



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146871** (13) **U**

(51) МПК (2021.01)

A61K 31/00

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 1/00

A61P 9/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2020 04938**

(22) Дата подання заявки: **31.07.2020**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **01.04.2021**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **31.03.2021, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

Нітін Джейн (IN)

(73) Володілець (володільці):

ВАН 99 ЛІМІТЕД,

604 Tower A, New Trade Plaza, 6 On Ping
Street, Shatin, N. T., Hong Kong, China (HK)

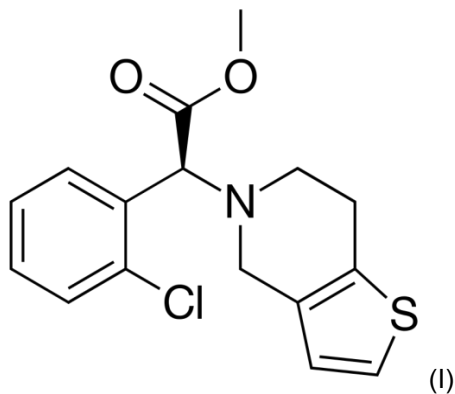
(74) Представник:

**Якобчук Олена Миколаївна, реєстр.
№268**

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі містить розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль та принаймні одну допоміжну речовину. Додатково містить хімічну сполуку структурної формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль.

UA 146871 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до фармацевтичних композицій для профілактики та лікування гіперхолестеринемії і серцево-судинних порушень.

За даними ВООЗ серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті в усьому світі.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) - група захворювань серця та судин, в яку входять: 1) гіпертонія (високий кров'яний тиск); 2) ішемічна хвороба серця; 3) порушення мозкового кровообігу; 4) захворювання периферійних судин; 5) серцева недостатність; 6) ревматичні захворювання серця; 7) вроджені пороки серця та 8) кардіоміопатії. Порушення мозкового кровообігу, що можуть призводити до інфарктів та інсультів, розвиваються, головним чином, в результаті закупорювання судин, яке перешкоджає току крові до серця та мозку. Серед причин закупорювання судин дві є особливо поширені - тромбоз та атеросклероз, як результат дисліпідемії.

Дисліпідемія - розлад, при якому підвищується рівень холестерину, зокрема холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та/або тригліцеридів, або знижується рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в плазмі крові, що призводить до розвитку атеросклерозу. Дисліпідемія має декілька видів, серед яких: 1) чиста або ізольована гіперхолестеринемія (підвищення тільки холестерину); 2) чиста або ізольована гіпертригліцеридемія (підвищення лише тригліцеридів) та 3) комбінована або змішана гіперліпідемія (підвищення холестерину та тригліцеридів). Також дисліпідемія ділиться на первинну, тобто генетичну, та вторинну, викликану стилем життя та іншими факторами. Більшість випадків дисліпідемії у дорослого населення є вторинними і викликані малорухливим способом життя, надлишковим споживанням насичених жирів, холестерину та транс-ізомерів жирних кислот, і в меншому ступені є результатом наявності інших хвороб, надлишкового вживання алкоголю, паління, вживання лікарських засобів тощо.

Гіперхолестеринемія, як вид дисліпідемії - розлад, при якому суттєво підвищується рівень холестерину у крові людини, особливо підвищується такий тип холестерину, як холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Підвищений рівень холестерину у крові призводить до прискореного відкладання холестерину на внутрішніх стінках кровоносних судин, що призводить до утворення атеросклеротичних бляшок та розвитку атеросклерозу. При атеросклерозі утворення атеросклеротичних бляшок на внутрішніх стінках кровоносних судин, які постачають кров до серця та мозку, призводить до закупорки цих судин і розвитку ССЗ, в тому числі інфарктів та інсультів, ішемічної хвороби серця та захворювання периферійних судин.

Тромбоз - патологічний стан, викликаний формуванням всередині кровоносних судин та порожнин серця згустків крові (тромбів), які перешкоджають вільному току крові по кровоносній системі. При цьому згустки крові можуть вільно циркулювати в кровоносній системі (емболи) або закріплюватися на внутрішніх стінках кровоносних судин (тромби). Однією з причин тромбозу є агрегація тромбоцитів, тобто склеювання тромбоцитів один з одним із утворенням згустків крові (тромбів), або адгезія тромбоцитів, тобто їх прилипання до внутрішніх стінок кровоносних судин. Тому часто профілактика тромбозів направлена на зниження адгезивності та агрегації тромбоцитів за допомогою антитромбоцитарних агентів. До таких антитромбоцитарних агентів належать: 1) інгібітори тромбоксану A_2 , наприклад ацетилсаліцилова кислота; 2) інгібітори фосфодіестерази, наприклад діпіридамо́л; та 3) інгібітори глікопротеїнових рецепторів (наприклад абсиксимаб, тирофібан, ламіфібан).

На фоні дисліпідемії, зокрема гіперхолестеринемії, та атеросклерозу може розвиватися ряд серцево-судинних захворювань, наприклад такий вид тромбозу, як артеріальний тромбоз (атеротромбоз), а також тромботичний інсульт.

Основною причиною артеріального тромбозу є ураження стінок артерій шляхом утворення на них атеросклеротичних бляшок. Утворення атеросклеротичних бляшок само по собі призводить до прогресуючого потовщення стінок артерій та звуження просвіту артерій. Головна небезпека артеріального тромбозу криється у надриві атеросклеротичної бляшки, при якому відбувається активація тромбоцитів. Тромбоцити у місці надриву утворюють згусток крові (тромб), що призводить до оклюзії артерії, блокування артерії тромбом, серцевого нападу, інсульту, інфаркту, ампутації кінцівок тощо.

Інсульт - раптове та різке порушення нормального кровопостачання мозку в результаті розриву або закупорювання судин головного мозку. Тромботичний інсульт розвивається внаслідок тромбозу артерій голови та мозкових судин на фоні патологічних змін їх внутрішніх стінок (найчастіше внаслідок утворення атеросклеротичних бляшок). Утворення атеросклеротичних бляшок призводить до стенозу, підвищення в'язкості крові, підвищення вмісту альбумінів та, внаслідок цього, зміни білкового коефіцієнта крові, збільшення коагуляційної активності крові, порушення центральної гемодинаміки, зокрема зниження

артеріального тиску, сповільнення артеріального кровотоку. Поступове збільшення тромбу може призвести до повного закриття просвіту судини та оклюзії.

Особлива небезпека ССЗ, що виникають на фоні дисліпідемії, гіперхолестеринемії та атеросклерозу полягає у тому, що дисліпідемія, гіперхолестеринемія та атеросклероз часто протікають безсимптомно. При цьому прояв гострої ішемії внаслідок закупорювання судин тромбами виникає раптово, викликаючи раптовий клінічний прояв ССЗ та наступне можливе настання смерті впродовж декількох годин на фоні попереднього нормального загального стану здоров'я та відсутності скарг на стан здоров'я. Тому для ССЗ на фоні дисліпідемії, гіперхолестеринемії та атеросклерозу особливо важливим є не лікування, а профілактика.

Для профілактики, а також лікування ССЗ ВООЗ визначило ряд заходів, які діляться на два типи: 1) загальні заходи, наприклад зміна стилю життя, дотримання правильного раціону харчування, зниження споживання жирів, підвищення споживання вуглеводів та клітковини; підвищення фізичної активності та 2) індивідуальні заходи, серед яких застосування фармацевтичних композицій, наприклад фармацевтичних композицій, які містять аспірин, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, та гіполіпідемічних фармацевтичних композицій. Зокрема, одним із основних заходів по профілактиці та лікуванню хвороб, пов'язаних із підвищенням рівня холестерину в крові, а також по профілактиці ССЗ є монотерапія гіполіпідемічними фармацевтичними композиціями на основі статинів.

Відома гіполіпідемічна фармацевтична композиція РОЗУВАСТАТИН-ТЕВА (веб-сторінка з адресою: <https://compendium.com.ua/dec/264940/>) в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої плівковою оболонкою, що містить 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг розувастатину кальцію, та допоміжні речовини - целюлозу мікрокристалічну, лактозу безводну, кросповідон, повідон, натрію стерилфумарат, спирт полівініловий частково гідролізований, титану діоксид, макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий, заліза оксид чорний, жовтий барвник, заліза оксид червоний, кармоїзин, індигодин. Відома фармацевтична композиція призначена для лікування гіперхолестеринемії та профілактики серцево-судинних порушень.

Відома гіполіпідемічна фармацевтична композиція достовірно знижує частоту ССЗ, зокрема інфарктів та інсультів, за рахунок зменшення розмірів атеросклеротичних бляшок. Проте ефективність відомої гіполіпідемічної фармацевтичної композиції може знижуватися в різному ступені залежно від багатьох факторів, а саме толерантності до розувастатину, гендерних особливостей фармакодинаміки розувастатину, ожиріння і надмірної ваги, високого артеріального тиску, рН шлункового соку, моторики шлунково-кишкового тракту, супутніх хвороб та патологій (особливо шлунка та кишечника, які можуть впливати на всмоктування розувастатину) тощо. У таких випадках необхідний підбір інших гіполіпідемічних фармацевтичних композицій на основі статинів або застосування комбінації різних фармацевтичних композицій, які пригнічують розвиток ССЗ різними механізмами, наприклад гіполіпідемічних фармацевтичних композицій та антитромбоцитарних фармацевтичних композицій.

Крім цього, відома гіполіпідемічна фармацевтична композиція характеризується недостатньою ефективністю. Це є наслідком того, що для профілактики та лікування ССЗ, спричинених різними механізмами, як-то закупорювання судин внаслідок відкладання атеросклеротичних бляшок та закупорювання судин внаслідок утворення тромбів, доцільно застосовувати різні за механізмами фармацевтичні композиції, наприклад гіполіпідемічні фармацевтичні композиції (на основі статинів) та антитромбоцитарні фармацевтичні композиції. У такому випадку збільшується ймовірність успішної профілактики та лікування ССЗ на фоні порушень ліпідного обміну.

Крім цього, у випадку незадовільної ефективності окремого застосування відомої фармацевтичної композиції, пацієнту необхідно застосовувати декілька фармацевтичних композицій, а це суттєво впливає на прихильність пацієнта до лікування та бажання дотримувати встановленого режиму лікування. При цьому прихильність пацієнта до лікування завжди є великою проблемою і сильно залежить від організації самого режиму лікування, тобто необхідності відвідувати лікарню, кількості фармацевтичних композицій, які потрібно застосовувати, специфічних вимог до застосування кожної окремої фармацевтичної композиції, легкості/складності розрізняти дозовані форми кожної окремої фармацевтичної композиції та ймовірності переплутати дозовані форми фармацевтичної композиції. Тому у випадку недостатньої ефективності для профілактики ССЗ та необхідності застосування відомої фармацевтичної композиції разом із іншими фармацевтичними композиціями, виникне суттєва проблема з прихильністю пацієнтів до лікування.

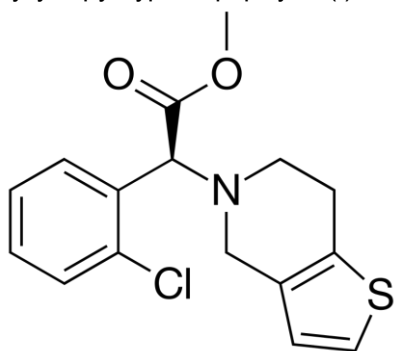
Таким чином, в області профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із порушенням ліпідного обміну та ССЗ на фоні порушень ліпідного обміну, існує гостра потреба у нових,

ефективних, безпечних та зручних у застосуванні фармацевтичних композиціях.

В основу корисної моделі поставлена задача створити фармацевтичну композицію для профілактики і лікування гіперхолестеринемії і серцево-судинних захворювань, яка характеризується зручним способом застосування, сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнтів, що сприяє дотриманню пацієнтом режиму лікування та зменшенню фінансового навантаження на пацієнта, а також розширення арсеналу та асортименту фармацевтичних композицій для профілактики і лікування гіперхолестеринемії і серцево-судинних захворювань.

Вирішення задачі досягається шляхом введення двох активних фармацевтичних інгредієнтів, які діють за різними механізмами, у певних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах в одну пероральну тверду дозовану форму фармацевтичної композиції.

Поставлена задача вирішується тим, що фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі, що містить розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль та принаймні одну допоміжну речовину, згідно з корисною моделлю, додатково містить хімічну сполуку структурної формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, фармацевтична композиція містить розувастатин та хімічну сполуку структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:

розувастатин 5-50

хімічна сполука структурної формули (I) 50-100

Крім цього, згідно з корисною моделлю, фармацевтична композиція містить розувастатин та хімічну сполуку структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:

розувастатин 20-40

хімічна сполука структурної формули (I) 70-80

Крім цього, згідно з корисною моделлю, фармацевтично прийнятну сіль розувастатину вибирають з кальцію розувастатину, магнію розувастатину, цинку розувастатину.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, фармацевтично прийнятну сіль хімічної сполуки структурної формули (I) вибирають з гідросульфату, гідросульфіту, гідрохлориду.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, композиція виконана у формі таблетки, вкритої оболонкою.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, композиція виконана у формі таблетки без оболонки.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, композиція виконана у формі капсули.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну речовину вибрану із групи: наповнювачі, розріджувачі, зв'язувальні речовини, розпушувачі, ковзні речовини, змашувальні речовини, дезінтегранти, плівкоутворювачі, пролонгатори, глазурувальні речовини, стабілізатори, пігменти, ароматизатори та смакові добавки.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну речовину, вибрану зі списку: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гіпромелоза, маніт, натрію лаурилсульфат, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, олія рицинова гідрогенізована, тальк, кальцію фосфат, кросповідон, магнію стеарат, гліцерол триацетат, триацетин, титану діоксид, заліза оксид червоний, віск карнаубський.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, фармацевтичну композицію використовують для

профілактики та/або лікування гіперхолестеринемії, яка супроводжує такі серцево-судинні порушення як атеротромбоз та тромбоемболія.

Фармацевтична композиція - комбінація речовин (одного або декількох активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей. Фармацевтична композиція, згідно з корисною моделлю, містить два активні фармацевтичні інгредієнти в одній пероральній дозованій формі, а саме розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль та хімічну сполуку структурної формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль.

Розувастатин є гіполіпідемічним агентом та селективним і конкурентним інгібітором ферменту ГМГ-КоА-редуктази, який контролює швидкість синтезу холестерину в клітині та синтез ряду інших біологічно активних речовин, які утворюються в клітинах організму з тих же вихідних сполук, що й холестерин. Крім цього, розувастатин підвищує кількість печінкових рецепторів ХС ЛПНЩ на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ХС ЛПНЩ, та пригнічує синтез холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), завдяки чому знижує загальну кількість ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ. Крім цього, розувастатин підвищує ХС ЛПВЩ. В результаті описаного механізму розувастатин сприяє зменшенню розмірів атеросклеротичних бляшок та збільшенню просвіту судин.

За одним із варіантів корисної моделі, фармацевтична композиція може містити фармацевтично прийнятну сіль розувастатину, наприклад розувастатин кальцію, розувастатин магнію, розувастатин цинку, розувастатин меглюміну тощо.

У фармацевтичній композиції за корисною моделлю розувастатин або його фармацевтично прийнятна сіль призначений для лікування гіперхолестеринемії, гіперхолестеринемії з супутньою гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемії з супутнім діабетом.

Хімічна сполука структурної формули (I) - антитромбоцитарний агент та пролікарська форма, яка під дією СУР3А4 метаболізується до активного метаболіту. Активний метаболіт селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецепторами тромбоцитів та активацію комплексу GPIIb/IIIa. При зв'язуванні активний метаболіт незворотно змінює АДФ-рецептори тромбоцитів. Внаслідок цього тромбоцити залишаються нефункціональними протягом усього свого життя (тобто приблизно протягом 7 днів).

За одним з варіантів корисної моделі, фармацевтична композиція може містити фармацевтично прийнятну сіль хімічної сполуки структурної формули (I), наприклад гідросульфат, гідросульфід, бісульфат, гідрохлорид тощо.

У фармацевтичній композиції за корисною моделлю хімічна сполука структурної формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль призначена для профілактики таких серцево-судинних захворювань як тромбоз та тромбоемболія.

Фармацевтична композиція за корисною моделлю, яка містить розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль та хімічну сполуку структурної формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль у одній пероральній твердій дозованій формі, є найбільш оптимальним варіантом комбінування ліполіпідемічних агентів та антитромбоцитарних агентів та найбільш оптимальним варіантом профілактики та лікування ССЗ на фоні порушень ліпідного обміну (наприклад гіперхолестеринемії), оскільки їх метаболізм відбувається за допомогою різних ферментів. Так для метаболізму розувастатину необхідні ферменти СУР2С9 та СУР2С19, а для метаболізму хімічної сполуки структурної формули (I) необхідний фермент СУР3А4. Таким чином розувастатин та хімічна сполука структурної формули (I) не пригнічують метаболізм один одного та не зменшують ефективність один одного. При цьому за рахунок різних механізмів дії розувастатину (зменшення рівня ХС ЛПНЩ) та хімічної сполуки структурної формули (I) (зменшення адгезивності та агрегації тромбоцитів) вдається досягти оптимальної ефективності профілактики та лікування гіперхолестеринемії та ССЗ на фоні порушень ліпідного обміну.

Додатково, фармацевтична композиція може містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. Використання прийнятних допоміжних речовин для виготовлення фармацевтичної композиції в пероральній твердій дозованій формі дозволяє забезпечити одержання фармацевтичної композиції в пероральній твердій дозованій формі, що характеризується прийнятними фізико-хімічними показниками, органолептичними властивостями та гарними показниками терміну зберігання.

Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можна застосовувати будь-які фармацевтично прийнятні речовини, відомі спеціалістам в галузі фармакології, а саме носії, наповнювачі, розріджувачі, плівкоутворювачі, гелеутворювачі, піноутворювачі, емульгатори, стабілізатори, солюбілізатори, пластифікатори, зв'язувальні речовини, розпушувачі, ковзні речовини, змащувальні речовини, дезінтегранти, плівкоутворювачі, пролонгатори, глазурувальні

речовини, стабілізатори, пігменти, ароматизатори та смакові добавки. Як наповнювачі можна застосовувати будь-які наповнювачі, відомі фахівцю в галузі фармакології, наприклад крохмалі, цукри (сахарозу, лактозу, глюкозу тощо), магнію карбонат, оксид магнію, хлорид натрію, гідрокарбонат натрію, каолін, желатин, целюлозу (целюлозу мікрोकристалічну, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу тощо), декстрин, амілопектин тощо. Як зв'язувальні речовини можна застосовувати будь-які зв'язувальні речовини, відомі фахівцю в галузі фармакології, наприклад целюлозу (карбоксиметилцелюлозу, оксіетилцелюлозу, оксипропілметилцелюлозу тощо), спирти (етиловий, полівініловий тощо), полівінілпіролідон, альгінову кислоту або альгірати тощо. Як ковзні речовини можна застосовувати будь-які ковзні речовини, відомі фахівцю в галузі фармакології, наприклад крохмалі, тальк, поліетиленоксид, аеросил тощо. Як змащувальні речовини можна застосовувати будь-які змащувальні речовини, відомі фахівцю в галузі фармакології, наприклад магнію або кальцію стеарат, стеаринову кислоту тощо. Особливо придатними для отримання фармацевтичної композиції в пероральній твердій дозованій формі є лактози моногідрат, целюлоза мікрोकристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гіпромелоза, маніт, натрію лаурилсульфат, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, олія рицинова гідрогенізована, тальк, кальцію фосфат, кросповідон, магнію стеарат, гліцерол триацетат, триацетин, титану діоксид, заліза оксид червоний, віск карнаубський.

Пероральною твердою дозованою формою фармацевтичної композиції може бути таблетка, вкрита оболонкою, таблетка без оболонки, капсула. Пероральні тверді дозовані форми фармацевтичної композиції з різним вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів можуть бути забарвлені у різні кольори та/або мати різне буквенне позначення, та/або мати різне числове позначення, та/або мати різну форму.

Корисна модель пояснюється прикладами.

ПРИКЛАД 1

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, розувастатин, хімічну сполуку структурної формули (I), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 9,154 кг, кукурудзяний крохмаль - 6,860 кг, пропілгалат - 0,003 кг та динатрію едетат - 0,0029 кг, розувастатину кальцію - 1,04 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10 хв. на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (10 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащений нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (1,950 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність із водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність із нержавіючої сталі. Суспензію переносять в чисту ємність із нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

Етап 4. Отримання гранул. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин до отримання гранул. Вологі гранули переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С. Всі висушені гранули просіюють крізь сито 12 меш, а гранули, які не пройшли крізь сито, подрібнюють у млині, оснащеному решетом із розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш. Гранули необхідного розміру сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

Етап 5. Опудрювання. Висушені гранули переносять у восьмикутний змішувач і перемішують протягом 5 хвилин. У змішувач додають очищений тальк (0,29 кг), магнію стеарат (0,29 кг), гідросульфат хімічної сполуки структурної формули (I) (7,5 кг) і перемішують протягом 15 хвилин.

Етап 6. Таблетування. Опудрені гранули таблетують, згідно з технологічним регламентом, на будь-якій прийнятній таблетній машині з отриманням серцевин таблеток.

Етап 7. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг) та очищений тальк (0,10 кг). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. В іншу ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають діоксид титану (0,24 кг) та оксид заліза червоний (0,02 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин. Перший розчин при постійному перемішуванні вливають у другий розчин до отримання гомогенного розчину для покриття таблеток.

Етап 8. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач-гранулятор завантажують серцевини таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин для покриття таблеток. Перемішування триває 10 хвилин.

Таким чином отримують фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої оболонкою, яка містить 5 мг розувастатину та 75 мг хімічної сполуки структурної формули (I).

ПРИКЛАД 2

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, розувастатин, хімічну сполуку структурної формули (I), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 9,154 кг, кукурудзяний крохмаль - 6,860 кг, пропілгалат - 0,003 кг та динатрію едетат - 0,0029 кг, розувастатину кальцію - 2,08 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10 хв. на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (10 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащень нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (1,950 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність із водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність із нержавіючої сталі. Суспензію переносять в чисту ємність із нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

Етап 4. Отримання гранул. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин до отримання гранул. Вологі гранули переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С. Всі висушені гранули просіюють крізь сито 12 меш, а гранули, які не пройшли крізь сито, подрібнюють у млині, оснащеному решетом, з розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш. Гранули необхідного розміру сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

Етап 5. Опудрювання. Висушені гранули переносять у восьмикутний змішувач і перемішують протягом 5 хвилин. У змішувач додають очищений тальк (0,29 кг), магнію стеарат (0,29 кг), гідросульфат хімічної сполуки структурної формули (I) (7,5 кг) і перемішують протягом 15 хвилин.

Етап 6. Таблетування. Опудрені гранули таблетують, згідно з технологічним регламентом, на будь-якій прийнятній таблетній машині з отриманням серцевин таблеток.

Етап 7. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг) та очищений тальк (0,10 кг). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. В іншу ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають діоксид титану (0,24 кг) та оксид заліза червоний (0,02 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин. Перший розчин при постійному перемішуванні вливають у другий розчин до отримання гомогенного розчину для покриття таблеток.

Етап 8. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач-гранулятор завантажують серцевини таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин для покриття таблеток. Перемішування триває 10 хвилин.

Таким чином отримують фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої оболонкою, яка містить 10 мг розувастатину та 75 мг хімічної сполуки структурної формули (I).

ПРИКЛАД 3

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, розувастатин, хімічну сполуку структурної формули (I), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 9,154 кг, кукурудзяний крохмаль - 6,860 кг, пропілгалат - 0,003 кг та динатрію едетат - 0,0029 кг, розувастатину кальцію - 4,16 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10 хв. на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (10 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащень нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль

(1,950 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність із водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність із нержавіючої сталі. Суспензію переносять в чисту ємність із нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

5 Етап 4. Отримання гранул. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин до отримання гранул. Вологі гранули переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С. Всі висушені гранули просіюють крізь сито 12 меш, а гранули, які не пройшли крізь сито, подрібнюють у млині, оснащеному решетом із розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш. Гранули необхідного розміру сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

10 Етап 5. Опудрювання. Висушені гранули переносять у восьмикутний змішувач і перемішують протягом 5 хвилин. У змішувач додають очищений тальк (0,29 кг), магнію стеарат (0,29 кг), гідросульфат хімічної сполуки структурної формули (I) (7,5 кг) і перемішують протягом 15 хвилин.

Етап 6. Таблетування. Опудрені гранули таблетують, згідно з технологічним регламентом, на будь-якій прийнятній таблетній машині з отриманням серцевин таблеток.

20 Етап 7. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг) та очищений тальк (0,10 кг). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. В іншу ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають діоксид титану (0,24 кг) та оксид заліза червоний (0,02 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин. Перший розчин при постійному перемішуванні вливають у другий розчин до отримання гомогенного розчину для покриття таблеток.

Етап 8. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач-гранулятор завантажують серцевини таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин для покриття таблеток. Перемішування триває 10 хвилин.

30 Таким чином отримують фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої оболонкою, яка містить 20 мг розувастатину та 75 мг хімічної сполуки структурної формули (I).

ПРИКЛАД 4

35 Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, розувастатин, хімічну сполуку структурної формули (I), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш.

40 Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 9,154 кг, кукурудзяний крохмаль - 6,860 кг, пропілгалат - 0,003 кг та динатрію едетат - 0,0029 кг, розувастатину кальцію - 8,32 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10 хв. на повільних обертах.

45 Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (10 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащеної нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (1,950 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність із водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність із нержавіючої сталі. Суспензію переносять у чисту ємність із нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

50 Етап 4. Отримання гранул. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин до отримання гранул. Вологі гранули переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С. Всі висушені гранули просіюють крізь сито 12 меш, а гранули, які не пройшли крізь сито, подрібнюють у млині, оснащеному решетом із розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш. Гранули необхідного розміру сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

55 Етап 5. Опудрювання. Висушені гранули переносять у восьмикутний змішувач і перемішують протягом 5 хвилин. У змішувач додають очищений тальк (0,29 кг), магнію стеарат (0,29 кг), гідросульфат хімічної сполуки структурної формули (I) (7,5 кг) і перемішують протягом 15 хвилин.

Етап 6. Таблетування. Опудрені гранули таблетують, згідно з технологічним регламентом, на будь-якій прийнятній таблетній машині з отриманням серцевин таблеток.

Етап 7. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг) та очищений тальк (0,10 кг). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. В іншу ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають діоксид титану (0,24 кг) та оксид заліза червоний (0,02 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин. Перший розчин при постійному перемішуванні вливають у другий розчин до отримання гомогенного розчину для покриття таблеток.

Етап 8. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач-гранулятор завантажують серцевини таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин для покриття таблеток. Перемішування триває 10 хвилин.

Таким чином отримують фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої оболонкою, яка містить 40 мг розувастатину та 75 мг хімічної сполуки структурної формули (I).

ПРИКЛАД 5

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, розувастатин, хімічну сполуку структурної формули (I), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 9,154 кг, кукурудзяний крохмаль - 6,860 кг, пропілгалат - 0,003 кг та динатрію едетат - 0,0029 кг, розувастатину кальцію - 2,08 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10 хв. на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (10 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащених нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (1,950 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність із водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність із нержавіючої сталі. Суспензію переносять у чисту ємність із нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

Етап 4. Отримання гранул. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин до отримання гранул. Вологі гранули переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С. Всі висушені гранули просіюють крізь сито 12 меш, а гранули, які не пройшли крізь сито, подрібнюють у млині, оснащеному решетом із розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш. Гранули необхідного розміру сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

Етап 5. Опудрювання. Висушені гранули переносять у восьмикутний змішувач і перемішують протягом 5 хвилин. У змішувач додають очищений тальк (0,29 кг), магнію стеарат (0,29 кг), гідросульфат хімічної сполуки структурної формули (I) (5,0 кг) і перемішують протягом 15 хвилин.

Етап 6. Таблетування. Опудрені гранули таблетують, згідно з технологічним регламентом, на будь-якій прийнятній таблетній машині з отриманням серцевин таблеток.

Етап 7. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг) та очищений тальк (0,10 кг). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. В іншу ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають діоксид титану (0,24 кг) та оксид заліза червоний (0,02 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин. Перший розчин при постійному перемішуванні вливають у другий розчин до отримання гомогенного розчину для покриття таблеток.

Етап 8. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач-гранулятор завантажують серцевини таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин для покриття таблеток. Перемішування триває 10 хвилин.

Таким чином отримують фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої оболонкою, яка містить 10 мг розувастатину та 50 мг хімічної сполуки структурної формули (I).

ПРИКЛАД 6

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію

едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, розувастатин, хімічну сполуку структурної формули (I), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш.

5 Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 9,154 кг, кукурудзяний крохмаль - 6,860 кг, пропілгалат - 0,003 кг та динатрію едетат - 0,0029 кг, розувастатину кальцію - 4,16 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10 хв. на повільних обертах.

10 Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (10 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащений нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (1,950 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність із водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність із нержавіючої сталі. Суспензію переносять у чисту ємність із нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

15 Етап 4. Отримання гранул. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин до отримання гранул. Вологі гранули переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С. Всі висушені гранули просіюють крізь сито 12 меш, а гранули, які не пройшли крізь сито, подрібнюють у млині, оснащеному решетом із розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію 20 повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш. Гранули необхідного розміру сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

25 Етап 5. Опудрювання. Висушені гранули переносять у восьмикутний змішувач і перемішують протягом 5 хвилин. У змішувач додають очищений тальк (0,29 кг), магнію стеарат (0,29 кг), гідросульфат хімічної сполуки структурної формули (I) (10,0 кг) і перемішують протягом 15 хвилин.

Етап 6. Таблетування. Опудрені гранули таблетують, згідно з технологічним регламентом, на будь-якій прийнятній таблетній машині з отриманням серцевин таблеток.

30 Етап 7. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг) та очищений тальк (0,10 кг). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. В іншу ємність із нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають діоксид титану (0,24 кг) та оксид заліза червоний (0,02 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин. Перший розчин при постійному перемішуванні вливають у 35 другий розчин до отримання гомогенного розчину для покриття таблеток.

Етап 8. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач-гранулятор завантажують серцевини таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин для покриття таблеток. Перемішування триває 10 хвилин.

40 Таким чином отримують фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої оболонкою, яка містить 20 мг розувастатину та 100 мг хімічної сполуки структурної формули (I).

ПРИКЛАД 7

45 Було проведено клінічне дослідження для визначення взаємного впливу розувастатину та хімічної сполуки структурної формули (I) на ефективність один одного у хворих на коронарну хворобу серця.

До дослідження було залучено 20 пацієнтів віком від 49 до 77 років із коронарною хворобою серця. До залучення до дослідження всі пацієнти проходили лікування статинами протягом 3 місяців і припиняли лікування статинами за тиждень до початку дослідження. Дослідження тривало 4 тижні. Протягом першого тижня пацієнти приймали фармацевтичну композицію в 50 пероральній твердій дозованій формі, яка містила 40 мг розувастатину. Протягом другого тижня пацієнти приймали фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, яка містила 40 мг розувастатину, причому в перший день другого тижня приймали фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі за корисною моделлю, яка містила 40 мг розувастатину та 100 мг хімічної сполуки структурної формули (I). Протягом третього тижня 55 пацієнти приймали фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, яка містила 40 мг розувастатину та 75 мг хімічної сполуки структурної формули (I). Протягом четвертого тижня пацієнти приймали лише фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, яка містила 75 мг хімічної сполуки структурної формули (I).

60 Для фармакокінетичних досліджень у пацієнтів забирали зразки крові через 0, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0 та 24,0 години після прийому пероральної твердої

дозованої форми фармацевтичної композиції.

Результати показують суттєвий вплив розувастатину на рівень ХС ЛПНЩ. При прийомі розувастатину рівень ХС ЛПНЩ знизився в середньому на 39 % порівняно з вихідним рівнем, а після закінчення прийому розувастатину рівень ХС ЛПНЩ збільшився на 61 % порівняно з вихідним рівнем.

Крім цього, хімічна сполука структурної формули (I) збільшила показники AUC_{last} та C_{max} розувастатину, тобто сприяла збільшенню біодоступності розувастатину, проте зворотного впливу не спостерігалось. AUC_{last} розувастатину на першому тижні дослідження становив 178 нг·год/мл, на другому тижні - 304 нг·год/мл, на третьому тижні - 261 нг·год/мл. C_{max} розувастатину на першому тижні дослідження становив 22,9 нг/мл, на другому тижні - 29,8 нг/мл, на третьому тижні - 24,2 нг/мл.

Отже, проведене клінічне дослідження свідчить про те, що розувастатин та хімічна сполука структурної формули (I) не мають негативного впливу на ефективність один одного, а навпаки, хімічна сполука структурної формули (I) має позитивний вплив на фармакокінетику розувастатину. Крім цього, дослідження підтверджують ефективне зниження ХС ЛПНЩ при розувастатину.

Технічний результат, який досягається корисною моделлю, наступний:

- Фармацевтична композиція характеризується зручним способом застосування, оскільки знаходиться в оптимальній пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки або капсули, прийнятній для легкого та безболісного проковтування. Крім цього, оптимальний якісний та кількісний склад фармацевтичної композиції, а саме наявність в одній пероральній дозованій формі гіполіпідемічного агента - розувастатину та антитромбоцитарного агента - хімічної сполуки структурної формули (I) у конкретних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах, дозволяє максимально спростити застосування фармацевтичної композиції. Запропонований ряд терапевтичних доз дозволяє пацієнту легко переходити від однієї фармацевтичної композиції до іншої при потребі збільшити або зменшити терапевтичну дозу для досягнення цільового терапевтичного ефекту.

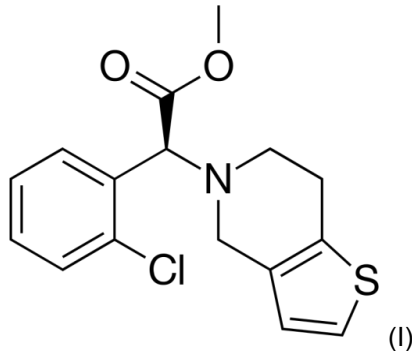
- Фармацевтична композиція сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнта, що сприяє дотриманню пацієнтом режиму лікування та зменшенню фінансового навантаження на пацієнта за рахунок введення в одну пероральну тверду дозовану форму гіполіпідемічного агента - розувастатину та антитромбоцитарного агента - хімічної сполуки структурної формули (I) у конкретних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах. Відсутність необхідності застосовувати декілька фармацевтичних композицій суттєво сприяє прихильності пацієнта до лікування та збільшенню бажання дотримуватися режиму лікування. Крім цього, фармацевтична композиція може застосовуватися для клінічного та позаклінічного лікування, що додатково спрощує режим лікування та збільшує бажання дотримуватися призначеного режиму лікування.

- Фармацевтична композиція за технічним рішенням сприяє зменшенню фінансового навантаження на пацієнта за рахунок застосування лише однієї фармацевтичної композиції замість декількох окремих фармацевтичних композицій, що додатково сприяє дотриманню режиму лікування.

- Фармацевтична композиція дозволяє розширити арсенал та асортимент фармацевтичних композицій для профілактики та лікування гіперхолестеринемії і серцево-судинних захворювань на фоні порушення ліпідного обміну за рахунок того, що пропонується введення в одну пероральну тверду дозовану форму гіполіпідемічного агента - розувастатину та антитромбоцитарного агента - хімічної сполуки структурної формули (I) у конкретних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі, що містить розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль та принаймні одну допоміжну речовину, яка відрізняється тим, що додатково містить хімічну сполуку структурної формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить розувастатин та хімічну сполуку структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, мг:

розувастатин 5-50

хімічна сполука структурної формули (I) 50-100.

3. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1, 2, яка відрізняється тим, що містить розувастатин та хімічну сполуку структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, мг:

розувастатин 20-40

хімічна сполука структурної формули (I) 70-80.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що фармацевтично прийнятну сіль розувастатину вибирають з кальцію розувастатину, магнію розувастатину, цинку розувастатину.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що фармацевтично прийнятну сіль хімічної сполуки структурної формули (I) вибирають з гідросульфату, гідросульфіту, гідрохлориду.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, яка відрізняється тим, що виконана у формі таблетки, вкритої оболонкою.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, яка відрізняється тим, що виконана у формі таблетки без оболонки.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, яка відрізняється тим, що виконана у формі капсули.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-6, яка відрізняється тим, що як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну речовину, вибрану з групи: наповнювачі, розріджувачі, зв'язувальні речовини, розпушувачі, ковзні речовини, змащувальні речовини, дезінтегранти, плівкоутворювачі, пролонгатори, глазурувальні речовини, стабілізатори, пігменти, ароматизатори та смакові добавки.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка відрізняється тим, що як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну речовину, вибрану зі списку: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гіпромелоза, маніт, натрію лаурилсульфат, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, олія рицинова гідрогенізована, тальк, кальцію фосфат, кросповідон, магнію стеарат, гліцерол триацетат, триацетин, титану діоксид, заліза оксид червоний, віск карнаубський.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-10, яка відрізняється тим, що її використовують для профілактики та/або лікування гіперхолестеринемії, яка супроводжується такими серцево-судинними порушеннями як атеротромбоз та тромбоемболія.

