити покриття однієї з фізичних фаз, що підходить для затримки вивільнення активного інгредієнта. Такі покриття відомі з рівня техніки.

Відповідно до одного з переважних втілень даного винаходу дві або більше фаз, які присутні у комбінованій композиції, що контактують одна з одною на малій площі поверхні, одержують способом пресування, наприклад, таблетування і регулювання часу розпаду таблеток у різних фазах до визначеної тривалості.

Автори винаходу виявили, що згідно з даним винаходу відстань фаз, які розділені у просторі і містять різні фармацевтично активні інгредієнти кожна, під яким мається на увазі відстань між найближче розташованими поверхнями відповідних фаз, може перебувати в діапазоні від контакту до відстані, практично досяжної в фармацевтичній композиції, яка визначається фізичними розмірами композиції. Таким чином, характерна відстань розділених у просторі фаз становить менше, ніж приблизно 35 мм, зазвичай від 1 до 30 мм.

Вивільнення активних інгредієнтів із різних фізичних фаз може характеризуватися часом розпаду або розчинення, яке може бути визначено для фаз відповідно до способів, що відомі з рівня техніки, таких як фармакопейні способи, задані для визначення часу розпаду, або способи тестування розчинення.

Згідно з даним винаходом різниця між часом розпаду або часом розчинення, вимірним в фазах, становить від 5 до 1800 секунд, переважно від 10 до 300 секунд, найбільш переважно від 20 до 240 секунд.

У фармацевтичній композиції, яка містить езетиміб і розувастатин, згідно з даним винаходом переважно використовують сіль розувастатину цинку (2:1), хоча відповідно до способу за даним винаходом інші фармацевтично прийнятні солі розувастатину, такі як сіль розувастатину кальцію, сіль розувастатину натрію, сіль розувастатину заліза, сіль розувастатину міді, сіль розувастатину марганцю або сіль розувастатину магнію також можуть бути включені.

Фазу, яка містить езетиміб, фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу переважно отримують шляхом таблетування гранул езетимібу, що містять мікрочастинки езетимібу і лаурилсульфат натрію як компонент, що підвищує розчинення, отриманих у відповідності з міжнародною заявкою на патент № 2011/012912, самих або в суміші з додатковими фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Тим не менше, фаза, що містить активний інгредієнт езетиміб фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, може бути також отримана альтернативними способами, наприклад, використання аморфізованої дисперсії езетимібу, мікронізованого активного інгредієнта або використання компонента, що збільшує розчинність, який відрізняється від лаурилсульфату натрію.

Автори винаходу виявили, що в цілому бажано, щоб серед фізичних фаз, кожна з яких характеризується різними періодами часу розпаду, фаза, яка має самий короткий період часу - час розпаду, містила фармацевтично активний інгредієнт, який має найкращу розчинність, а фаза, що має більш тривалий період часу розпаду, містить менш розчинний фармацевтично активний інгредієнт. Отже, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом, фармацевтично прийнятну сіль розувастатину включають у фазу, яка має більш короткий період часу розпаду, тоді як езетиміб включають у фазу, яка має більш тривалий період часу розпаду.

Таким чином, додаткова задача, яку необхідно було вирішити у процесі здійснення даного винаходу, полягала в забезпеченні фази, яка містить фармацевтично прийнятну сіль розувастатину, переважно сіль розувастатину цинку (2:1), де вказана фаза характеризується коротким часом розпаду. У той же час, однак, було необхідно, щоб таблетка з покриттям, переважно таблетка, проявляла достатнє дозування, твердість і низьку здатність до стирання і крихкості, і, в той же час забезпечувала, щоб розчинення активного інгредієнта відповідало очікуваним терапевтичним задачам.

З рівня техніки відомо декілька способів, щоб впливати на час розпаду фармацевтичних дозованих форм, які отримано шляхом пресування. Наприклад, відомо, що такі компоненти

дозованої форми, як зв'язуюча речовина, наповнювач і розпушувач, значно впливають на час розпаду. Крім того, відомо, що, крім в'язкості проникаючої рідини, на час розпаду таблеток також впливають: внутрішня пориста структура, середній розмір пор і внутрішні зв'язуючі сили, що присутні в таблетках. Крім того, припустили, що на час розпаду також впливає відношення між внутрішньою адгезійною силою всередині таблетки і взаємодіями між частинками розпушуючої рідкої фази, і інгредієнтами таблеток (Sofia Mattsson: *Pharmaceutical Binders and Their Function in Directly Compressed Tablets*. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy, 238, Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala Sweden 2000). Тим не менше, з рівня техніки не відомо способу, що підходить для прогнозування часу розпаду в залежності від композиції і кількісної характеристики дії окремих ексципієнтів на час розпаду. Крім того, не відомо способу використання значень часу розпаду в цілях зменшення або усунення взаємодії між активними інгредієнтами, незважаючи на той факт, що спеціалістам відомо і прийнятно, що розпад є передумовою розчинення. У той же час, однак, спеціалістам в даній області техніки також відомо, що розпад фармацевтичної композиції є етапом, який володіє найбільшою невизначеністю в процесі вивільнення активного інгредієнта.

Крім того, у разі фаз, які розмежовані у просторі або контактують одна з одною на малій площі поверхні і мають різну композицію і різні активні інгредієнти, яка ступінь відмінності між відповідними значеннями часу розпаду індивідуальних фаз необхідна, щоб забезпечити досягнення зменшення або усунення взаємодії.

Автори винаходу несподівано виявили, що при використанні активного інгредієнта, який є сіллю розувастатину цинку (2:1), може бути отримана швидко розпадаюча, стабільно пресована фармацевтична композиція, яка має відповідне дозування, твердість і крихкість, а також низьку стираність, шляхом використання мікрокристалічної целюлози, колоїдного діоксиду кремнію і змащувальної речовини, такої як стеарат магнію, в композиції від 5 до 40 мас. % солі розувастатину цинку (2:1), від 60 до 95 мас. % мікрокристалічної целюлози, від 0,05 до 2,0 мас. % колоїдного діоксиду кремнію і від 0,1 до 2,0 мас. % змащувальної речовини, навіть при відсутності використання стабілізуючого з'єднання для сполук-інгібіторів HMG-CoA редуктази, включаючи розувастатин, наприклад, антиоксидант, солі лужноземельних металів або фосфат лужноземельних металів. Особливо переважна композиція складається з 14 мас. % солі розувастатину цинку (2:1), 85 мас. % мікрокристалічної целюлози, 0,15 мас. % колоїдного діоксиду кремнію і 1,2 мас. % змащувальної речовини стеарату магнію. Для отримання фармацевтичної композиції інгредієнти гомогенізують, і гомогенат безпосередньо використовують для виробництва, наприклад, однокомпонентної малої таблетки, що підходить для заповнення капсули. При бажанні час розпаду фармацевтичної композиції можна регулювати шляхом додавання зв'язуючої речовини і, можливо, розпушувача, що відомий з рівня техніки. У випадку, коли таблетка містить зв'язуючу речовину, розпушувач необхідний для підвищення швидкості розпаду.

Несподівано виявлено, що у разі таблетки, яка містить сіль розувастатину цинку (2:1) і має описану вище композицію, плівкове покриття не потрібно, особливо у випадку таблеток, які заповнюються в капсули. Вилучення операції покриття володіє перевагою, оскільки під час нанесення плівкового покриття може статися розпад активного інгредієнта.

Однак у тих випадках, коли особливо бажано розмежування вивільнення активних інгредієнтів у часі із індивідуальних твердих фаз, окрім різних значень часу розпаду двох фаз, одна або обидві фази можуть бути забезпечені покриттям, яке контролює вивільнення активного інгредієнта. Такі рішення можуть знадобитися при неможливості досягнення відмінності у значеннях часу розпаду обраних систем ексципієнтів для двох активних інгредієнтів, що необхідні для запобігання фармацевтичної взаємодії.

Переважним втіленням даного винаходу є капсула, що містить малі таблетки, з яких кожна окремо має свій час розпаду, що містять вищезазначені фармацевтичні композиції езетимібу і солі розувастатину цинку (2:1). Такий препарат може бути отриманий з використанням способу, що розкритий в міжнародній заявці на патент 2011/012912 для одержання гранул, які містять мікрокапсули езетимібу і лаурилсульфату натрію, які після можливого змішування з додатковими інгредієнтами, які відомі з рівня техніки, такими як зв'язуюча речовина або розпушувач, що перетворені в малі таблетки, і з вищезгаданої композиції, яка містить розувастатин, що містить сіль розувастатину цинку (2:1), мікрокристалічну целюлозу, колоїдний діоксид кремнію і змащувальну речовину, переважно стеарат магнію, можливо, після додавання додаткових ексципієнтів. Обидві композиції окремо перетворюють в таблетки малого розміру, і таблетку, що містить езетиміб, а також таблетку, що містить сіль розувастатину цинку (2:1), заповнюють в капсулу. Як капсули використовують желатинову капсулу відповідного розміру, яка відома з рівня техніки.

В принципі немає обмеження щодо дозування препарату або концентрації активних інгредієнтів в кожній з фаз. З урахуванням того, що композицію згідно з даним винаходом застосовують в медицині у відповідності з показаннями для препаратів однокомпонентного розувастатину і однокомпонентного езетимібу, зручно вибирати дозу окремого активного інгредієнта, що присутній відповідно в одиниці дози. Таким чином, перевагою володіють

препарати, в яких таблетка розувастатину, укладена в композицію, яка містить, наприклад, кількість фармацевтично прийнятної солі розувастатину, відповідно 10, 20 або 40 мг розувастатину. Крім того, перевагою володіють препарати, в яких таблетка малого розміру, присутня в композиції, яка містить 10 мг езетимібу.

Розчинення езетимібу і розувастатину з капсули негайного вивільнення згідно з даним винаходом, що містить езетиміб і сіль розувастатину цинку (2:1), відбувається майже кількісно, тому композиція повністю відповідає нормативним вимогам, які приписують розчинення щонайменше 80 % кількості активного інгредієнта протягом 30 хвилин тестування. Крім того, стабільність препарату задовольняє вимогам фармацевтичної промисловості.

Фармацевтичну композицію згідно з прикладом 1 даного документа, який містить 10 мг езетимібу і кількість солі розувастатину цинку, що відповідає 40 мг розувастатину, порівняли з наявними у продажу таблетками EZETROL[®] (що містять 10 мг езетимібу) і таблетками CRESTOR[®] 40 мг (що містять кількість солі розувастатину кальцію, яка відповідає 40 мг розувастатину), які відомі з рівня техніки, однодозовому перехресному двухперіодному фармакокінетичному дослідженні у 56 здорових чоловіків-добровольців білої раси. Еталонні препарати вводили одночасно. Зроблено висновок, що після введення фармацевтичної композиції згідно з прикладом 1 даного документа для активного інгредієнта розувастатину значення C_{\max} становило 22,971 нг (нанограм)/мл (коефіцієнт варіації (CV) 78,3 %), значення AUC_{0-T} (площа під кривою залежності концентрації від часу) становило 215,857 нг.год./мл (CV 62,9 %) і значення T_{\max} становило 4,50 годин. У разі некон'югованого езетимібу значення C_{\max} становило 3326,2 пг (пікограма)/мл (CV 53,7 %), значення AUC_{0-72} становило 74761,2 пг.год./мл (CV 53,3 %) і значення T_{\max} становило 6,00 годин. У випадку фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу і препаратів EZETROL[®] 10 мг і CRESTOR[®] 40 мг, що вводяться одночасно, 90 % довірчий інтервал відношення виміряних і логарифмічно перетворених значень C_{\max} і AUC_{0-T} або AUC_{0-72} потрапляє в межі необхідного (від 80 до 125 %) діапазону біоеквівалентності при одночасному введенні еталонних препаратів, таким чином, біоеквівалентність доведена.

Фармакокінетику фармацевтичної композиції, яку отримано у відповідності зі способом прикладу 1 з єдиною відмінністю, що композиція містила кількість солі розувастатину цинку, яка відповідає 20 мг розувастатину, але в іншому ідентична композиції прикладу 1 згідно з даним винаходом, протестували подібно до описаного вище дослідження у 66 здорових чоловіків білої раси. Під час еталонного лікування добровольцям вводили одну таблетку EZETROL[®] 10 мг і одну таблетку CRESTOR[®] 20 мг (що містить кількість солі розувастатину кальцію, що еквівалентна 20 мг розувастатину) одночасно. Під час лікування композицією згідно з даним винаходом фармакокінетичні параметри для розувастатину були наступними: значення C_{\max} становило 10,951 нг/мл (CV 48,5 %), значення AUC_{0-T} становило 111,521 нг.год./мл (CV 46,5 %), значення T_{\max} становило 4,50 годин. У разі некон'югованого езетимібу значення C_{\max} становило 3646,5 пг/мл (CV 53,1 %), значення AUC_{0-72} становило 85863,5 пг.год./мл (CV 42,0 %) і значення T_{\max} становило 5,50 годин. У випадку фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу і препаратів EZETROL[®] 10 мг і CRESTOR[®] 40 мг, що відомі з рівня техніки, у разі одночасного введення еталонних продуктів 90 % довірчий інтервал відношення виміряних і логарифмічно перетворених значень C_{\max} і AUC_{0-T} або AUC_{0-72} потрапляє в межі необхідного (від 80 до 125 %) діапазону біоеквівалентності при одночасному введенні еталонних препаратів, таким чином, біоеквівалентність доведена.

Згідно з додатковим аспектом даного винаходу запропоновано спосіб зменшення або усунення взаємодії між активним інгредієнтом і ексципієнтом або між активними інгредієнтами в комбінованих фармацевтичних композиціях негайного вивільнення, при якому активні інгредієнти включають в препарат в окремих фізичних фазах, які просторово відокремлені одна від одної, контактують одна з одною на малій площі поверхні, і регулюють вивільнення активних інгредієнтів з окремих фаз, переважно з фізичних фаз, які отримані шляхом пресування, таким чином, наприклад, регулюючи час розпаду таблеток так, щоб вивільнення активних інгредієнтів із двох фаз відбувалося з поділом за часом або починалося з затримкою або із зсувом з однієї фази в порівнянні з другою фазою.

Спосіб відповідно до даного винаходу можна застосовувати для комбінованої фармацевтичної композиції негайного вивільнення, де комбінація активних інгредієнтів

відрізняється від комбінації розувастатину і езетимібу, і незалежно від того, чи є взаємодія між активними інгредієнтами або між ексципієнтом і активним інгредієнтом. Таким чином, можуть бути отримані фармацевтичні композиції фіксованої дози, що містять щонайменше два різних активних інгредієнта, де окремі активні інгредієнти складаються або з просторово розділених фізичних фаз, або з фізичних фазах, що контактують одна з одною на малій площі поверхні, і де час розпаду фаз, які містять окремі активні інгредієнти, розрізняється, або активні інгредієнти вивільняються з фаз з поділом у часі. В препаратах відповідно до даного винаходу характеристична відстань просторово розділених або розділяючих фаз знаходиться в діапазоні від контакту (менше 1 мм) аж до 35 мм, і відмінність значень часу розпаду вимірюваних в окремих фізичних фазах, або відмінність у вивільненні активного інгредієнта становить від 5 до 1800 секунд, переважно від 10 до 300 секунд, більш переважно від 20 до 240 секунд, найбільш переважно від 60 до 222 секунд.

Винахід продемонстровано наступними прикладами, жодним чином не мають обмежувального характеру для даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

Порівняльний приклад 1

Таблетки езетимібу, що містять 10 мг езетимібу

Композиція (одна таблетка):	
Езетиміб	10 мг
Лаурилсульфат натрію	4,4 мг
Мікрокристалічна целюлоза (Vivapur 102)	30,3 мг
D-манітол (Pearlitol 160 C)	30,3 мг
Натрієва соль кроскармелози (Ac-Di-Sol DS 711)	19 мг
Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC B1)	10 мг
Полівінілпіролідон (Повідон K-25)	5 мг
Стеарат магнію	1 мг
Маса таблетки	110 мг

Спосіб

Полівінілпіролідон та лаурилсульфат натрію розчиняють в очищеній воді при кімнатній температурі так, щоб концентрація полівінілпіролідону у воді становила 6,5–7,0 мас%. Езетиміб розчиняють при температурі від 45 до 50 °C у двократній масі 96 % етанолу. Суспензію отримують шляхом змішування двох розчинів на колоїдному млині FritschKoruma. Компоненти внутрішньої фази, які є двома третинами маси мікрокристалічної целюлози, манітол, низькозаміщеною гідроксипропілцелюлозою і натрієвою сіллю кроскармелози відповідно, гомогенізують в апараті для гранулювання в текучому середовищі. Гомогенат гранулюють шляхом розпилення на ньому отриманої раніше суспензії езетимібу, а потім висушують до заданої втрати при сушінні.

Гранули, які мають відповідну втрату при сушінні, просівають з метою повторної грануляції. Спочатку гранули змішують з рештою частини натрієвої солі кроскармелози, а потім із стеаратом магнію, гомогенізують, і гомогенат пресують у таблетки.

Із таблеток, які отримано таким чином, приблизно 95-98 % езетимібу розчиняється протягом 15 хвилин. Маса таблеток становить 110 мг, час їх розпаду становить від 240 до 300 секунд.

Порівняльний приклад 2

Таблетки розувастатину цинку (2:1),
вкриті плівковою оболонкою (доза 40 мг)

Композиція:	
Сіль розувастатину цинку (2:1)	42,72 мг
Лактози моногідрат	484,8 мг
Повідон K30	18,2 мг
Кросповідон	48,2 мг
Стеарат магнію	6 мг
Покриття:	
Полівініловий спирт	6 мг
Діоксид титану	3,8 мг
ПЕГ 3350	3 мг
Тальк	2,2 мг

Розувастатин цинку зважують і змішують з частиною лактози, повідону і кросповідону і просівають, використовуючи вібраційне сито. Після просіювання суміш разом з іншою частиною кросповідону, повідону і моногідрату лактози гомогенізують в барабанному змішувачі протягом

10 хвилин. Стеарат магнію просіюють, використовуючи ручне сито 0,5 мм меш, змішують частину гомогенізованої суміші, що містить активний інгредієнт, і гомогенізують з рештою суміші, яка містить активний інгредієнт, в барабанному змішувачі протягом 2 хвилин. Кінцеву суміш пресують у таблетки. Таблетки покривають плівковою оболонкою згідно зі способами, що

відомі в даній області техніки, використовуючи дисперсію інгредієнтів покриття в очищеній воді при приблизно 20 % надлишку, при температурі від 55 до 60 °С, використовуючи об'ємну швидкість потоку повітря 10 м³/хв, і таблетки з покриттям висушують.

Маса таблеток, що отримані таким шляхом, становить приблизно 615 мг, час їх розпаду становить від 157 до 716 секунд.

Порівняльний приклад 3

Одношарова таблетка, що містить езетиміб (10 мг/таблетка)

і сіль розувастатину кальцію (10 мг/таблетку)

Композиція:	
Сіль розувастатину кальцію	10,42 мг
Кросповідон (Polyplasdone XL-10)	7,5 мг
Ludipress (лактози моногідрат, повідон, кросповідон)	130,58 мг
Стеарат магнію	1,5 мг
Езетиміб	10,0 мг
Полівінілпіролідон (ПВП К-25)	5,0 мг
Натрієва сіль кроскармелози (AcDiSol)	19,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза (Vivapur 102)	30,3 мг
Маніт (Pearlitol 160 С)	30,3 мг
Лаурилсульфат натрію	4,4 мг
Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC В1)	10,0 мг
Стеарат магнію	1,00 мг
Покриття:	
Опадрай білий 85F18422	6,40 мг

Спосіб

Гомогенат солі розувастатину кальцію

Наважку солі розувастатину змішують з частиною Ludipress і просіюють, використовуючи ручне сито 0,8 мм меш. Суміш просіяного активного інгредієнта, останню частину Ludipress і AcDiSol гомогенізують в барабанному змішувачі 25-1 або 30-1 Pharmatech MB 30 при 17 об/хв протягом 10 хвилин. До гомогенізованої порошкоподібної суміші додають просіяний стеарат магнію, і кінцеву гомогенізацію проводять в барабанному змішувачі Pharmatech MB 30 при 17 об/хв протягом 2 хвилин.

Гранули езетимібу

Гранули, що містять езетиміб отримують у відповідності з прикладом 2 міжнародної заявки на патент № 2011/012912 з модифікацією, при якій замість гідроксипропілметилцелюлози використовують гідроксипропілцелюлозу (L-HPC В1), і AcDiSol виключають із зовнішньої фази.

Одержання одношарових таблеток

Наважку гомогенату розувастатину, гранул езетимібу і AcDiSol гомогенізують протягом 10 хвилин. Наважку стеарата магнію просівають, використовуючи ручне сито 0,5 мм меш, додають до суміші, яку отримано вище, гомогенізують протягом 2 хвилин і таблетують.

Розчинення езетимібу з таблеток нижче 25 % за 30 хвилин.

Порівняльний приклад 4

Двошарові таблетки, що містять 10 мг езетимібу

і 10 мг розувастатину (у вигляді солі розувастатину кальцію)

Шар, що містить розувастатин	
Сіль розувастатину кальцію	10,42 мг
Кросповідон (Polyplasdone XL-10)	7,5 мг
Ludipress (лактози моногідрат, повідон, кросповідон)	130,58 мг
Стеарат магнію	1,5 мг
Шар, що містить езетиміб	
Езетиміб	10,0 мг
Полівінілпіролідон (ПВП К-25)	5,0 мг
Натрієва сіль кроскармелози (AcDiSol)	19,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза (Vivapur 102)	30,3 мг
Маніт (Pearlitol 160 С)	30,3 мг
Лаурилсульфат натрію	4,4 мг

Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC B1)	10,0 мг
Стеарат магнію	1,00 мг
Покриття:	
Опадрай білий 85F18422	6,40 мг

Гомогенат солі розувастатину кальцію

- Наважку солі розувастатину ($d_{90}=89$ мкм) змішують з частиною Ludipress і просіюють, використовуючи ручне сито, яке має розмір комірок 0,8 мм меш. Просіяну суміш, що містить активний інгредієнт, останню частину Ludipress і AcDiSol гомогенізують протягом 10 хвилин в барабанному змішувачі 25-1 або 30-1 Pharmatech MB 30 при 17 об/хв. До гомогенізованої порошкоподібної суміші додають просіяний стеарат магнію, і кінцеву гомогенізацію проводять в барабанному змішувачі Pharmatech MB 30 при 17 об/хв протягом 2 хвилин.

Гранули езетимібу

- Гранули, що містять езетиміб, отримують у відповідності з прикладом 2 міжнародної заявки на патент № 2011/012912 з модифікацією, при якій замість гідроксипропілметилцелюлози використовують низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC B1), і AcDiSol виключають з зовнішньої фази.

Одержання двошарових таблеток

- Гомогенат розувастатину і гранули езетимібу заповнюють в два бункера таблеткової машини окремо і пресують в двошарові таблетки.

Розчинення езетимібу з таблеток, які отримано відповідно до способу, який описано вище, нижче 45 % за 30 хвилин.

Приклад 1

- Капсули, які містять таблетку солі розувастатину цинку (2:1) (40 мг) і таблетку езетимібу (10 мг)

Композиція	
Таблетка, яка містить сіль розувастатину цинку (2:1)	
Сіль розувастатину цинку (2:1)	42,72 мг
Prosolv HD90 (мікрокристалічна целюлоза, колоїдний діоксид кремнію)	253,33 мг
Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil 200)	0,45 мг
Стеарат магнію	3,5 мг
Маса таблетки	300 мг
Таблетка, яка містить езетиміб	
Езетиміб	10 мг
Повідон ПВП K-25	5,0 мг
Натрієва сіль кроскармелози (AcDiSol)	19,00 мг
Мікрокристалічна целюлоза (Vivapur 102)	30,3 мг
Маніт (Pearlitol 160 C)	30,3 мг
Лаурилсульфат натрію	4,4 мг
Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC B1)	10,00 мг
Стеарат магнію	1,00 мг
Маса таблетки	110 мг

Одержання таблеток, які містять сіль розувастатину цинку (2:1)

Prosolv HD 90 зважують у кислототривкий барабан. Aerosil 200 і стеарат магнію зважують у кислототривкий контейнер і перемішують кислототривкою ложкою.

- Суміш просіюють, використовуючи ручне сито, кислототривкий барабан з Prosolv HD 90 і перемішують.

Кількість солі розувастатину цинку (2:1) коригують за вмістом вологи, зважують, переносять в барабан, перемішують і після закриття барабана гомогенізують. Потім попередній гомогенат змішують в апараті, який обладнаний вставною сіткою, і просівають. До подальшого використання суміш тримають у закритому барабані і гранулюють шляхом ущільнення.

- Стеарат магнію просівають, використовуючи ручне сито і змішують з кількістю приблизно 0,5 кг попереднього гомогенату. Отриманий таким чином попередній гомогенат переносять у барабан, що містить його частину, і проводять кінцеву гомогенізацію. Кінцевий гомогенат пресують у таблетки.

- Середній час розпаду таблеток, які отримано таким шляхом, становить 22 секунди (мінімум 6 секунд, максимум 83 секунди).

Таблетки, які містять езетиміб

Езетиміб розчиняють в 96 % етанолі при температурі від 30 до 40 °С, повідон і лаурилсульфат натрію розчиняють у воді. Під час інтенсивного механічного перемішування два розчини змішують протягом 30-60 секунд один з одним, і при необхідності осаджену суспензію фільтрують, використовуючи сито 0,4-0,6 мм меш. Суспензію безперервно перемішують до

подальшого використання. В апарат для грануляції текучого середовища Glatt GPCG 3.1 завантажують мікрокристалічну целюлозу, D-маніт, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу і натрієву сіль кроскармелози, попередньо нагрівають, використовуючи відповідну швидкість потоку повітря при температурі 75 °С, і гомогенізують протягом п'яти хвилин.

Суспензію, яка не містить агрегати, розпилюють на псевдозріджену порошкоподібну суміш в

апараті для грануляції текучого середовища при безперервному перемішуванні лабораторною мішалкою.

Швидкість подачі: 30-50 г/хв, тиск розпилення: 2,5 бар (250 кПа).

Згодом гранули, що отримані таким шляхом, висушують в потоці повітря достатньої швидкості, яка має температуру 75-85 °С. Сухі гранули повторно гранулюють з використанням

перфорованої пластини, яка має отвори 0,63 мм.

Гранули змішують в барабанному змішувачі з AcDiSol (гомогенізація протягом 5 хвилин) і, нарешті, із стеаратом магнію (гомогенізація протягом 2 хвилин).

Отриманий таким чином гомогенат пресують в таблетки, які мають масу 110 мг, використовуючи 7 мм плоский інструмент.

Середній час розпаду таблеток, які отримано таким шляхом, становить 187 секунд (мінімум: 143 секунди, максимум: 228 секунд). Розчинення езетимібу з композиції становить 95-98 % за 30 хвилин.

Таблетки, що містять сіль розувастатину цинку (2:1), і таблетки, що містять езетиміб, заповнюють в капсули таким шляхом, що кожна капсула містить одну таблетку, яка містить розувастатин цинку, і одну таблетку, яка містить езетиміб.

В процесі тестування розчинення капсул, які отримано таким шляхом, у відповідності з фармакопейним методом виявлено, що, хоча розчинення розувастатину починається відразу після розчинення капсули, розчинення езетимібу затримується приблизно на 300 секунд.

Більше 90 % кількості обох активних інгредієнтів розчиняється за 1200 секунд.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Лікарська форма фіксованої дози, негайного вивільнення, що містить езетиміб і сіль розувастатину цинку (2:1), яка **відрізняється** тим, що кожен з активних інгредієнтів індивідуально укладений в таблетки, заповнені в капсулу, та вивільнення активних інгредієнтів з відповідних таблеток розділено в часі таким чином, що різниця часу розпаду розувастатин- та езетимібвмісних таблеток складає від 5 до 1800 секунд, причому езетимібвмісна таблетка містить лаурилсульфат натрію, та розувастатинвмісна таблетка містить від 5 до 40 мас. % солі розувастатину цинку (2:1), від 60 до 95 мас. % мікрокристалічної целюлози, від 0,05 до 2,0 мас. % колоїдного діоксиду кремнію і від 0,1 до 2,0 мас. % змащувальної речовини.

2. Лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що різниця в часі розпаду розувастатин- та езетимібвмісних таблеток становить від 10 до 300 секунд, переважно від 20 до 240 секунд.

3. Лікарська форма за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що містить езетиміб у формі мікрочастинок.

4. Лікарська форма за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що різниця в часі розпаду езетимібвмісної таблетки і розувастатинвмісної таблетки становить від 60 до 222 секунд, при цьому езетимібвмісна таблетка містить мікрочастинки езетимібу, а розувастатинвмісна таблетка проявляє зменшений час розпаду.

5. Лікарська форма за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що розувастатинвмісна таблетка містить 14 мас. % солі розувастатину цинку (2:1), 85 мас. % мікрокристалічної целюлози, 0,15 мас. % колоїдного діоксиду кремнію і 1,2 мас. % змащувальної речовини стеарату магнію.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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