

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040745**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.22

(21) Номер заявки
201990652

(22) Дата подачи заявки
2017.08.31

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДВА РАЗЛИЧНЫХ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТА, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **PV 2016-539**

(32) **2016.09.05**

(33) **CZ**

(43) **2019.08.30**

(86) **PCT/CZ2017/050037**

(87) **WO 2018/041282 2018.03.08**

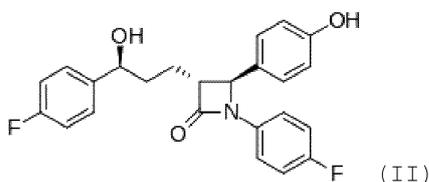
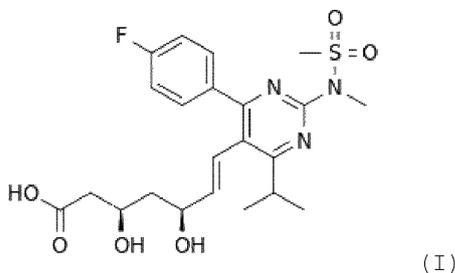
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНОФИ (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2013166117**
WO-A1-2015199356
WO-A1-2012064307
CN-B-103585157
MX-A-2012014970
WO-A1-2015102400
WO-A2-2015044698

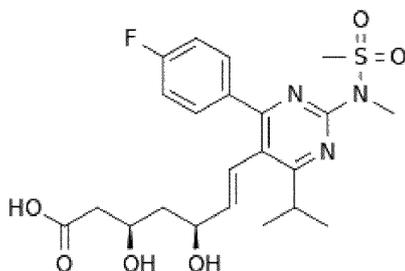
(72) Изобретатель:
**Проконова Алена, Свободова
Ярослава, Даммер Ондрей, Микес
Петр (CZ)**

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных ингредиентов розувастатин формулы I с систематическим названием (3R,5S,6E)-7-[4-(4-фторфенил)-2-(N-метилметансульфонамидо)-6-(пропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-3,5-дигидроксигепт-6-еновая кислота или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, и эзетимиб формулы II с систематическим названием (3R,4S)-1-(4-фторфенил)-3-[(3S)-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-гидроксифенил)азетидин-2-он или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, а также к способу получения этой фармацевтической композиции. Соотношение масс слоев составляет от 1:2 до 2:1.

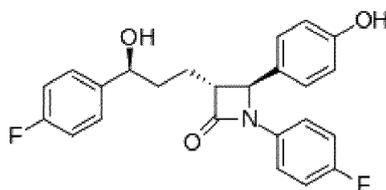
**B1****040745****040745 B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей активный ингредиент: розувастатин формулы I, имеющий систематическое название (3R,5S,6E)-7-[4-(4-фторфенил)-2-(N-метилметансульфонамидо)-6-(пропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-3,5-дигидроксигепт-6-еновая кислота, или его фармацевтически приемлемые соли, и эзетимиб формулы II, имеющий систематическое название (3R,4S)-1-(4-фторфенил)-3-[(3S)-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-гидроксифенил)азетидин-2-он, или его фармацевтически приемлемые соли, а также к способу получения этой фармацевтической композиции.



(I)



(II)

Уровень техники

Розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой один из ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, которые ингибируют синтез холестерина, для лечения дислипидемии. Таблетки Crestor® (кальциевая соль розувастатина, разработанная AstraZeneca), включающие розувастатин в качестве основного ингредиента, широко используются для лечения дислипидемии и связанных с дислипидемией нарушений. В частности, в исследованиях сообщалось о превосходных эффектах розувастатина в отношении снижения уровней холестерина LDL в крови и увеличения уровня полезного холестерина HDL в организме по сравнению с эффектами аторвастатина или симвастатина, которые являются коммерчески доступными в качестве лекарственных средств, имеющих тот же механизм действия, что и розувастатин. Таким образом, существует растущий интерес к составу розувастатина.

Эзетимиб (таблетки Ezetrol®, Merck & Co.) представляет собой селективный ингибитор всасывания холестерина. Ингибиторы HMG-CoA-редуктазы обычно используются в комбинации с терапевтическим средством от дислипидемии, имеющим отличающийся механизм действия от механизма действия ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, для усиления терапевтических эффектов. Среди таких комбинаций, вследствие хорошего взаимодействия лекарственных средств между ингибитором HMG-CoA-редуктазы и эзетимибом в качестве лекарственного средства, ингибирующего обратное всасывание холестерина в тонком кишечнике, активно исследуются объединенные составы этих двух ингредиентов.

С помощью тщательных исследований комбинированное лечение эзетимибом с розувастатином также описывалось как имеющее превосходные фармацевтические эффекты. Объединенная упаковка Rosuzet®, содержащая как таблетки Ezetrol® (эзетимиб), так и таблетки розувастатина MSD, была разработана Merck & Co. для лечения первичной гиперхолестеринемии. Твердые капсулы Viazet®, содержащие эзетимиб и розувастатин цинк, были разработаны EGIS Pharmaceuticals PLC для лечения первичной гиперхолестеринемии. Для получения эффективного состава с фиксированной дозой в форме таблеток необходимо обеспечить высокую биодоступность активных ингредиентов. Профиль растворения активных ингредиентов в твердом составе для перорального введения тесно связан с биодоступностью состава, где высокая скорость растворения является предпосылкой высокой биодоступности.

WO 2009024889 (Ranbaxy Laboratories) относится, главным образом, к комбинациям ингибиторов HMG-CoA-редуктазы с эзетимибом, и они имеют проблему деградации эзетимиба в присутствии добавок в виде солей щелочных металлов. Проблема решается добавлением вместо этого добавок в виде солей щелочноземельных металлов.

WO 2011019326 (Bilgic Mahmut) относится к способу получения фармацевтического состава, содержащего эзетимиб и розувастатин. Указанный способ включает растворение эзетимиба и изготовление эзетимиба влажной грануляцией. Примеры таких составов включают только монослойные композиции, содержащие фосфат и микрокристаллическую целлюлозу помимо других эксципиентов.

В WO 2012064307 (Bilgic Mahmut) описаны составы розувастатина или его фармацевтически при-

емлемой соли, где распределение размера частиц розувастатина $d_{(0,90)}$ соответствует более 100 мкм. Ком-позиция бислойной таблетки не описана в достаточной степени, чтобы ее мог получить специалист в данной области.

В WO 2013066279 (Bilgic Mahmut) описаны примеры фармацевтических составов, содержащих эзетимиб и/или его фармацевтически приемлемую соль, со вторым активным ингредиентом, где размер частиц эзетимиба составляет от 10 до 50 мкм.

В WO 2013166117 (Althera Life Sciences) описаны примеры твердых дозированных составов, содержащих комбинации эзетимиба и розувастатина в одной таблетке, которые, как ожидается, имеют ту же площадь под кривой (AUC), что и два активных ингредиента, принимаемых перорально по отдельности. Эта патентная заявка решает проблему деградации розувастатина путем обеспечения щелочной среды для слоя розувастатина; в частности, упоминается гидрофосфат кальция. Способ получения слоя эзетимиба является очень сложным и, таким образом, также дорогостоящим: две стадии из пяти требуют использования растворителей (органические растворители и вода, соответственно), после каждого из которых следует энергозатратная сушка. Более того, предлагаемое "закрепление" раствора эзетимиба на поверхности с лактозой в очень строгих и специфических условиях делает предлагаемый способ неэффективным и не достаточно надежным.

В WO 2015044698 (Egis Pharmaceuticals) описаны примеры комбинированной фармацевтической композиции эзетимиба и розувастатина, где взаимодействие с индивидуальными активными ингредиентами минимизировано. Решением такой проблемы является капсула, содержащая таблетку, содержащую цинковую соль розувастатина (2:1), и таблетку, содержащую эзетимиб.

В WO 2015102400 (HANMI Pharm. Co.) описаны примеры композиций эзетимиба и розувастатина в форме однослойной и двухслойной таблетки или капсулы. Единственным примером двухслойной таблетки является композиция, содержащая эзетимиб и розувастатин, где часть, представляющая собой композицию эзетимиба, включает стеарат магния в концентрации 1,3 мас. %.

WO 2015199356 (HANMI Pharm. Co.) относится к объединенному составу, включающему эзетимиб и розувастатин, имеющему улучшенную скорость и эффективность растворения активных ингредиентов. Основной частью изобретения является критическое содержание органического растворителя для получения влажных гранул эзетимиба.

Задачей настоящего изобретения является получение стабильной двухслойной таблетки, содержащей в качестве активных ингредиентов розувастатин или его фармацевтически приемлемые соли и эзетимиб или его фармацевтически приемлемые соли.

Описание изобретения

Изобретение относится к стабильной фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных ингредиентов розувастатин или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры, и эзетимиб или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры, причем фармацевтическая композиция по изобретению имеет форму двухслойной таблетки, где каждый слой таблетки содержит только один из этих активных ингредиентов.

В соответствии с изобретением, соотношение масс слоя розувастатина и слоя эзетимиба в двухслойной таблетке предпочтительно составляет от 1:2 до 2:1, включая предельные значения.

В соответствии с изобретением, слой эзетимиба предпочтительно содержит от 0,15 до 0,5% по массе вещества, способствующего скольжению, относительно общей массы слоя эзетимиба, причем указанное вещество, способствующее скольжению, предпочтительно выбрано из стеариновой кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей.

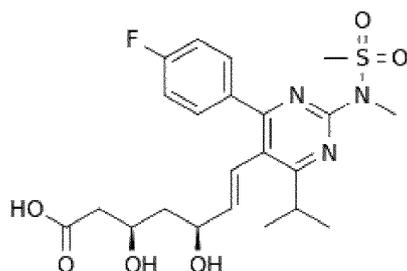
В соответствии с изобретением, слой эзетимиба предпочтительно свободен от целлюлозы и ее производных, т.е. слой эзетимиба содержит фармацевтически приемлемые эксципиенты, отличные от целлюлозы и ее производных. В другом варианте осуществления слой эзетимиба содержит целлюлозу и/или ее производные (предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу) в количестве вплоть до 10,5% по массе, включая предельные значения, относительно общей массы слоя эзетимиба, в то время как целлюлоза и/или ее производные присутствуют только во внегранулярной фазе.

В соответствии с изобретением, слой розувастатина свободен от основных стабилизирующих эксципиентов.

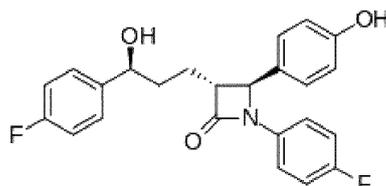
Другой задачей изобретения является надежный способ получения такой композиции.

Подробное описание изобретения

Задачей изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин формулы I с систематическим названием (3R,5S,6E)-7-[4-(4-фторфенил)-2-(N-метилметансульфонамидо)-6-(пропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-3,5-дигидроксигепт-6-еновая кислота или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры, и эзетимиб формулы II с систематическим названием (3R,4S)-1-(4-фторфенил)-3-[(3S)-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-гидроксифенил)азетидин-2-он или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или сложные эфиры, и фармацевтически приемлемые эксципиенты, отличающаяся тем, что она имеет форму двухслойной таблетки, в которой один слой содержит эзетимиб в качестве единственного активного ингредиента, а другой слой содержит розувастатин в качестве единственного активного ингредиента.



(I)



(II)

Преимуществом двухслойной таблетки является разделение отдельных ингредиентов, что препятствует их взаимодействию и позволяет независимо приспособить каждый слой таблетки к физико-химическим характеристикам индивидуальных активных ингредиентов. Таким образом, может быть обеспечено независимое и свободное высвобождение эзетимиба и розувастатина из индивидуальных слоев таблетки. Двухслойные таблетки в соответствии с индивидуальными аспектами настоящего изобретения, кроме того, демонстрируют улучшенные физико-химические свойства.

В настоящем описании и если нет иных указаний, термин "эзетимиб" относится к эзетимибу или его фармацевтически приемлемой неорганической или органической соли, сложному эфиру, гидрату, сольвату, энантиомеру, рацемату, полиморфу, кристаллической форме и аморфной форме, и/или их комбинации. В соответствии с одним аспектом изобретения двухслойная таблетка предпочтительно содержит количество, соответствующее 10 мг свободного эзетимиба, т.е. эзетимиба не в форме неорганической или органической соли, сложного эфира, гидрата или сольвата.

В настоящем описании и если нет иных указаний, термин "розувастатин" относится к розувастатину или его фармацевтически приемлемой неорганической или органической соли, сложному эфиру, гидрату, сольвату, энантиомеру, рацемату, кристаллической форме и аморфной форме, и/или к их комбинациям. Среди фармацевтически приемлемых солей предпочтительными являются неорганические соли, например, соли кальция, магния, натрия, калия, лития, цинка, меди, марганца или кадмия. Особенно предпочтительными являются соли кальция, магния, цинка и меди, причем наиболее предпочтительными являются соли кальция и магния, особенно соли кальция. Однослойная таблетка по изобретению предпочтительно содержит количество, соответствующее 2,5-40 мг свободного розувастатина, т.е. розувастатина не в форме неорганической или органической соли, сложного эфира, гидрата или сольвата.

Термин "слой эзетимиба" относится к одному из двух слоев двухслойной таблетки, который содержит активное вещество эзетимиб в качестве единственного активного вещества в этом слое и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Предпочтительно слой эзетимиба содержит вещество, способствующее скольжению, выбранное из группы, состоящей из стеариновой кислоты или ее приемлемых солей, которое используется в слое эзетимиба в концентрации от 0,15 до 0,5% по массе относительно общей массы этого слоя.

Предпочтительно слой эзетимиба может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из

наполнителя или комбинации наполнителей, выбранных из группы из лактозы, глюкозы, целлюлозы и ее производных, карбоната кальция, фосфата кальция, крахмала, маннита и других сахарных спиртов, и других наполнителей, известных из уровня техники,

разрыхлителя или комбинации разрыхлителей, выбранных из группы из натриевой соли кроскармеллозы, натриевой соли карбоксиметилкрахмала, кросповидона и альгинатов,

связующего вещества или комбинации связующих веществ, выбранных из группы из растворимых в воде полимеров, таких как поливинилпирролидон, предпочтительно поливинилпирролидон со средней молекулярной массой вплоть до 1500000, предпочтительно вплоть до 60000, растворимых в воде производных целлюлозы, предпочтительно метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, сахарных спиртов, предпочтительно маннита, сорбита,

поверхностно-активное вещество или комбинацию поверхностно-активных веществ, выбранных из группы из блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида (называемых полуксамерами, где термин "полуксамер" означает полимер формулы $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, где "a" и "b" указывают на количество элементов оксиэтилена и оксипропилена), алкилсульфаты, предпочтительно лаурилсульфат на-

трия, стеарилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, алкиларилсульфонаты, предпочтительно додецилбензолсульфонат натрия, полиэтиленгликоли и полисорбаты.

Предпочтительно слой эзетимиба содержит по меньшей мере один первый фармацевтически приемлемый эксципиент и по меньшей мере один второй фармацевтически приемлемый эксципиент.

Более предпочтительно слой эзетимиба содержит гранулят, содержащий эзетимиб и по меньшей мере один первый фармацевтически приемлемый эксципиент и внегранулярную фазу, содержащую по меньшей мере один второй фармацевтически приемлемый эксципиент.

Предпочтительно второй фармацевтически приемлемый эксципиент включает вещество, способствующее скольжению, выбранное из группы, состоящей из стеариновой кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей, в количестве от 0,15 до 0,5% по массе относительно общей массы слоя эзетимиба.

В предпочтительном варианте осуществления слой эзетимиба содержит гранулят и внегранулярную фазу, где гранулят по существу свободен от целлюлозы и ее производных. Внегранулярная фаза может быть свободной от целлюлозы и ее производных, или может содержать целлюлозу и/или ее производные в количестве вплоть до 10,5% по массе, включая предельную величину, относительно общей массы слоя эзетимиба. Т.е. слой эзетимиба либо содержит фармацевтически приемлемые эксципиенты, отличные от целлюлозы и ее производных, либо содержит целлюлозу и/или ее производные (предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу) в концентрации вплоть до 10,5% по массе, включая предельную величину, относительно массы слоя эзетимиба, только во внегранулярной фазе.

Термин "слой розувастатина" относится к одному из двух слоев двухслойной таблетки, который содержит активное вещество розувастатин в качестве единственного вещества в слое, предпочтительно в количестве, соответствующем 2,5-40 мг розувастатина, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Слой розувастатина предпочтительно свободен от основных стабилизирующих эксципиентов.

Фармацевтически приемлемые неосновные эксципиенты в слое розувастатина могут включать наполнитель или комбинацию наполнителей, выбранных из группы из лактозы, глюкозы, целлюлозы и ее производных, крахмала, маннита и других сахарных спиртов, и других неосновных наполнителей, известных из уровня техники,

связующее вещество или комбинацию связующих веществ, выбранных из группы из растворимых в воде полимеров, таких как поливинилпирролидон, предпочтительно поливинилпирролидон со средней молекулярной массой вплоть до 1500000, предпочтительно вплоть до 60000, растворимых в воде производных целлюлозы, предпочтительно метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, сахарных спиртов, предпочтительно маннита, сорбита,

вещество, способствующее скольжению, или комбинацию веществ, способствующих скольжению, таких как коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал, стеарат магния или кальция, стеариновая кислота, стеарилфумарат натрия, тальк, полиэтиленоксид и другие вещества, способствующие скольжению, известные из уровня техники,

разрыхлитель или комбинацию разрыхлителей, выбранных из группы из натриевой соли кроскармеллозы, натриевой соли карбоксиметилкрахмала, кросповидона и альгинатов.

"Основные стабилизирующие эксципиенты" представляют собой эксципиенты, которые после диспергирования фармацевтической композиции в водной среде повышают величину pH выше pH 9. Такие вещества включают, например, карбонаты, такие как карбонат кальция, гидроксиды щелочных металлов и щелочноземельных металлов, такие как гидроксид кальция гидроксид, фосфат кальция или гидрофосфат кальция, основные аминокислоты или меглумин.

Определения слоя эзетимиба и слоя розувастатин по сути указывают на то, что заявленная "двухслойная таблетка" состоит из слоя эзетимиба и слоя розувастатина. Эта двухслойная таблетка предпочтительно может быть покрытой. Более того, покрытие таблеток содержит пленкообразующие вещества, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливиниловый спирт и необязательно другие эксципиенты, выбранные из группы смягчающих средств, например, таких как триэтилцитрат, дибутилсебакат или полиэтиленгликоль, поверхностно-активных веществ, таких как лаурилсульфат натрия, красителей, например, таких как оксиды железа и диоксид титана, и добавок, препятствующих слипанию таблеток, например, талька. Если в описании упоминается "таблетка", это следует понимать как указание на "двухслойную таблетку" в соответствии с изобретением.

Отсылка к Ph. Eur. или European Pharmacopoeia более конкретно относится к ее 9-му изданию (вышедшему в 2016 году, версия 9.0).

Термины "стабильный состав" и/или "стабильная двухслойная таблетка" относятся к такому составу и/или таблетке, которые после испытания стабильности содержат менее 1% по массе, предпочтительно менее 0,7% по массе, наиболее предпочтительно менее 0,55% по массе примесей, образованных из розувастатина, относительно заявленного количества розувастатина, и менее 1% по массе, предпочтительно менее 0,5% по массе, наиболее предпочтительно менее 0,2% по массе примесей, образованных из эзетимиба, относительно заявленного количества эзетимиба.

В настоящем описании и если нет иных указаний термин "размер частиц $d_{(x)}$ " означает, что $100 \times x\%$ объема частиц имеют диаметр, меньший, больший или равный, соответственно, указанной величине

диаметра d , при измерении способом рассеяния лазерного излучения. Т.е. если, например, $d_{(0,90)}$ розувастатина составляет более 100 мкм, то это означает, что 90% объема частиц розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли превышают 100 мкм при определении способом рассеяния лазерного излучения. Напротив, если, например размер частиц $d_{(0,90)}$ составляет 15 мкм или менее, это означает, что 90% объема частиц эзетимиба или его фармацевтически приемлемой соли имеют размер 15 мкм или менее при определении способом рассеяния лазерного излучения.

Предпочтительно $d_{(0,90)}$ эзетимиба составляет 25 мкм или менее, более предпочтительно $d_{(0,90)}$ составляет 20 мкм или менее и наиболее предпочтительно $d_{(0,90)}$ составляет 15 мкм или менее при определении способом рассеяния лазерного излучения.

Предпочтительно $d_{(0,90)}$ розувастатина находится в диапазоне 100-225 мкм, более предпочтительно $d_{(0,90)}$ находится в диапазоне 130-200 мкм и наиболее предпочтительно $d_{(0,90)}$ находится в диапазоне 150-175 мкм при определении способом рассеяния лазерного излучения.

В ходе разработки двухслойной таблетки, содержащей в качестве активных ингредиентов розувастатин и эзетимиб, было обнаружено, что в ходе получения происходило раздробление или разрушение слоев таблетки и значительная часть таблеток распадалась на индивидуальные слои в ходе дальнейшей обработки. Также наблюдалась нежелательная вариабельность среднего содержания активных ингредиентов в отдельных слоях, а также отсутствие единообразия содержимого, и эти два параметра не удовлетворяли требованиям, определенным в European Pharmacopoeia. Как показано в примерах, оказалось, что эффективность и надежность способа зависит от соотношения масс между слоем эзетимиба и слоем розувастатина. Тестирование различных соотношений показало, что эта технологическая проблема решалась, если соотношение масс индивидуальных слоев довели до величины в диапазоне от 1:2 до 2:1 (включая предельные значения). Такие таблетки демонстрировали истирание, определяемое с использованием способа в соответствии с European Pharmacopoeia, менее 0,2%.

Другая проблема, которую необходимо было решить в рамках разработки двухслойной таблетки эзетимиба и розувастатина, состояла в достижении достаточной скорости высвобождения эзетимиба из таблетки. Эзетимиб практически нерастворим в воде, что снижает скорость растворения в водной среде, а также, например, в пищеварительном соке. Это может приводить к низкой биологической доступности эзетимиба, т.е. его недостаточной эффективности. Таким образом, разработка состава, обеспечивающего высокую биологическую доступность эзетимиба и высокую скорость высвобождения эзетимиба из таблетки, является в высокой степени желательной для фармацевтической промышленности.

Вещества, способствующие скольжению, такие как стеариновая кислота и ее соли, оказывают отрицательное влияние на скорость высвобождения активных ингредиентов из фармацевтических составов. Вещества, способствующие скольжению, отталкивают воду, снижая скорость растворения активных ингредиентов состава. В справочной литературе указано, что стеариновая кислота или его фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно стеарат магния и стеарат алюминия, могут быть использованы в фармацевтических составах в количестве от 0,2 до 2% по массе. Однако из уровня техники хорошо известно, что обычное содержание стеариновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно стеарата магния, стеарата кальция и/или стеарата алюминия, для фармацевтического технологического процесса составляет приблизительно 1% по массе или выше для таблеток, чтобы их в принципе можно было получить. Если использовать недостаточное количество веществ, способствующих скольжению, можно ожидать технологических проблем в ходе получения таблеток, таких как прилипание материала к пуансону или к форме.

Неожиданно было обнаружено, что достаточное количество стеариновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно стеарата магния, стеарата кальция и/или стеарата алюминия, в слое эзетимиба для получения двухслойных таблеток в соответствии с настоящим изобретением, составляет от 0,15 до 0,5% по массе (включая предельные значения, относительно общей массы слоя эзетимиба). Низкое содержание стеариновой кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно стеарата магния, стеарата кальция и/или стеарата алюминия, является преимущественным для более быстрого растворения и высвобождения эзетимиба из таблетки.

Таким образом, настоящее изобретение, представляющее собой двухслойную таблетку, обеспечивает описанные выше преимущества низкого содержания вещества, способствующего скольжению, которое представляет собой стеариновую кислоту или ее приемлемую соль, предпочтительно стеарат магния, стеарат кальция и/или стеарат алюминия, в слое эзетимиба для высвобождения эзетимиба, и в то же время эти таблетки легко получать, несмотря на низкое содержание вещества, способствующего скольжению.

Целлюлоза и ее производные, особенно микрокристаллическая целлюлоза, также влияют на скорость высвобождения эзетимиба из таблетки. Тестирование многих вариантов (сравнительный пример С предоставлен для иллюстрации) показало, что присутствие целлюлозы и ее производных, особенно микрокристаллической целлюлозы, во внутригранулярной фазе слоя эзетимиба, снижает высвобождение эзетимиба из таблетки. Целлюлоза и ее производные могут использоваться во внегранулярной фазе, но только в концентрации вплоть до 10,5% по массе, включая предельные величины, относительно массы слоя эзетимиба, причем предельный и преимущественный вариант осуществления представляет собой двухслойную таблетку, которая вообще не содержит целлюлозы или производных целлюлозы.

Таким образом, двухслойная пероральная таблетка по изобретению характеризуется тем, что слой эзетимиба содержит фармацевтически приемлемые эксципиенты, отличные от целлюлозы и ее производных. Альтернативно слой эзетимиба может содержать целлюлозу и ее производные, предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу, в концентрации вплоть до 10,5% по массе, включая предельные величины, относительно массы слоя эзетимиба, только во внегранулярной фазе.

Более 85% по массе заявленного содержания эзетимиба высвобождаются из двухслойных таблеток по изобретению в течение 30 мин в испытаниях растворения. В предпочтительном варианте осуществления более 90% по массе заявленного содержания эзетимиба и в особенно предпочтительном варианте осуществления более 95% заявленного содержания эзетимиба высвобождаются в течение 30 мин в испытаниях растворения.

Более 75% по массе заявленного содержимого эзетимиба высвобождается из двухслойных таблеток по изобретению в течение 20 мин в испытании растворения. В предпочтительном варианте осуществления более 80% по массе заявленного содержимого эзетимиба в особенно предпочтительном варианте осуществления более 86% заявленного содержимого эзетимиба высвобождается в течение 20 мин в испытании растворения.

Третий аспект настоящего изобретения представляет собой отсутствие основных эксципиентов в слое розувастатина. Из справочной литературы хорошо известно, что розувастатин и его соли являются нестабильными в кислой среде. Таким образом, для стабилизации фармацевтических составов розувастатина в справочной литературе рекомендуется использовать основные стабилизирующие вещества, такие как карбонат кальция, гидроксид кальция или фосфаты, особенно гидрофосфат кальция, который содержится в коммерческом препарате розувастатина Crestor®.

Однако растворение состава, содержащего основные стабилизирующие эксципиенты, может неестественным образом увеличить нормальное кислое значение pH в желудке, что оказывает неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка. Это воздействие является особенно негативным для пациентов, страдающих заболеваниями желудка и стенки желудка, причем особая предосторожность необходима у пациентов с длительной терапией розувастатином. Присутствие основных веществ в составе также может оказывать негативное воздействие на стабильность и растворение эзетимиба из общего состава эзетимиба и розувастатина.

В ходе разработки и сравнительных испытаний неожиданно было обнаружено, что для двухслойной таблетки по изобретению не было необходимо использовать основные стабилизирующие вещества в слое розувастатина.

В предпочтительном варианте осуществления двухслойная таблетка содержит в слое эзетимиба гранулят эзетимиба с лактозой, натриевой солью кроскармеллозы и/или натриевой солью карбоксиметилкрахмала, лаурилсульфатом натрия и/или лаурилстеаратом натрия, и гидроксипропилметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном с молекулярной массой менее 60000. В предпочтительном варианте осуществления двухслойная таблетка содержит в слое эзетимиба внегранулярную фазу с от 0,15 до 0,5% по массе стеарата магния или стеарата кальция или стеарата алюминия (относительно массы слоя эзетимиба), натриевой солью кроскармеллозы и/или натриевой солью карбоксиметилкрахмала, и необязательно с микрокристаллической целлюлозой в концентрации вплоть до 10,5% по массе (относительно массы слоя эзетимиба).

В предпочтительном варианте осуществления двухслойная таблетка содержит в слое розувастатина: розувастатин, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармеллозы и/или натриевую соль карбоксиметилкрахмала, коллоидный диоксид кремния, и стеарат магния, и/или стеарат кальция, и/или стеарат алюминия.

В особенно предпочтительном варианте осуществления двухслойная таблетка содержит в слое эзетимиба гранулят эзетимиба с лактозой, натриевой солью кроскармеллозы, натриевой солью лаурилсульфата и поливинилпирролидоном с молекулярной массой менее 35000, и внегранулярную фазу, содержащую от 0,15 до 0,5% по массе стеарата магния (относительно массы слоя эзетимиба), натриевую соль кроскармеллозы и необязательно микрокристаллическую целлюлозу в концентрации вплоть до 10,5% по массе (относительно массы слоя эзетимиба).

В особенно предпочтительном варианте осуществления двухслойная таблетка содержит в слое розувастатина: розувастатин, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармеллозы, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

Таблетку в соответствии с настоящим изобретением можно получать с использованием способов, которые хорошо известны специалисту в данной области.

Смесь для таблетирования для получения слоя эзетимиба предпочтительно получают с использованием известных способов грануляции, причем предпочтительной является влажная грануляция. Смесь для таблетирования для получения слоя розувастатина предпочтительно можно получать с использованием сухих способов, причем предпочтительными являются прямое смешение и прямое прессование. Предпочтительным способом получения является комбинирование влажной грануляции для слоя эзетимиба и прямого смешения и прессования для слоя розувастатина. Композиция слоя розувастатина согласно изобретению, которая позволяет использовать прямое смешение и прессование, является в высо-

кой степени преимущественной с точки зрения временных затрат и экономии. Соотношение давления для прессования смесей для таблетирования в двухслойную таблетку предпочтительно составляет от 1:2 до 1:10, причем первая величина касается давления для прессования первого слоя (как правило, слой с большей толщиной) и вторая величина касается давления для прессования второго слоя и всей таблетки.

Время распада двухслойных таблеток в соответствии с изобретением составляет менее 15 мин, предпочтительно менее 8 мин, наиболее предпочтительно менее 5 мин при определении способом в соответствии с European Pharmacopoeia. Прочность двухслойных таблеток по изобретению составляет по меньшей мере 60 Н, предпочтительно более 110 Н и наиболее предпочтительно более 140 Н при измерении способом в соответствии с European Pharmacopoeia.

Таблетку в соответствии с настоящим изобретением можно получать способом получения, включающим следующие стадии:

а) эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль вместе по меньшей мере с одним первым фармацевтически приемлемым эксципиентом гранулируют, предпочтительно с использованием смачивающего вещества,

б) полученные гранулы эзетимиба смешивают по меньшей мере с одним вторым фармацевтически приемлемым эксципиентом,

с) розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль смешивают по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, где фармацевтически приемлемый эксципиент(ы) не является основным,

д) полученную смесь эзетимиба и розувастатина для таблетирования прессуют в двухслойные таблетки,

е) на полученные двухслойные таблетки необязательно наносят покрытие.

Предпочтительный вариант осуществления включает способ получения, где смесь эзетимиба по меньшей мере с одним первым фармацевтически приемлемым эксципиентом на стадии а) смачивают с использованием воды и полученную смесь перерабатывают в гранулы посредством жидкостной грануляции. По меньшей мере один первый фармацевтически приемлемый эксципиент на стадии а) выбран из группы, включающей наполнитель, связующее вещество, дезинтегрирующее вещество, поверхностно-активное вещество или любые их комбинации, как описано выше.

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один второй эксципиент на стадии б) представляет собой вещество, способствующее скольжению, выбранное из группы, состоящей из стеариновой кислоты или ее приемлемых солей, которое используется в слое эзетимиба в концентрации от 0,15 до 0,5% по массе относительно общей массы этого слоя, и необязательно дополнительные эксципиенты, такие как наполнитель, связующее вещество, дезинтегрирующее вещество или комбинация этих веществ, как описано выше.

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один второй эксципиент на стадии б) может включать микрокристаллическую целлюлозу в концентрации вплоть до 10,5% по массе (относительно массы слоя эзетимиба).

В качестве фармацевтически приемлемых эксципиентов слой розувастатина может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый не являющийся основным эксципиент, как определено для описанного выше "слоя розувастатина". Первый фармацевтически приемлемый эксципиент и второй фармацевтически приемлемый эксципиент являются такими, как определено для описанного выше "слоя эзетимиба".

Индивидуальные предпочтительные аспекты изобретения представляют собой следующие варианты осуществления.

1. Двухслойная таблетка, содержащая в качестве активных ингредиентов розувастатин или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, и эзетимиб или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, где каждый слой таблетки содержит только одно из этих активных веществ и соотношение масс индивидуальных слоев составляет от 1:2 до 2:1 (включая предельные значения).

2. Двухслойная таблетка, содержащая в качестве активных ингредиентов розувастатин или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, и эзетимиб или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, где слой эзетимиба содержит от 0,15 до 0,5% по массе вещества, способствующего скольжению, которое представляет собой стеариновую кислоту или ее приемлемые соли.

3. Двухслойная таблетка, содержащая в качестве активных ингредиентов розувастатин или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, и эзетимиб или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, где слой эзетимиба по существу свободен от целлюлозы и ее производных, или где слой эзетимиба содержит целлюлозу и ее производные только во внегранулярной фазе (предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу) в концентрации вплоть до 10,5% по массе, включая предельное значение, относительно массы слоя эзетимиба.

4. Двухслойная таблетка, содержащая в качестве активных ингредиентов розувастатин или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, и эзетимиб или его фарма-

тения 1-11.

13. Способ получения двухслойной таблетки согласно любому из вариантов осуществления изобретения 1-12, где слой эзетимиба получают посредством влажной грануляции с водой в качестве смачивающего вещества и слой розувастатина получают путем прямого смешения и прямого прессования, причем соотношение давлений прессования находится в диапазоне соотношений от 1:2 до 1:10.

Эти варианты осуществления обеспечивают неожиданный эффект стабильности композиции и улучшения скорости высвобождения и биологической доступности активных веществ из композиции, решая проблемы, касающиеся неравного содержания индивидуальных активных веществ в слоях таблеток и нежелательного истирания таблеток в ходе изготовления.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Профиль растворения для высвобождения эзетимиба из двухслойной таблетки по изобретению (пример 13) по сравнению с таблеткой согласно сравнительному примеру А.

Фиг. 2. Профиль растворения для высвобождения эзетимиба из двухслойной таблетки по изобретению (пример 13) по сравнению с таблеткой согласно сравнительному примеру С.

Примеры

Примеры вариантов осуществления ниже приведены только для иллюстрации и пояснения изобретения, и они ни в коем случае не предназначены для ограничения объема защиты, который ограничивается только формулировкой патентной формулы изобретения. Возможны любые другие модификации композиции или способов получения, если они осуществляются с сохранением стабильности композиции и профиля растворения обоих активных веществ.

Примеры стабильного состава слоя эзетимиба

Во всех из примеров 1-6 таблетлируемую смесь для слоя эзетимиба получали влажной грануляцией с водой в качестве смачивающего вещества грануляции.

Пример 1.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Гранулят		
Эзетимиб	активный ингредиент	10,0
Моногидрат лактозы	Наполнитель	141,0
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Лаурилсульфат натрия	поверхностно- активное вещество	4,0
Повидон 25	связующее вещество	8,0
Внегранулярная фаза		
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	20,0
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	4,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	1,0
Слой-итого:		200,0

Пример 2.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Гранулят		
Эзетимиб	активный ингредиент	10,0
Моногидрат лактозы	наполнитель	137,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	разрыхлитель	14,0
Стеарилсульфат натрия	поверхностно- активное вещество	4,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E5)	связующее вещество	8,0
Внегранулярная фаза		
Микрористаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	20,4
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	разрыхлитель	6,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	0,6
Слой-итого:		200,0

Пример 3.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Гранулят		
Эзетимиб	активный ингредиент	10,0
Маннит	наполнитель	141,0
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0

Лаурилсульфат натрия	поверхностно-активное вещество	4,0
Повидон 25	связующее вещество	8,0
Внегранулярная фаза		
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	20,7
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	4,0
Стеарат кальция	вещество, способствующее скольжению	0,3
Слой-итого:		200,0

Пример 4.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Гранулят		
Эзетимиб	активный ингредиент	10,0
Моногидрат лактозы	наполнитель	161,4
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Лаурилсульфат натрия	поверхностно-активное вещество	4,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E5)	связующее вещество	8,0
Внегранулярная фаза		
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	-
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	4,0
Стеарат алюминия	вещество, способствующее скольжению	0,6
Слой-итого:		200,0

Пример 5

Название вещества	функция	Композиция (мг/таблетка)
Гранулят		
Эзетимиб	активный ингредиент	10,0
Маннит	наполнитель	141,0
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Лаурилсульфат натрия	поверхностно- активное вещество	4,0
Повидон 25	связующее вещество	8,0
Внегранулярная фаза		
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	20,0
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	4,0
Стеариновая кислота	вещество, способствующее скольжению	1,0
Слой-итого:		200,0

Пример 6.

Название вещества	функция	Композиция (мг/таблетка)
Гранулят		
Эзетимиб	активный ингредиент	10,0

Моногидрат лактозы	наполнитель	161,0
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Лаурилсульфат натрия	поверхностно- активное вещество	4,0
Повидон 25	связующее вещество	8,0
Внегранулярная фаза		
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	-
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	4,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	1,0
Слой-итого:		200,0

Примеры стабильного состава для слоя розувастатина

Во всех из примеров 7-12 таблетруемую смесь для слоя розувастатина получали путем прямого смешения.

Пример 7.

Название вещества	функция	Композиция (мг/таблетка)
Слой розувастатина		
Кальциевая соль розувастатина	активный ингредиент	41,6
Моногидрат лактозы	наполнитель, связующее вещество	244,0
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	94,0
Коллоидный диоксид кремния	вещество, способствующее	2,4
	скольжению	
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	6,0
Слой-итого:		400,0

Пример 8.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Слой розувастатина		
Кальциевая соль розувастатина	активный ингредиент	41,6
Моногидрат лактозы	наполнитель, связующее вещество	244,0
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	94,0
Тальк/ порошок тальк	вещество, способствующее скольжению	2,4
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	6,0
Слой-итого:		400,0

Пример 9.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Слой розувастатина		
Кальциевая соль розувастатина	активный ингредиент	41,6
Маннит	наполнитель, связующее вещество	244,0
24Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	94,0
Коллоидный диоксид кремния	вещество, способствующее скольжению	2,4
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Стеарат алюминия	вещество, способствующее скольжению	6,0
Слой-итого:		400,0

Пример 10.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Слой розувастатина		
Кальциевая соль розувастатина	активный ингредиент	41,6
Маннит	наполнитель, связующее вещество	240,0
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	94,0
Коллоидный диоксид кремния	вещество, способствующее скольжению	2,4
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	разрыхлитель	16,0
Стеарат кальция	вещество, способствующее скольжению	6,0
Слой-итого:		400,0

Пример 11.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Слой розувастатина		
Кальциевая соль розувастатина	активный ингредиент	20,8
Моногидрат лактозы	наполнитель, связующее вещество	122,0
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	47,0
Коллоидный диоксид кремния	вещество, способствующее скольжению	1,2
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	6,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	3,0
Слой-итого:		200,0

Пример 12.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Слой розувастатина		
Кальциевая соль розувастатина	активный ингредиент	10,4
Моногидрат лактозы	наполнитель, связующее вещество	61,0
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	23,5
Коллоидный диоксид кремния	вещество, способствующее скольжению	0,6
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	3,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	1,5
Слой-итого:		100,0

Стабильный состав двухслойной таблетки, содержащей слой эзетимиба и слой розувастатина

Примеры 13-15.

Название вещества	Композиция (мг/таблетка)		
	Пример 13	Пример 14	Пример 15
Слой эзетимиба	<i>согласно примеру 1</i>	<i>согласно примеру 1</i>	<i>согласно примеру 1</i>
Слой розувастатина	<i>согласно примеру 7</i>	<i>согласно примеру 11</i>	<i>согласно примеру 12</i>
Сердцевина таблетки-итого:	600,0	400,0	300,0
Слой покрытия			
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,45	6,97	5,23
Полиэтиленгликоль 6000	1,50	1	0,75
Диоксид титана	1,20	0,8	0,6
Тальк	1,80	1,2	0,9
Красный оксид железа	0,05	-	-
Желтый железистый оксидный пигмент	-	0,03	-
Таблетка-итого:	615,0	410,0	307,48

Истираемость, определенная с использованием способа в соответствии с European Pharmacopoeia, составляла менее 0,2% для примеров 13-15.

В ходе теста растворения более 90% по массе заявленного количества эзетимиба высвобождалось из таблетки после 30 мин.

Испытание	Пример 13	Пример 14	Пример 15
Время распада	3 мин	4 мин	3 мин

двухслойной таблетки			
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	98,3%	94,7	97,6%
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	96,5%	90,7%	94,3
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	97,6%	99,6%	99,6%
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	95,6%	98,3%	95,7%
Испытание	Пример 13	Пример 14	Пример 15
Содержание эзетимиба после изготовления, среднее значение для 10 таблеток (минимальная и максимальная измеренная величина)	10,2 мг (9,9-10,3 мг)	10,1 мг (10,0-10,2 мг)	10,2 мг (9,9-10,2 мг)
Содержание розувастатина после изготовления, среднее значение для 10 таблеток (минимальная и максимальная измеренная величина)	40,2 мг (39,3-40,4 мг)	20,1 мг (19,8-20,2 мг)	10,2 мг (9,8-10,3 мг)
таблеток (минимальная и максимальная измеренная величина)			

Примеры 16-18.

Название вещества	Композиция (мг/таблетка)		
	Пример 16	Пример 17	Пример 18
Слой эзетимиба	согласно примеру 2	согласно примеру 4	согласно примеру 5
Слой розувастатина	согласно примеру 8	согласно примеру 11	согласно примеру 12
Сердцевина таблетки-итого:	600,0	400,0	300,0
Слой покрытия			
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,45	6,97	5,23
Полиэтиленгликоль 6000	1,50	1	0,75
Диоксид титана	1,20	0,8	0,6
Тальк	1,80	1,2	0,9
Красный оксид железа	0,05	-	-
Желтый железистый пигмент	-	0,03	-
Таблетка-итого:	615,0	410,0	307,48

Истираемость, определенная с использованием способа в соответствии с European Pharmacopoeia, составляла менее 0,2% для примеров 16-18.

Испытание	Пример 16	Пример 17	Пример 18
Время распада двухслойной таблетки	3 мин	3 мин	4 мин
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	96,2%	93,4	97,1%
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	86,5%	85,3%	93,2%
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	97,1%	97,1%	97,5%
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	96,3%	93,1%	96,7%

Примеры 19-21.

Название вещества	Композиция (мг/таблетка)		
	Пример 19	Пример 20	Пример 21
Слой эзетимиба	<i>согласно примеру 1</i>	<i>согласно примеру 3</i>	<i>согласно примеру 6</i>
Слой розувастатина	<i>согласно примеру 9</i>	<i>согласно примеру 11</i>	<i>согласно примеру 12</i>
Сердцевина таблетки-итого:	600,0	400,0	300,0
Слой покрытия			
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,45	6,97	5,23
Полиэтиленгликоль 6000	1,50	1	0,75
Диоксид титана	1,20	0,8	0,6
Тальк	1,80	1,2	0,9
Красный оксид железа	0,05	-	-
Желтый железокисный пигмент	-	0,03	-
Таблетка-итого:	615,0	410,0	307,48

Истираемость, определенная с использованием способа в соответствии с European Pharmacopoeia, составляла менее 0,2% для примеров 19-21.

Испытание	Пример 19	Пример 20	Пример 21
Время распада	5 мин	3 мин	4 мин

двухслойной таблетки			
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	96,2%	98,2%	97,4%
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	86,5%	95,8%	90,9%
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	97,1%	97,4%	98,2%
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	96,3%	94,7%	96,4%

Сравнительные примеры

Во всех из сравнительных примеров А-D таблетруемую смесь для слоя эзетимиба получали аналогично тому, как и в примерах 1-6, т.е. посредством влажной грануляции с водой в качестве смачивающего вещества грануляции, и таблетруемую смесь для слоя розувастатина получали аналогично тому, как в примерах 7-12, т.е. посредством прямого смешения. После прессование на двухслойные таблетки наносили покрытие аналогично тому, как в примере 13.

Сравнительный пример А: содержание стеарата магния 1% по массе и 1,5% по массе.

Название вещества	Композиция А1 (мг/таблетка)	Композиция А2 (мг/таблетка)
Гранулят эзетимиба:		
Эзетимиб	10,0	10,0
Моногидрат лактозы	140,0	139,0
Натриевая соль кроскармеллозы	12,0	12,0
Лаурилсульфат натрия	4,0	4,0
Повидон 25	8,0	8,0
Внегранулярная фаза:		
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0	20,0
Натриевая соль кроскармеллозы	4,0	4,0
Стеарат магния	2,0	3,0
Слой эзетимиба-итого:	200,0	200,0
Слой розувастатина:		
Кальциевая соль розувастатина	41,6	41,6
Моногидрат лактозы	244,0	244,0
Микрокристаллическая целлюлоза	94,0	94,0
Коллоидный диоксид кремния	2,4	2,4
Натриевая соль кроскармеллозы	12,0	12,0
Стеарат магния	6,0	6,0
Слой розувастатина- итого:	400,0	400,0
Таблетка-итого:	600,0	600,0
Испытание	Сравнительный пример А1	Сравнительный пример А2
Время распада двухслойной	4 мин	5 мин

таблетки		
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	84,7%	81,1%
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	79,1%	77,3%
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	97,1%	97,4%
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	96,3%	94,7%

Профили растворения таблетки А2 и таблетки в соответствии с примером 13 представлены на фиг. 1.
Сравнительный пример В: соотношение слоев 1:3 и 3:1.

Название вещества	Композиция В1 (мг/таблетка)	Композиция В2 (мг/таблетка)
Гранулят эзетимиба:		
Эзетимиб	10,0	10,0
Моногидрат лактозы	90,5	224,8
Натриевая соль	8,0	16,0

кроскармеллозы		
Лаурилсульфат натрия	2,7	5,3
Повидон 25	5,3	10,6
Внегранулярная фаза:		
Микрокристаллическая целлюлоза	13,3	26,6
Натриевая соль кроскармеллозы	2,7	5,3
Стеарат магния	0,6	1,3
Слой эзетимиба-итого:	133,1	299,9
Слой розувастатина:		
Кальциевая соль розувастатина	41,6	10,4
Моногидрат лактозы	244,0	61,0
Микрокристаллическая целлюлоза	94,0	23,5
Коллоидный диоксид кремния	2,4	0,6
Натриевая соль кроскармеллозы	12,0	3,0
Стеарат магния	6,0	1,5
Слой розувастатина- итого:	400,0	100,0
Таблетка-итого:	533,1	399,9

Истираемость, определенная с использованием способа в соответствии с European Pharmacopoeia, составляла 4% для композиции В1 и 6% для композиции В2.

Испытание	Сравнительный пример В1	Сравнительный пример В2
Содержание эзетимиба после изготовления (среднее значение для 10 таблеток, минимальная и максимальная измеренная величина)	10,2 мг (9,3-10,6 мг)	10,1 мг (9,1-10,7 мг)
Содержание розувастатина после изготовления (среднее значение для 10 таблеток, минимальная и максимальная измеренная величина)	39,9 мг (37,6-42,4 мг)	40,2 мг (38,0-42,7 мг)

Сравнительный пример С: микрокристаллическая целлюлоза во внутригранулярной фазе слоя эзетимиба.

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Гранулят		
Эзетимиб	активный ингредиент	10,0
Моногидрат лактозы	наполнитель	131,0
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	10,0
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Лаурилсульфат натрия	поверхностно- активное вещество	4,0
Повидон 25	связующее вещество	8,0
Внегранулярная фаза		
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	20,0
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	4,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	1,0
Слой-итого:		200,0

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
Слой розувастатина		
Кальциевая соль розувастатина	активный ингредиент	41,6
Моногидрат лактозы	наполнитель, связующее вещество	244,0
Микрокристаллическая целлюлоза	наполнитель, связующее вещество	94,0
Коллоидный диоксид кремния	вещество, способствующее скольжению	2,4
Натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель	12,0
Стеарат магния	вещество, способствующее скольжению	6,0
Слой-итого:		400,0
Испытание	Сравнительный пример С	
Время распада двухслойной таблетки	7 мин	
Высвобождение эзетимиба после 30 мин	82,6%	

Название вещества	Функция	Композиция (мг/таблетка)
(% по массе, среднее значение для 10 таблеток)		
Высвобождение эзетимиба после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	77,3%	
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, среднее значение для 10 таблеток)	98,2%	
Высвобождение розувастатина после 30 мин (% по массе, минимальная измеренная величина для 10 таблеток)	96,4	

Профиль растворения для высвобождения эзетимиба количественно определяли и сравнивали с профилем растворения таблетки в соответствии с примером 13 и 21. Профили растворения таблетки в соответствии со сравнительным примером С и таблетки в соответствии с примером 13 и 21 представлены на фиг. 2.

Сравнительный пример D: стабилизация слоя розувастатина гидрофосфатом кальция.

Название вещества	Композиция (мг/таблетка)
Гранулят эзетимиба:	
Эзетимиб	10,0

Моногидрат лактозы	141,0
Натриевая соль кроскармеллозы	12,0
Лаурилсульфат натрия	4,0
Повидон 25	8,0
Внегранулярная фаза:	
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0
Натриевая соль кроскармеллозы	4,0
Стеарат магния	1,0
Слой эзетимиба-итого:	200,0
Слой розувастатина:	
Кальциевая соль розувастатина	41,6
Моногидрат лактозы	224,0
Гидрофосфат кальция	20
Микрокристаллическая целлюлоза	94,0
Коллоидный диоксид кремния	2,4
Натриевая соль кроскармеллозы	12,0
Стеарат магния	6,0
Слой розувастатина-итого:	400,0
Слой покрытия:	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,45
Полиэтиленгликоль 6000	1,50
Диоксид титана	1,20
Тальк	1,80
Красный оксид железа	0,05
Желтый железистый пигмент	-
Таблетка-итого:	615,0

Двухслойные таблетки согласно сравнительному примеру D, стабилизированные гидрофосфатом кальция, и двухслойные таблетки согласно примеру 13 подвергали испытанию стабильности в условиях 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев. Результаты показывают, что двухслойная таблетка в соответствии с изобретением является настолько же стабильной, как и двухслойная таблетка, стабилизированная гидрофосфатом кальция.

Испытание	Сравнительный пример 2	Пример 13
Общее содержание примесей эзетимиба (среднее значение для 10 таблеток, минимальная и максимальная измеренная величина)	0,06% (<0,05-0,06%)	<0,05% (<0,05-0,06%)
Общее содержание примесей розувастатина (среднее значение для 10 таблеток, минимальная и максимальная измеренная величина)	0,28% 0,20-0,32	0,31 (0,24-0,37%)

Использованные способы

Если нет иных указаний, использовали способы в соответствии с Ph. Eur (European Pharmacopoeia).

Вариабельность содержания активных ингредиентов, единообразие содержимого, истираемость, время распада, дозировка в соответствии с Ph. Eur (European Pharmacopoeia).

Определение растворения

Устройство с мешалками в соответствии с Ph. Eur. (European Pharmacopoeia) 900 мл фосфатного буфера, имеющего pH 7,0±0,05, с 0,5% лаурилсульфатом натрия, 75 об/мин.

ВЭЖХ-хроматография с УФ- или PDA-детектором колонки, колонкой Kinetex 2,6 µ, C18, 30×4,60 мм или ее эквивалентом, подвижной фазой из смеси 0,1% фосфорная кислота:метанол (42:58 об./об.), растворитель ацетонитрил:вода (60:40, об./об.), детекция при 242 нм.

Стабильность, испытание стабильности: хранение в условиях 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев. Способ градиентного элюирования при ВЭЖХ-хроматографии с УФ(PDA)-детектором, колонкой Gemini C6-Phenyl, 3 мкм, 150×4,6 мм или ее эквивалентом, подвижной фазой из 1,0 мл фосфорной кислоты на 1000 мл воды (компонент А) и метанола (компонент В) в соответствии с программой градиента, указанной в таблице ниже, детекция при 245 нм.

Время (мин)	Компонент А (% об./об.)	Компонент В (% об./об.)
0	45	55
11,0	40	60
14,0	25	75
19,0	25	75
19,5	45	55
23,0	45	55

Единообразие, вариабельность содержимого

ВЭЖХ-хроматография с термостатом колонки и УФ-детектором, колонкой Gemini C6-Phenyl, 3 мкм, 150×4,6 мм (Phenomenex) или ее эквивалентом, подвижной фазой из смеси 0,085% фосфорная кислота:метанол (35:65, об./об.), детекция при 245 нм.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Двухслойная пероральная таблетка, содержащая розувастатин или его фармацевтически приемлемые соли, и эзетимиб или его фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемые эксципиенты, отличающаяся тем, что она состоит из одного слоя эзетимиба и одного слоя розувастатина, где указанный слой эзетимиба состоит из гранулята и внегранулярной фазы, причем указанная внегранулярная фаза содержит в качестве вещества, способствующего скольжению, стеариновую кислоту или ее приемлемые соли в концентрации от 0,15 до 0,5% по массе, включая предельные величины, относительно массы слоя эзетимиба, и по меньшей мере один дополнительный фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из группы, включающей наполнитель, связующее вещество и разрыхлитель, где соотношение масс слоя эзетимиба и слоя розувастатина находится в диапазоне от 1:2 до 2:1, включая предельные значения, и гранулят слоя эзетимиба свободен от микрокристаллической целлюлозы.

2. Двухслойная пероральная таблетка по п.1, отличающаяся тем, что указанное вещество, способствующее скольжению, представляет собой стеарат магния, стеарат кальция и/или стеарат алюминия.

3. Двухслойная пероральная таблетка по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что гранулят слоя эзетимиба содержит эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из группы, включающей наполнитель, связующее вещество, разрыхлитель и поверхностно-активное вещество.

4. Двухслойная пероральная таблетка по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что внегранулярная фаза слоя эзетимиба содержит микрокристаллическую целлюлозу в концентрации вплоть до 10,5% по массе, включая предельное значение, относительно массы слоя эзетимиба.

5. Двухслойная пероральная таблетка по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что слой эзетимиба содержит

наполнитель или комбинацию наполнителей, выбранных из группы, включающей лактозу, глюкозу, карбонат кальция, фосфат кальция, крахмал и сахарные спирты, предпочтительно маннит и/или лактозу, в частности, выбранных из группы из маннита и/или лактозы, особенно моногидрата лактозы; и/или

связующее вещество или комбинацию связующих веществ, выбранных из группы, включающей растворимые в воде полимеры, предпочтительно поливинилпирролидон, особенно поливинилпирролидон со средней молекулярной массой вплоть до 1500000, предпочтительно вплоть до 60000; растворимые в воде производные целлюлозы, предпочтительно метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, в частности, выбранных из группы, включающей поливинилпирролидоны, особенно поливинилпирролидон со средней молекулярной массой вплоть до 60000, и/или гидроксипропилметилцеллюлозу; и/или

разрыхлитель или комбинацию разрыхлителей, выбранных из группы, включающей натриевую соль кроскармеллозы, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, кросповидон и альгинаты, предпочтительно натриевую соль кроскармеллозы; и/или

поверхностно-активное вещество или комбинацию поверхностно-активных веществ, выбранных из группы, включающей блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; алкилсульфаты, предпочтительно лаурилсульфат натрия, стеарилсульфат натрия и диоктилсульфосукцинат натрия; алкиларилсульфонаты, предпочтительно додецилбензолсульфонат натрия; полиэтиленгликоли и полисорбаты, предпочтительно выбранных из группы, включающей алкилсульфаты, предпочтительно лаурилсульфат натрия или стеарилсульфат натрия, особенно лаурилсульфат натрия.

6. Двухслойная пероральная таблетка по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что слой розувастатина состоит из розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента, где указанный фармацевтически приемлемый эксципиент(ы) не является основным, причем по меньшей мере один фармацевтически приемлемый, не являющийся основным эксципиент в слое розувастатина, в частности, выбран из группы, включающей

наполнитель или комбинацию наполнителей, выбранных из группы, включающей лактозу или ее моногидрат, глюкозу, целлюлозу и ее производные, крахмал и сахарные спирты, предпочтительно из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и/или маннит,

связующее вещество или комбинацию связующих веществ, выбранных из группы, включающей поливинилпирролидон; микрокристаллическую целлюлозу, растворимые в воде производные целлюлозы, предпочтительно метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу; и сахарные спирты, предпочтительно маннит и сорбит, в частности, выбранных из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и/или маннит,

разрыхлитель или комбинацию разрыхлителей, выбранных из группы, включающей натриевую соль кроскармеллозы, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, кросповидон и альгинаты, предпочтительно натриевую соль кроскармеллозы и/или натриевую соль карбоксиметилкрахмала,

вещество, способствующее скольжению, или комбинацию веществ, способствующих скольжению, выбранных из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал, тальк, полиэтиленоксид, стеарилфумарат натрия и стеариновую кислоту или ее приемлемые соли, предпочтительно стеарат кальция, стеарат алюминия и стеарат магния, в частности, выбранных из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, тальк и стеариновую кислоту или ее приемлемые соли, предпочтительно стеарат кальция, стеарат алюминия и стеарат магния;

и любую их комбинацию.

7. Двухслойная пероральная таблетка по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит 10 мг эзетимиба или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и 5-45 мг розувастатина или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ получения двухслойной пероральной таблетки, содержащей розувастатин или его фармацевтически приемлемые соли, и эзетимиб или его фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемые эксципиенты и состоящей из одного слоя эзетимиба и одного слоя розувастатина, отличающийся тем, что он включает стадии с а) по d):

а) эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль вместе по меньшей мере с одним первым фармацевтически приемлемым эксципиентом, который отличается от микрокристаллической целлюлозы, гранулируют с использованием воды в качестве смачивающего вещества,

б) полученные гранулы эзетимиба смешивают по меньшей мере с одним вторым фармацевтически приемлемым эксципиентом, по меньшей мере один второй фармацевтически приемлемый эксципиент, представляющий собой вещество, способствующее скольжению, которое представляет собой стеариновую кислоту или ее приемлемые соли, в концентрации от 0,15 до 0,5% по массе, включая предельные величины, относительно массы слоя эзетимиба, и по меньшей мере один другой фармацевтически приемлемый наполнитель, выбранный из группы, включающей наполнитель, связующее вещество и разрыхлитель,

с) розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль смешивают по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, причем указанный эксципиент(ы) не является основным,

д) полученную таблетлируемую смесь для эзетимиба и розувастатина прессуют в двухслойные таблетки с соотношением масс слоя эзетимиба и слоя розувастатина в диапазоне от 1:2 до 2:1.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что он дополнительно включает стадию е) нанесения покрытия на полученные двухслойные таблетки.

10. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что по меньшей мере один первый фармацевтически приемлемый эксципиент на стадии а) выбран из группы, включающей наполнитель, связующее вещество, разрыхлитель, поверхностно-активное вещество или любые их комбинации.

11. Способ по любому из пп.8-10, отличающийся тем, что смесь эзетимиба по меньшей мере с одним первым фармацевтически приемлемым эксципиентом на стадии а) смачивают с использованием воды и полученную смесь перерабатывают в гранулят посредством жидкостной грануляции.

12. Способ по любому из пп.8-11, отличающийся тем, что по меньшей мере один второй фармацевтически приемлемый эксципиент на стадии б) во внегранулярной фазе представляет собой стеарат магния, стеарат кальция или стеарат алюминия.

13. Способ по любому из пп.8-12, отличающийся тем, что вторые фармацевтически приемлемые эксципиенты на стадии б) во внегранулярной фазе включают микрокристаллическую целлюлозу, содержащиеся в общей концентрации вплоть до 10,5% по массе, включая предельное значение, относительно массы слоя эзетимиба; или вторые фармацевтически приемлемые эксципиенты свободны от микрокристаллической целлюлозы.

14. Способ по любому из пп.8-13, отличающийся тем, что по меньшей мере один фармацевтически приемлемый, не являющийся основным эксципиент на стадии с) выбран из группы, включающей

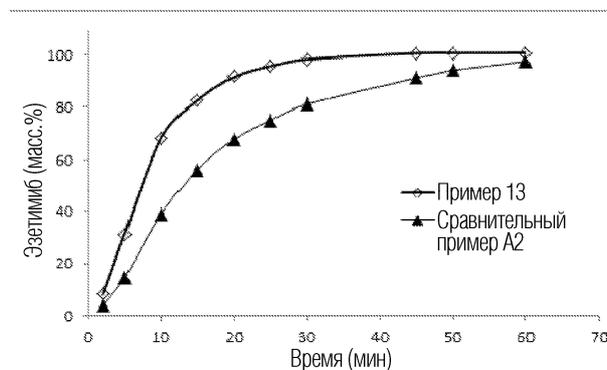
наполнитель или комбинацию наполнителей, в частности, выбранных из группы, включающей лактозу или ее моногидрат, глюкозу, целлюлозу и ее производные, крахмал и сахарные спирты, предпочтительно из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и/или маннит,

связующее вещество или комбинацию связующих веществ, выбранных из группы, включающей поливинилпирролидон, микрокристаллическую целлюлозу, растворимые в воде производные целлюлозы, предпочтительно метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу; и сахарные спирты, предпочтительно маннит и сорбит,

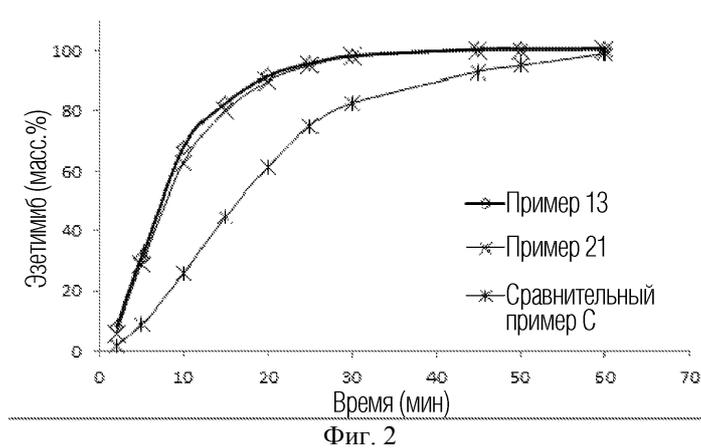
разрыхлитель или комбинацию разрыхлителей, выбранных из группы, включающей натриевую соль кроскармеллозы, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, кросповидон и альгинаты, предпочтительно натриевую соль кроскармеллозы и/или натриевую соль карбоксиметилкрахмала, и

вещество, способствующее скольжению, или комбинацию веществ, способствующих скольжению, в частности, выбранные из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал, тальк, полиэтиленоксид, стеарилфумарат натрия и стеариновую кислоту или ее приемлемые соли, предпочтительно стеарат кальция, стеарат алюминия или стеарат магния;

или любую их комбинацию.



Фиг. 1



Фиг. 2

