

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034711**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.12

(21) Номер заявки
201690666

(22) Дата подачи заявки
2014.09.30

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(54) **ЛЕКАРСТВЕННАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР ВСАСЫВАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА И ИНГИБИТОР БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА**

(31) **P1300564**

(32) **2013.09.30**

(33) **HU**

(43) **2016.08.31**

(86) **PST/HU2014/000089**

(87) **WO 2015/044698 2015.04.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭГИШ ДЬЁДЬСЕРДЬЯР ЗРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
**Фехер Андраш, Жигмонд Жольт,
Уйфалуши Дьёрдь, Тонка-Надь
Петер, Орбан Адам, Адьягош Моника
(HU)**

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н. (RU)

(56) **MX-A-2012014970
WO-A1-2013166117
WO-A1-2006134604
WO-A2-2011019326
WO-A1-2007119085
WO-A1-2011010174**

(57) Изобретение относится к лекарственной форме фиксированной дозы немедленного высвобождения, содержащей эзетимиб и фармацевтически приемлемую соль розувастатина, в которой каждый из активных ингредиентов индивидуально заключен в таблетки, заполненные в капсулу, и высвобождение активного ингредиента из указанных таблеток разделено во времени таким образом, что разность времени распадаемости таблеток, содержащих фармацевтическую соль розувастатина и эзетимиб, составляет от 5 до 1800 с; причем таблетка, содержащая эзетимиб, содержит лаурилсульфат натрия, а таблетка, содержащая фармацевтически приемлемую соль розувастатина, содержит от 5 до 40 мас.% соли розувастатина, от 60 до 95 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 0,05 до 2,0 мас.% коллоидного диоксида кремния и от 0,1 до 2,0 мас.% смазывающего вещества; и фармацевтически приемлемая соль розувастатина выбрана из соли розувастатина цинка (2:1). Изобретение позволяет повысить скорость растворения эзетимиба.

034711 B1

034711 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к комбинированной фармацевтической композиции немедленного высвобождения, содержащей в качестве активного ингредиента ингибитор биосинтеза холестерина и ингибитор всасывания холестерина, более конкретно розувастатин [((E)-(+)-7-[4-(4-фторфенил)-6-изопропил-2-(метансульфонилметиламино)пиримидин-5-ил]-(3R,5S)-дигидрокси-гепт-6-еновую кислоту] или его фармацевтически приемлемую соль в качестве ингибитора HMG-CoA (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А) редуктазы, и эзетимиб [((3R,4S)-1-(4-фторфенил)-3-[(3S)-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-гидроксифенил)-2-азетидинон)], в которой фармацевтическое взаимодействие активных ингредиентов сведено к минимуму.

Настоящее изобретение более конкретно относится к фармацевтической композиции, в которой фармацевтическое взаимодействие активных ингредиентов сведено к минимуму и которая содержит два активных ингредиента в физических фазах, контактирующих друг с другом на малой площади поверхности, или в которой упомянутые физические фазы пространственно разделены друг от друга.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция немедленного высвобождения, содержащая розувастатин и эзетимиб, в которой фармацевтическое взаимодействие активных ингредиентов сведено к минимуму, при этом два активных ингредиента присутствуют в физических фазах, контактирующих друг с другом на малой площади поверхности, или упомянутые фазы пространственно разделены друг от друга, и где высвобождение двух активных ингредиентов из двух фаз происходит с разделением во времени, либо высвобождение активного ингредиента начинается с задержкой от первой фазы по сравнению с другой.

Следующим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция немедленного высвобождения, содержащая розувастатин и эзетимиб, в которой фармацевтическое взаимодействие активных ингредиентов сведено к минимуму, при этом два активных ингредиента присутствуют в физических фазах, контактирующих друг с другом на малой площади поверхности, или упомянутые фазы пространственно отделены друг от друга, при этом упомянутые фазы получают путем прессования, и при этом время полной распадаемости фаз отличается одно от другого. Для таких композиций характерно, что высвобождение активного ингредиента происходит с разницей во времени.

Предшествующий уровень техники

Эзетимиб является селективным ингибитором холестерина, который при введении совместно с ингибитором HMG-CoA редуктазы (статином) можно применять в качестве вспомогательного средства, усиливающего действие диеты при лечении пациентов, страдающих первичной гиперхолестеринемией, когда действие одного лечения статином недостаточно.

В соответствии с предшествующим уровнем техники комбинацию эзетимиба и розувастатина можно, кроме того, преимущественно применять при снижении плазматической концентрации ЛНП (липопротеинов низкой плотности)-холестерина и Apo-B при расстройствах метаболизма липидов.

Что касается его физико-химических свойств, эзетимиб представляет собой белый кристаллический порошок, обладающий слабой растворимостью в воде и в желудочно-кишечных текучих средах, но растворимый в органических растворителях. Согласно Биофармацевтической системе классификации (BCS; Biopharmaceutical Classification System) эзетимиб принадлежит к классу II. В случае таких активных ингредиентов биодоступность определяют на основании растворимости активного ингредиента.

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А редуктазы, и за счет ингибирования этого фермента снижает скорость биосинтеза холестерина в печени. Розувастатин применяют в терапевтических областях применения в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как соль кальция или цинка. Розувастатин принадлежит к классу III биофармацевтической системы классификации (BCS), обладает хорошей растворимостью в воде и в текучих средах организма.

Во время приготовления препарата композиции, содержащей эзетимиб, обладающий слабой растворимостью, и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, следует обеспечивать соответствие нормативным требованиям во время тестов на растворение *in vitro*, в соответствии с которыми растворенное количество активного ингредиента должно составлять по меньшей мере 80% в течение 30 мин времени тестирования. Композиция среды растворения указана в спецификации руководств регулирующих органов.

Во время приготовления препарата комбинированных фармацевтических композиций следует учитывать фармацевтические взаимодействия между отдельными активными ингредиентами и между активным ингредиентом и эксципиентом. Выражение "фармацевтическое взаимодействие" (далее в настоящем документе сокращено как "взаимодействие") понимают в смысле взаимодействия, влияющего на стабильность активного ингредиента, способного вызвать распад активного ингредиента в процессе производства, хранения или применения или влияющего на пригодность фармацевтической композиции для применения, например, влияющего на растворимость или воспроизводимость растворения активного ингредиента.

В случаях приготовления комбинированного фармацевтического препарата, где несколько активных ингредиентов проявляют значительно различающиеся свойства с точки зрения фармацевтической

технологии или когда несколько активных ингредиентов несовместимы друг с другом, такие активные ингредиенты следует включать в отдельную систему эксципиентов. В таких случаях, однако, следует принимать во внимание возможность взаимодействия с активным ингредиентом и эксципиентом, используемым в системе эксципиентов для приготовления препарата второго активного ингредиента.

В уровне техники известно несколько способов улучшения стабильности эзетимиба, которые основаны на аморфизации эзетимиба, преобразования его в полимерную дисперсию, его гидрофилизации путем совместного измельчения с гидрофильным эксципиентом, добавления поверхностно-активного вещества или микронизации. Кроме вышеописанного, на скорость растворения эзетимиба может влиять выбор его кристаллической формы.

Недостаток использования аморфизированного активного ингредиента заключается в том, что за счет высокой свободной энергии аморфного состояния активный ингредиент может переходить в кристаллическую форму, что может сопровождаться изменением растворимости и биодоступности. Кроме того, стабильность активного ингредиента в аморфном состоянии обычно низка. Следовательно, чтобы сохранить аморфную морфологию, обычно необходимы специальные эксципиенты и способы.

Согласно одному из таких способов, раскрытых в европейском патенте № 1799648, эзетимиб адсорбируют в аморфном состоянии на полимерном субстрате или производят в таком полимере в виде твердой аморфной дисперсии. Подобные способы раскрыты в международных заявках на патенты WO2008063766, WO2008101723 и WO2010037728.

В европейском патенте № EP1531805 раскрыта фармацевтическая композиция, не содержащая аскорбиновую кислоту, которая содержит в качестве активных ингредиентов эзетимиб и симвастатин и, кроме того, антиоксидантный эксципиент, например бутилгидроксианизол или пропилгаллат. Во время приготовления препарата растворимость эзетимиба усиливают путем гранулирования в присутствии гидрофильного полимера повидона.

Согласно следующему способу, раскрытому в международной заявке на патент WO2007/011349, биодоступность слаборастворимых в воде активных ингредиентов, таких как эзетимиб, улучшают путем включения активного ингредиента в препарат с фармацевтически приемлемым сахаром.

В процессе микронизации, как и при аморфизации, свободная энергия активного ингредиента увеличивается. Кроме того, в результате аморфизации обычно происходит значительная потеря материала. Кроме того, вследствие накопления электрических зарядов в микронизированном веществе и в результате этого сил отталкивания между частицами образуется вещество, имеющее неудовлетворительно низкую плотность и менее пригодное для дальнейших манипуляций.

В заявке на патент США № 2007/027052 раскрыта фармацевтическая композиция, в которой надлежащая растворимость эзетимиба получена за счет того, что активный ингредиент имеет размер частиц $d(90)$ менее 25 мкм.

В европейской заявке на патент № 1849459 раскрыта фармацевтическая композиция, в которой эзетимиб измельчают по меньшей мере с одним гидрофильным эксципиентом, таким как сахарид или полисахарид, крахмал или прежелатинизированный крахмал. Размер частиц эзетимиба $d(50)$ после измельчения составляет менее 25 мкм. Таким образом, в соответствии со способом, раскрытым в этой заявке, микронизацию комбинируют с использованием гидрофильного эксципиента.

В соответствии с композицией, раскрытой в международной заявке на патент № 2009/074286, надлежащая растворимость эзетимиба достигается за счет использования компонента, повышающего растворимость, такого как лаурилсульфат натрия, или гидрофильного эксципиента, имеющего основной характер, такого как N-метил-D-глюкамин, и за счет уменьшения размера частиц эзетимиба.

В международной заявке на патент № 2009/077573 раскрыта суспензия, где эзетимиб находится в виде осажденных микрочастиц. В процессе получения суспензии эзетимиб растворяют, осаждают с помощью осадителя, выделяют, высушивают и ресуспендируют. Впоследствии полученную таким путем суспензию гомогенизируют. Недостаток способа, раскрытого в данной заявке, состоит в том, что сложный многостадийный способ получения суспензии, содержащей частицы эзетимиба с надлежащим узким распределением размера частиц, нецелесообразен в промышленном масштабе.

Недостатки способа, раскрытого в международной заявке на патент № 2009/077573, в значительной степени устраняются за счет способа, раскрытого в международной заявке на патент № 2011012912. Этот способ, по существу, основан на осаждении эзетимиба из его раствора с помощью осадителя, возможно, содержащего поверхностно-активное вещество, такое как производное лаурилсульфата натрия, или другие эксципиенты, и получения эзетимиб-содержащих гранул, используя полученную таким путем суспензию эзетимиба, содержащую кристаллические частицы эзетимиба микроразмера. В этом случае частицы эзетимиба микроразмера используют непосредственно в процессе приготовления препарата, и, помимо устранения упомянутых выше преимуществ, ни агрегация микрочастиц эзетимиба, ни распад эзетимиба не происходит в значительной степени.

В известной имеющейся в продаже фармацевтической композиции растворимость эзетимиба увеличена за счет использования лаурилсульфата натрия. Преимущество этого способа заключается в том, что он не требует применения микронизированного эзетимиба высокой энергии или аморфного эзетимиба, склонного к кристаллизации.

В международной заявке на патент № 2009/024889 раскрыта фармацевтическая композиция в форме капсул, содержащая ингредиент, представляющий собой ингибитор HMG-CoA редуктазы, и эзетимиб в гранулированной форме, где компонент, содержащий ингибитор HMG-CoA редуктазы, также содержит соль щелочноземельного металла. Соль щелочноземельного металла в данном препарате играет роль стабилизатора ингибитора HMG-CoA редуктазы. Никаких данных, касающихся растворения таблетки или фармакокинетики композиции, не раскрыто.

В международной заявке на патент № 2011/019326 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая эзетимиб и кальциевую соль розувастатина, и способ ее получения. В соответствии с этим способом препарат розувастатина готовят путем влажной грануляции и таблеттируют после гомогенизации с эзетимибом. Недостаток способа состоит в том, что в процессе влажной грануляции из розувастатина может образоваться примесь лактона розувастатина. В заявке ничего не сказано о растворении активных ингредиентов из таблетки или фармакокинетики активных компонентов.

В международной заявке на патент № 2013/066279 раскрыта эзетимиб-содержащая фармацевтическая композиция, где размер частиц активного ингредиента составляет от 10 до 50 мкм, и композиция содержит по меньшей мере 1 мас.% разрыхлителя. Согласно заявке композицию, имеющую упомянутые выше ингредиенты, можно также применять в качестве фазы в двухслойной таблетке. В заявке дополнительно раскрыта двухслойная таблетка, содержащая активные ингредиенты розувастатин и эзетимиб. Тем не менее, не приведено никакого описания, касающегося данных по растворению, стабильности и фармакокинетики, кроме того, отсутствует достаточное описание получения композиции для специалистов в данной области техники.

Международная заявка на патент № 2008/095263 относится к фармацевтической композиции, содержащей различные активные ингредиенты в двух различных физических фазах, где фармацевтическое взаимодействие между активными ингредиентами и между активным ингредиентом и эксципиентами предотвращается за счет включения различных активных ингредиентов в отдельные физические фазы и их капсуляции.

Краткое описание изобретения

Задача научно-исследовательской разработки авторов изобретения состояла в получении стабильной фармацевтической композиции, содержащей эзетимиб и фармацевтически приемлемую соль розувастатина, предпочтительно соль розувастатина цинка (2:1), которая соответствует нормативным требованиям и которая может быть получена простым способом в промышленном масштабе.

В процессе этой работы, нацеленной на получение стабильной фармацевтической композиции немедленного высвобождения, содержащей эзетимиб и фармацевтически приемлемую соль розувастатина, которая может удовлетворять терапевтические потребности и которую можно производить в промышленном масштабе простым способом, гранулы, содержащие эзетимиб, полученные в соответствии с международной заявкой на патент № 2011/012912, гомогенизировали и таблеттировали вместе с фармацевтически приемлемой солью розувастатина. В процессе тестирования фармацевтических композиций, полученных таким путем, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что соль розувастатина уменьшает растворение эзетимиба из таблетки в такой степени, что полученная таким путем комбинированная композиция неспособна удовлетворять терапевтическим критериям. Кроме того, в процессе приготовления препарата в виде двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб и розувастатин в отдельных слоях, авторы изобретения также обнаружили, что в процессе включения активных ингредиентов в препарат в виде двухслойной таблетки в соответствии с уровнем техники может также наблюдаться действие розувастатина, приводящее к пониженному растворению эзетимиба.

Этот результат является неожиданным, поскольку документы, относящиеся к уровню техники, в котором раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эзетимиб и розувастатин, не раскрывают какую-либо информацию о фармацевтическом взаимодействии, происходящем между активными ингредиентами розувастатином и эзетимибом, приводящем к неблагоприятному растворению эзетимиба. В уровне техники даже полностью отсутствует какое-либо руководство к решению технической проблемы, возникающей в результате вышеупомянутого наблюдения.

Вышеупомянутый результат является еще более неожиданным в связи с тем, что розувастатин и эзетимиб являются химически совместимыми активными ингредиентами. В процессе тестирования совместимости, проведенного в фазе фармацевтической разработки, при испытании активных ингредиентов в смешанной форме не наблюдали химических изменений ни розувастатина, ни эзетимиба.

Следовательно, техническая задача, которая должна быть решена в процессе научно-исследовательской разработки, состояла в обеспечении стабильной фармацевтической композиции, содержащей эзетимиб и фармацевтически приемлемую соль розувастатина, предпочтительно соль розувастатина цинка (2:1), которая соответствует нормативным требованиям и которая может быть получена простым способом в промышленном масштабе, и в которой, в то же время, действие фармацевтически приемлемой соли розувастатина, снижающее растворимость эзетимиба, отсутствует или снижено до минимальной степени.

Вышеупомянутая задача решается настоящим изобретением.

Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая эзетимиб,

розувастатин и поверхностно-активное вещество, предпочтительно лаурилсульфат натрия, в которой фармацевтическое взаимодействие активных ингредиентов сведено к минимуму.

Дополнительным объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин и эзетимиб, в которой фармацевтическое взаимодействие между активным ингредиентом и эксципиентом сведено к минимуму и которая содержит активные ингредиенты в отдельных физических фазах, разделенных в пространстве или контактирующих друг с другом на минимальной площади поверхности.

В настоящем описании "минимальная" или "малая" площадь поверхности контактирования означает равную или меньшую площадь по сравнению с площадью поперечного сечения фармацевтического препарата. Таким образом, в соответствии с настоящим описанием площадь поверхности контактирования можно рассматривать как малую, например, если такая площадь равна или меньше площади поперечного сечения таблетки. Предпочтительно малая поверхность контакта проявляется как взаимная поверхность контактирования двух выпуклых фармацевтических дозированных форм, например двух двояковыпуклых таблеток при расположении их в тесной близости, например, в результате соприкосновения друг с другом.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция немедленного высвобождения, содержащая розувастатин и эзетимиб, в которой взаимодействие активного ингредиента и эксципиента сведено к минимуму, где указанная композиция содержит два активных ингредиента в отдельных физических фазах, которые физически разделены или контактируют друг с другом на малой площади поверхности, и где высвобождение двух активных ингредиентов из двух фаз разделено во времени или начинается с задержкой из одной фазы по сравнению с другой.

Высвобождение двух активных ингредиентов можно контролировать среди прочего способами, известными из уровня техники, например нанесения покрытия на одну или обе фазы. Альтернативно при включении двух ингредиентов в препарат в виде прессованной дозированной формы, такой как таблетки, согласно настоящему изобретению оно может происходить путем выбора различного времени распадаемости для каждой из фаз, чтобы достичь разделенного во времени высвобождения активных ингредиентов.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция немедленного высвобождения, содержащая розувастатин и эзетимиб, в которой взаимодействие активных ингредиентов сведено к минимуму, где указанная композиция содержит каждый из двух активных ингредиентов в отдельных фазах, разделенных в пространстве или контактирующих друг с другом на малой площади, возможно включенных в капсулу, где фазы получают путем прессования, и при этом периоды времени распадаемости фаз отличаются друг от друга. Для таких препаратов характерно, что высвобождение двух активных ингредиентов происходит с задержкой по отношению ко второй фазе.

Для фармацевтических композиций немедленного высвобождения согласно настоящему изобретению характерно, что по меньшей мере 80 мас. % каждого из активных ингредиентов растворяется из препарата в течение 30 мин.

Упомянутое выше наблюдение особенно неожиданно в связи с тем, что на основе опыта, полученного при разработке одно- или двухслойных таблеток, где два активных ингредиента включены в общий слой или в два слоя, где активные ингредиенты контактируют друг с другом, фармацевтическое взаимодействие с розувастатином, приводящее в результате к пониженному растворению эзетимиба, ожидается даже при включении двух активных ингредиентов по отдельности в виде таблеток и заполнении двух таких препаратов в виде таблеток с каждым из активных ингредиентов в капсулу. Данное предположение основано на том, что высвобождение активных ингредиентов происходит в ограниченном общем пространстве по сравнению с объемом таблеток, и согласно уровню техники различие во времени распадаемости в данном отношении не оказывает какого-либо технического действия. Тем не менее, согласно экспериментам, авторами изобретения данное предположение не подтвердилось, и авторы изобретения обнаружили, что путем заполнения в капсулы таблеток малого размера, содержащих розувастатин и эзетимиб, имеющих различное время распадаемости, неблагоприятное действие розувастатина на растворение эзетимиба может быть, по существу, устранено.

В уровне техники не описан ни один способ, подходящий для уменьшения взаимодействия между активными ингредиентами или между активным ингредиентом и эксципиентом фармацевтической композиции немедленного высвобождения, основанный на высвобождении двух активных ингредиентов со сдвигом по времени из различных физических фаз, имеющих различное время распадаемости.

Предпочтительное воплощение настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию немедленного высвобождения, где одну таблетку, содержащую эзетимиб, и одну таблетку, содержащую розувастатин, заполняют в капсулу, где взаимодействие ингредиентов двух таблеток сведено к минимуму, а высвобождение активных ингредиентов из соответствующих таблеток разделено в пространстве и при желании отрегулировано для разделения во времени.

Дополнительным объектом настоящего изобретения является способ уменьшения взаимодействия ингредиентов комбинированной фармацевтической композиции, включающий приготовление комбинированного препарата таким образом, что два или более активных ингредиентов контактируют друг с дру-

гом на малой площади поверхности или находятся в разделенных в пространстве физических фазах, и при желании способом, подходящим для обеспечения высвобождения активных ингредиентов из каждой из физических фаз, разделенного по времени или начинающегося с задержкой из определенной фазы.

Чтобы задержать высвобождение активного ингредиента эзетимиба из соответствующей фазы, возможно обеспечить покрытие одной из физических фаз, подходящее для задержки высвобождения активного ингредиента. Такие покрытия известны из уровня техники.

Согласно одному из предпочтительных воплощений настоящего изобретения две или более фаз, присутствующих в комбинированной композиции, контактирующих друг с другом на малой площади поверхности, получают способом прессования, например таблетирования и регулирования времени распадаемости таблеток в различных фазах до определенной продолжительности.

Авторы изобретения обнаружили, что согласно настоящему изобретению расстояние фаз, разделенных в пространстве и содержащих различные фармацевтически активные ингредиенты каждая, под которым подразумевают расстояние между ближе всего расположенными поверхностями соответствующих фаз, может находиться в диапазоне от контакта до расстояния, практически достижимого в фармацевтической композиции, которое определяется физическими размерами композиции. Таким образом, характерное расстояние разделенных в пространстве фаз составляет менее, чем приблизительно 35 мм, обычно от 1 до 30 мм.

Высвобождение активных ингредиентов из различных физических фаз может характеризоваться временем распадаемости или растворения, которое может быть определено для фаз согласно способам, известным из уровня техники, таким как фармакопейные способы, заданные для определения времени распадаемости, или способы тестирования растворения.

Согласно настоящему изобретению разность между временем распадаемости или временем растворения, измеренным в фазах, составляет от 5 до 1800 с, предпочтительно от 10 до 300 с, наиболее предпочтительно от 20 до 240 с.

В фармацевтической композиции, содержащей эзетимиб и розувастатин, согласно настоящему изобретению предпочтительно используют соль розувастатина цинка (2:1), хотя согласно способу по настоящему изобретению другие фармацевтически приемлемые соли розувастатина, такие как соль розувастатина кальция, соль розувастатина натрия, соль розувастатина железа, соль розувастатина меди, соль розувастатина марганца или соль розувастатина магния также могут быть включены.

Фазу, содержащую эзетимиб, фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно получают путем таблетирования гранул эзетимиба, содержащих микрочастицы эзетимиба и лаурилсульфат натрия в качестве компонента, повышающего растворение, полученных в соответствии с международной заявкой на патент № 2011/012912, самих или в смеси с дополнительными фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Тем не менее, фаза, содержащая активный ингредиент эзетимиб фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, может быть также получена альтернативными способами, например, использования аморфизированной дисперсии эзетимиба, микро-нанизированного активного ингредиента или использования компонента, увеличивающего растворимость, отличающегося от лаурилсульфата натрия.

Авторы изобретения обнаружили, что в целом желательно, чтобы среди физических фаз, каждая из которых характеризуется различными периодами времени распадаемости, фаза, имеющая самый короткий период времени время распадаемости, содержала фармацевтически активный ингредиент, имеющий наилучшую растворимость, а фаза, имеющая более длительный период времени распадаемости, содержит менее растворимый фармацевтически активный ингредиент. Следовательно, в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, фармацевтически приемлемую соль розувастатина включают в фазу, имеющую более короткий период времени распадаемости, тогда как эзетимиб включают в фазу, имеющую более длительный период времени распадаемости.

Таким образом, дополнительная задача, которую необходимо было решить в процессе осуществления настоящего изобретения, состояла в обеспечении фазы, содержащей фармацевтически приемлемую соль розувастатина, предпочтительно соль розувастатина цинка (2:1), где указанная фаза характеризуется коротким временем распадаемости. В то же время, однако, было необходимо, чтобы таблетка с покрытием, предпочтительно таблетка, проявляла достаточную дозировку, твердость и низкую способность к истиранию и хрупкость, и, в то же время, обеспечивала, чтобы растворение активного ингредиента соответствовало ожидаемым терапевтическим задачам.

Из уровня техники известно несколько способов, чтобы оказывать влияние на время распадаемости фармацевтических дозируемых форм, полученных путем прессования. Например, известно, что такие компоненты дозируемой формы, как связывающее вещество, наполнитель и разрыхлитель, значительно влияют на время распадаемости. Кроме того, известно, что, помимо вязкости внедряющейся жидкости, на время распадаемости таблеток также влияют внутренняя пористая структура, средний размер пор и внутренние связывающие силы, присутствующие в таблетках. Кроме того, предположили, что на время распадаемости также влияет отношение между внутренней адгезионной силой внутри таблетки и взаимодействиями между частицами разрыхляющей жидкой фазы, и ингредиентами 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). Тем не менее, из уровня техники не известно способа, подходящего для прогнозирования времени распадаемости в зависимости от композиции и количественной характеристики действия отдельных эксципиентов на время распадаемости. Кроме того, не известно способа использования значений времени распадаемости в целях уменьшения или устранения взаимодействия между активными ингредиентами, несмотря на тот факт, что специалистам известно и приемлемо, что распадаемость является предпосылкой растворения. В то же время, однако, специалистам в данной области техники также известно, что распадаемость фармацевтической композиции является этапом, обладающим наибольшей неопределенностью в процессе высвобождения активного ингредиента.

Кроме того, в случае фаз, разграниченных в пространстве или контактирующих друг с другом на малой площади поверхности и имеющих различную композицию и различные активные ингредиенты, невозможно предсказать какая степень различия между соответствующими значениями времени распадаемости индивидуальных фаз необходима, чтобы обеспечить достижение уменьшения или устранения взаимодействия.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что при использовании активного ингредиента, представляющего собой соль розувастатина цинка (2:1), может быть получена быстро распадающаяся, стабильно прессуемая фармацевтическая композиция, имеющая подходящую дозировку, твердость и ломкость, а также низкую истираемость, путем использования микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и смазывающего вещества, такого как стеарат магния, в композиции от 5 до 40 мас.% соли розувастатина цинка (2:1), от 60 до 95 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 0,05 до 2,0 мас.% коллоидного диоксида кремния и от 0,1 до 2,0 мас.% смазывающего вещества, даже при отсутствии использования стабилизирующего соединения для соединений-ингибиторов HMG-CoA редуктазы, включая розувастатин, например, антиоксиданта, соли щелочно-земельного металла или фосфата щелочно-земельного металла. Особенно преимущественная композиция состоит из 14 мас.% соли розувастатина цинка (2:1), 85 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 0,15 мас.% коллоидного диоксида кремния и 1,2 мас.% смазывающего вещества стеарата магния. Для получения фармацевтической композиции ингредиенты гомогенизируют, и гомогенат непосредственно используют для производства, например, однокомпонентной малой таблетки, подходящей для заполнения в капсулы. При желании время распадаемости фармацевтической композиции можно регулировать путем добавления связывающего вещества и, возможно, разрыхлителя, известного из уровня техники. В случае, когда таблетка содержит связывающее вещество, разрыхлитель необходим для повышения скорости распадаемости.

Неожиданно обнаружено, что в случае таблетки, содержащей соль розувастатина цинка (2:1) и имеющей описанную выше композицию, пленочное покрытие не требуется, особенно в случае таблеток, заполняемых в капсулы. Исключение операции покрытия обладает преимуществом, поскольку во время нанесения пленочного покрытия может произойти распад активного ингредиента.

Однако в тех случаях, когда особенно желательно разграничение высвобождения активных ингредиентов во времени из индивидуальных твердых фаз, помимо различных значений времени распадаемости двух фаз, одна или обе фазы могут быть обеспечены покрытием, контролирующим высвобождение активного ингредиента. Такие решения могут потребоваться при невозможности достижения различия в значениях времени распадаемости выбранных систем эксципиентов для двух активных ингредиентов, необходимых для предотвращения фармацевтического взаимодействия.

Предпочтительным воплощением настоящего изобретения является капсула, содержащая малые таблетки, из которых каждая отдельно имеет свое время распадаемости, содержащие вышеупомянутые фармацевтические композиции эзетимиба и соли розувастатина цинка (2:1). Такой препарат может быть получен с использованием способа, раскрытого в международной заявке на патент 2011/012912 для получения гранул, содержащих микрокапсулы эзетимиба и лаурилсульфата натрия, которые после возможного смешивания с дополнительными ингредиентами, известными из уровня техники, такими как связывающее вещество или разрыхлитель, преобразованных в малые таблетки, и из вышеупомянутой композиции, содержащей розувастатин, содержащей соль розувастатина цинка (2:1), микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния и смазывающее вещество, предпочтительно стеарат магния, возможно, после добавления дополнительных эксципиентов. Обе композиции отдельно преобразуют в таблетки малого размера, и таблетку, содержащую эзетимиб, а также таблетку, содержащую соль розувастатина цинка (2:1), заполняют в капсулу. В качестве капсулы используют желатиновую капсулу подходящего размера, известную из уровня техники.

В принципе нет ограничения относительно дозировки препарата или концентрации активных ингредиентов в каждой из фаз. С учетом того, что композицию согласно настоящему изобретению применяют в медицине в соответствии с показаниями для препаратов однокомпонентного розувастатина и однокомпонентного эзетимиба, удобно выбирать дозу отдельного активного ингредиента, присутствующего соответственно в единице дозы. Таким образом, преимущественно обладают препараты, в которых таблетка розувастатина, заключенная в композицию, содержит, например, количество фармацевтически приемлемой соли розувастатина, соответствующее 10, 20 или 40 мг розувастатина. Кроме того, преимущественно обладают препараты, в которых таблетка малого размера, присутствующая в композиции, со-

держит 10 мг эзетимиба.

Растворение эзетимиба и розувастатина из капсулы немедленного высвобождения согласно настоящему изобретению, содержащей эзетимиб и соль розувастатина цинка (2:1), происходит почти количественно, поэтому композиция полностью соответствует нормативным требованиям, предписывающим растворение по меньшей мере 80% количества активного ингредиента в течение 30 мин тестирования. Кроме того, стабильность препарата удовлетворяет требованиям фармацевтической промышленности.

Фармацевтическую композицию согласно примеру 1 настоящего документа, содержащую 10 мг эзетимиба и количество соли розувастатина цинка, соответствующее 40 мг розувастатина, сравнили с имеющимися в продаже таблетками EZETROL® (содержащими 10 мг эзетимиба) и таблетками CRESTOR® 40 мг (содержащими количество соли розувастатина кальция, соответствующее 40 мг розувастатина), известными из уровня техники, в однократном перекрестном двухпериодном фармакокинетическом исследовании у 56 здоровых мужчин-добровольцев белой расы. Эталонные препараты вводили одновременно. Сделан вывод, что после введения фармацевтической композиции согласно примеру 1 настоящего документа для активного ингредиента розувастатина значение $C_{\max}$ составляло 22,971 нг (нг)/мл (коэффициент вариации (CV) 78,3%), значение AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени)_{0-Т} составляло 215,857 нг·ч/мл (CV 62,9%) и значение $T_{\max}$ составляло 4,50 ч. В случае неконъюгированного эзетимиба значение $C_{\max}$ составляло 3326,2 пг (пикограмма)/мл (CV 53,7%), значение AUC₀₋₇₂ составляло 74761,2 пг·ч/мл (CV 53,3%) и значение $T_{\max}$ составляло 6,00 ч. В случае фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и препаратов EZETROL® 10 мг и CRESTOR® 40 мг, вводимых одновременно, 90% доверительный интервал отношения измеренных и логарифмически преобразованных значений $C_{\max}$ и AUC_{0-Т} или AUC₀₋₇₂ попадает в пределы требуемого (от 80 до 125%) диапазона биоэквивалентности при одновременном введении эталонных препаратов, таким образом, биоэквивалентность доказана.

Фармакокинетику фармацевтической композиции, полученной в соответствии со способом примера 1 с единственным отличием, что композиция содержала количество соли розувастатина цинка, соответствующее 20 мг розувастатина, но в остальном идентична композиции примера 1 согласно настоящему изобретению, протестировали подобно описанному выше исследованию у 66 здоровых мужчин белой расы. Во время эталонного лечения добровольцам вводили одну таблетку EZETROL® 10 мг и одну таблетку CRESTOR® 20 мг (содержащую количество соли розувастатина кальция, эквивалентное 20 мг розувастатина) одновременно. Во время лечения композицией согласно настоящему изобретению фармакокинетические параметры для розувастатина были следующими: значение $C_{\max}$ составляло 10,951 нг/мл (CV 48,5%), значение AUC_{0-Т} составляло 111,521 нг·ч/мл (CV 46,5%), значение $T_{\max}$ составляло 4,50 ч. В случае неконъюгированного эзетимиба значение $C_{\max}$ составляло 3646,5 пг/мл (CV 53,1%), значение AUC₀₋₇₂ составляло 85863,5 пг·ч/мл (CV 42,0%) и значение $T_{\max}$ составляло 5,50 ч. В случае фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и препаратов EZETROL® 10 мг и CRESTOR® 40 мг, известных из уровня техники, в случае одновременного введения эталонных продуктов 90% доверительный интервал отношения измеренных и логарифмически преобразованных значений $C_{\max}$ и AUC_{0-Т} или AUC₀₋₇₂ попадает в пределы требуемого (от 80 до 125%) диапазона биоэквивалентности при одновременном введении эталонных препаратов, таким образом, биоэквивалентность доказана.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложен способ уменьшения или устранения взаимодействия между активным ингредиентом и эксципиентом или между активными ингредиентами в комбинированных фармацевтических композициях немедленного высвобождения, при котором активные ингредиенты включают в препарат в отдельных физических фазах, пространственно отделенных друг от друга, или контактирующих друг с другом на малой площади поверхности, и регулируют высвобождение активных ингредиентов из отдельных фаз, предпочтительно из физических фаз, полученных путем прессования, таким образом, например, регулируя время распадаемости таблеток так, чтобы высвобождение активных ингредиентов из двух фаз происходило с разделением по времени или начиналось с задержкой или со сдвигом из одной фазы по сравнению со второй фазой.

Способ согласно настоящему изобретению можно применять для комбинированной фармацевтической композиции немедленного высвобождения, где комбинация активных ингредиентов отличается от комбинации розувастатина и эзетимиба, и независимо от того, присутствует ли взаимодействие между активными ингредиентами или между эксципиентом и активным ингредиентом. Таким образом, могут быть получены фармацевтические композиции фиксированной дозы, содержащие по меньшей мере два различных активных ингредиента, где отдельные активные ингредиенты заключаются либо в пространственно разделенных физических фазах, либо в физических фазах, контактирующих друг с другом на малой площади поверхности, и где время распадаемости фаз, содержащих отдельные активные ингредиенты, различается, или активные ингредиенты высвобождаются из фаз с разделением во времени. В препаратах согласно настоящему изобретению характеристическое расстояние пространственно разделенных или разделяющихся фаз находится в диапазоне от контакта (менее 1 мм) вплоть до 35 мм, и различие значений времени распадаемости измеренных в отдельных физических фазах, или различие в высвобождении активного ингредиента составляет от 5 до 1800 с, предпочтительно от 10 до 300 с, более предпоч-

тительно от 20 до 240 с, наиболее предпочтительно от 60 до 222 с.

Изобретение продемонстрировано следующими примерами, никоим образом не имеющими ограничительного характера для настоящего изобретения.

Примеры

Сравнительный пример 1. Таблетки эзетимиба, содержащие 10 мг эзетимиба.

Композиция (одна таблетка):	
Эзетимиб	10 мг
Лаурилсульфат натрия	4,4 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 102)	30,3 мг
D-маннит (Pearlitol 160 C)	30,3 мг
Натриевая соль кроскармелозы (Ac-Di-Sol DS 711)	19 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-HPC B1)	10 мг
Поливинилпирролидон (Повидон K-25)	5 мг
Стеарат магния	1 мг
Масса таблетки	110 мг

Способ.

Поливинилпирролидон и лаурилсульфат натрия растворяют в очищенной воде при комнатной температуре так, чтобы концентрация поливинилпирролидона в воде составляла 6,5-7,0 мас.%. Эзетимиб растворяют при температуре от 45 до 50°C в двукратной массе 96% этанола. Суспензию получают путем смешивания двух растворов в коллоидной мельнице FyumaKoguma. Компоненты внутренней фазы, представляющие собой две трети массы микрокристаллической целлюлозы, маннит, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и натриевую соль кроскармелозы соответственно, гомогенизируют в аппарате для гранулирования в текучей среде. Гомогенат гранулируют путем распыления на нем полученной ранее суспензии эзетимиба, а затем высушивают до заданной потери при сушке.

Гранулы, имеющие соответствующую потерю при сушке, просеивают с целью повторной грануляции. Сначала гранулы смешивают с остальной частью натриевой соли кроскармелозы, а затем со стеаратом магния, гомогенизируют, и гомогенат прессуют в таблетки.

Из таблеток, полученных таким образом, приблизительно 95-98% эзетимиба растворяется в течение 15 мин. Масса таблеток составляет 110 мг, время их распадаемости составляет от 240 до 300 с.

Сравнительный пример 2. Таблетки розувастатина цинка (2:1), покрытые пленочной оболочкой (дозировка 40 мг).

Композиция:	
Соль розувастатина цинка (2:1)	42,72 мг
Лактозы моногидрат	484,8 мг
Повидон K30	18,2 мг
Кросповидон	48,2 мг
Стеарат магния	6 мг
Покрытие:	
Поливиниловый спирт	6 мг
Диоксид титана	3,8 мг
ПЭГ 3350	3 мг
Тальк	2,2 мг

Розувастатин цинка взвешивают и смешивают с частью лактозы, повидона и кросповидона и просеивают, используя вибрационное сито. После просеивания смесь вместе с остальной частью кросповидона, повидона и моногидрата лактозы гомогенизируют в барабанном смесителе в течение 10 мин. Стеарат магния просеивают, используя ручное сито 0,5 мм меш, смешивают часть гомогенизированной смеси, содержащей активный ингредиент, и гомогенизируют с остальной частью смеси, содержащей активный ингредиент, в барабанном смесителе в течение 2 мин. Конечную смесь прессуют в таблетки. Таблетки покрывают пленочной оболочкой согласно способам, известным в данной области техники, используя дисперсию ингредиентов покрытия в очищенной воде при приблизительно 20% избытке при температуре от 55 до 60°C, используя объемную скорость потока воздуха 10 м³/мин, и таблетки с покрытием высушивают.

Масса таблеток, полученных таким путем, составляет приблизительно 615 мг, время их распадаемости составляет от 157 до 716 с.

Сравнительный пример 3. Однослойная таблетка, содержащая эзетимиб (10 мг/таблетка) и соль розувастатина кальция (10 мг/таблетка).

Композиция:	
Соль розувастатина кальция	10,42 мг
Кросповидон (Polyplasdone XL-10)	7,5 мг
Ludipress (лактозы моногидрат, повидон, кросповидон)	130,58 мг
Стеарат магния	1,5 мг
Эзетимиб	10,0 мг
Поливинилпирролидон (ПВП К-25)	5,0 мг
Натриевая соль кроскармеллозы (AcDiSol)	19,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 102)	30,3 мг
Маннит (Pearlitol 160 C)	30,3 мг
Лаурилсульфат натрия	4,4 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-HPC B1)	10,0 мг
Стеарат магния	1,00 мг
Покрытие:	
Опадрай белый 85F18422	6,40 мг

Способ.

Гомогенат соли розувастатина кальция.

Навеску соли розувастатина смешивают с частью Ludipress и просеивают, используя ручное сито 0,8 мм меш. Просеянную смесь активного ингредиента, остальную часть Ludipress и AcDiSol гомогенизируют в барабанном смесителе 25-1 или 30-1 Pharmatech MB 30 при 17 об/мин в течение 10 мин. К гомогенизированной порошкообразной смеси добавляют просеянный стеарат магния, и конечную гомогенизацию проводят в барабанном смесителе Pharmatech MB 30 при 17 об/мин в течение 2 мин.

Гранулы эзетимиба.

Гранулы, содержащие эзетимиб, получают в соответствии с примером 2 международной заявки на патент № 2011/012912 с модификацией, при которой вместо гидроксипропилметилцеллюлозы используют гидроксипропилцеллюлозу (L-HPC B1), и AcDiSol исключают из внешней фазы.

Получение однослойных таблеток.

Навеску гомогената розувастатина, гранул эзетимиба и AcDiSol гомогенизируют в течение 10 мин. Навеску стеарата магния просеивают, используя ручное сито 0,5 мм меш, добавляют к смеси, полученной выше, гомогенизируют в течение 2 мин и таблеттируют.

Растворение эзетимиба из таблеток ниже 25% за 30 мин.

Сравнительный пример 4. Двухслойные таблетки, содержащие 10 мг эзетимиба и 10 мг розувастатина (в виде соли розувастатина кальция).

<u>Слой, содержащий розувастатин</u>	
Соль розувастатина кальция	10,42 мг
Кросповидон (Polyplasdone XL-10)	7,5 мг
Ludipress (лактозы моногидрат, повидон, кросповидон)	130,58 мг
Стеарат магния	1,5 мг
<u>Слой, содержащий эзетимиб</u>	
Эзетимиб	10,0 мг
Поливинилпирролидон (ПВП К-25)	5,0 мг
Натриевая соль кроскармеллозы (AcDiSol)	19,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 102)	30,3 мг
Маннит (Pearlitol 160 C)	30,3 мг
Лаурилсульфат натрия	4,4 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-HPC B1)	10,0 мг
Стеарат магния	1,00 мг
<u>Покрытие:</u>	
Опадрай белый 85F18422	6,40 мг

Гомогенат соли розувастатина кальция.

Навеску соли розувастатина ($d_{90}=89$ мкм) смешивают с частью Ludipress и просеивают, используя ручное сито, имеющее размер ячеек 0,8 мм меш.

Просеянную смесь, содержащую активный ингредиент, остальную часть Ludipress и AcDiSol гомо-

генизируют в течение 10 мин в барабанном смесителе 25-1 или 30-1 Pharmatech MB 30 при 17 об/мин. К гомогенизированной порошкообразной смеси добавляют просеянный стеарат магния, и конечную гомогенизацию проводят в барабанном смесителе Pharmatech MB 30 при 17 об/мин в течение 2 мин.

Гранулы эзетимиба.

Гранулы, содержащие эзетимиб, получают в соответствии с примером 2 международной заявки на патент № 2011/012912 с модификацией, при которой вместо гидроксипропилметилцеллюлозы используют низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-HPC B1), и AcDiSol исключают из внешней фазы.

Получение двухслойных таблеток.

Гомогенат розувастатина и гранулы эзетимиба заполняют в два бункера таблеточной машины по отдельности и прессуют в двухслойные таблетки.

Растворение эзетимиба из таблеток, полученных согласно способу, описанному выше, ниже 45% за 30 мин.

Пример 1. Капсулы, содержащие таблетку соли розувастатина цинка (2:1) (40 мг) и таблетку эзетимиба (10 мг).

Композиция	
Таблетка, содержащая соль розувастатина цинка (2:1)	
Соль розувастатина цинка (2:1)	42,72 мг
Prosolv HD90 (микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния)	253,33 мг
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	0,45 мг
Стеарат магния	3,5 мг
Масса таблетки	300 мг
Таблетка, содержащая эзетимиб	
Эзетимиб	10 мг
Повидон ПВП К-25	5,0 мг
Натриевая соль кроскармеллозы (AcDiSol)	19,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 102)	30,3 мг
Маннит (Pearlitol 160 C)	30,3 мг
Лаурилсульфат натрия	4,4 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-HPC B1)	10,00 мг
Стеарат магния	1,00 мг
Масса таблетки	110 мг

Получение таблеток, содержащих соль розувастатина цинка (2:1).

Prosolv HD 90 взвешивают в кислотоустойчивый барабан. Aerosil 200 и стеарат магния взвешивают в кислотоустойчивый контейнер и перемешивают кислотоустойчивой ложкой.

Смесь просеивают, используя ручное сито, в кислотоустойчивый барабан с Prosolv HD 90 и перемешивают.

Количество соли розувастатина цинка (2:1) корректируют по содержанию влаги, взвешивают, переносят в барабан, перемешивают и после закрытия барабана гомогенизируют. Затем предварительный гомогенат смешивают в аппарате, оборудованном вставной сеткой, и просеивают. До дальнейшего использования смесь держат в закрытом барабане и гранулируют путем уплотнения.

Стеарат магния просеивают, используя ручное сито, и смешивают с количеством приблизительно 0,5 кг предварительного гомогената. Полученный таким образом предварительный гомогенат переносят в барабан, содержащий его остальную часть, и проводят конечную гомогенизацию. Конечный гомогенат прессуют в таблетки.

Среднее время распадаемости таблеток, полученных таким путем, составляет 22 с (минимум 6 с, максимум 83 с).

Таблетка, содержащая эзетимиб.

Эзетимиб растворяют в 96% этаноле при температуре от 30 до 40°C, повидон и лаурилсульфат натрия растворяют в воде. Во время интенсивного механического перемешивания два раствора смешивают в течение 30-60 с друг с другом и при необходимости осажденную суспензию фильтруют, используя сито 0,4-0,6 мм меш. Суспензию непрерывно перемешивают до дальнейшего использования. В аппарат для грануляции текучей среды Glatt GPCG 3.1 загружают микрокристаллическую целлюлозу, D-маннит, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и натриевую соль кроскармеллозы, предварительно нагревают, используя подходящую скорость потока воздуха при температуре 75°C, и гомогенизируют в течение 5 мин.

Суспензию, не содержащую агрегаты, распыляют на псевдоожиженную порошкообразную смесь в аппарате для грануляции текучей среды при непрерывном перемешивании лабораторной мешалкой.

Скорость подачи: 30-50 г/мин, давление распыления: 2,5 бар (250 кПа).

Впоследствии гранулы, полученные таким путем, высушивают в потоке воздуха достаточной скорости, имеющем температуру 75-85°C. Сухие гранулы повторно гранулируют с использованием перфорированной пластины, имеющей отверстия 0,63 мм.

Гранулы смешивают в барабанном смесителе с AcDiSol (гомогенизация в течение 5 мин) и, наконец, со стеаратом магния (гомогенизация в течение 2 мин).

Полученный таким образом гомогенат прессуют в таблетки, имеющие массу 110 мг, используя 7-мм плоский инструмент.

Среднее время распадаемости таблеток, полученных таким путем, составляет 187 с (минимум: 143 с, максимум: 228 с). Растворение эзетимиба из композиции составляет 95-98% за 30 мин.

Таблетки, содержащие соль розувастатина цинка (2:1), и таблетки, содержащие эзетимиб, заполняют в капсулы таким путем, что каждая капсула содержит одну таблетку, содержащую розувастатин цинка, и одну таблетку, содержащую эзетимиб.

В процессе тестирования растворения капсул, полученных таким путем, в соответствии с фармакопейным методом обнаружено, что, хотя растворение розувастатина начинается сразу после растворения капсулы, растворение эзетимиба задерживается приблизительно на 300 с. Более 90% количества обоих активных ингредиентов растворяется за 1200 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма фиксированной дозы немедленного высвобождения, содержащая эзетимиб и фармацевтически приемлемую соль розувастатина, отличающаяся тем, что каждый из активных ингредиентов индивидуально заключен в таблетки, заполненные в капсулу; и высвобождение активных ингредиентов из указанных таблеток разделено во времени таким образом, что разность времени распадаемости таблеток, содержащих фармацевтически приемлемую соль розувастатина и содержащих эзетимиб, составляет от 5 до 1800 с; причем

таблетка, содержащая эзетимиб, содержит лаурилсульфат натрия; а

таблетка, содержащая фармацевтически приемлемую соль розувастатина, содержит от 5 до 40 мас.% соли розувастатина, от 60 до 95 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 0,05 до 2,0 мас.% коллоидного диоксида кремния и от 0,1 до 2,0 мас.% смазывающего вещества; и

фармацевтически приемлемая соль розувастатина выбрана из соли розувастатина цинка (2:1).

2. Лекарственная форма по п.1, где разность времени распадаемости составляет от 10 до 300 с, предпочтительно от 20 до 240 с.

3. Лекарственная форма по п.1 или 2, содержащая эзетимиб в форме микрочастиц.

4. Лекарственная форма по п.1, где таблетка, содержащая соль розувастатина, содержит от 5 до 40 мас.% соли розувастатина цинка (2:1), от 60 до 95 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 0,05 до 2,0 мас.% коллоидного диоксида кремния и от 0,1 до 2,0 мас.% смазывающего вещества.

5. Лекарственная форма по п.1 или 4, где таблетка, содержащая соль розувастатина, содержит 14 мас.% соли розувастатина цинка (2:1), 85 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 0,15 мас.% коллоидного диоксида кремния и 1,2 мас.% смазывающего вещества стеарата магния.

