



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340496

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

Patentstyret

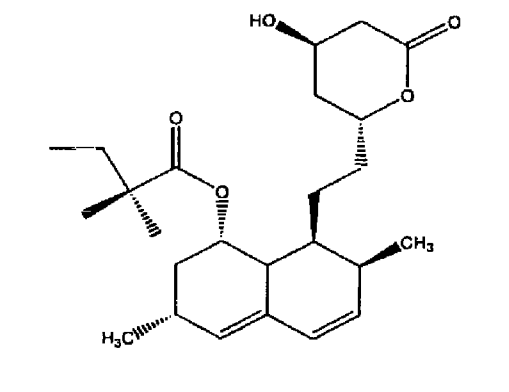
(21)	Søknadsnr	20080627	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.06.30 PCT/EP2006/006369
(22)	Inng.dag	2008.02.04	(85)	Videreføringsdag	2008.02.04
(24)	Løpedag	2006.06.30	(30)	Prioritet	2005.07.06, EP, 05014680
(41)	Alm.tilgj	2008.04.02			
(45)	Meddelt	2017.05.02			
(73)	Innehaver	KRKA dd Novo Mesto, Smarjeska cesta 6, SI-8501 NOVO MESTO, Slovenia			
(72)	Oppfinner	Renata Lakse, Zbure 22/a, SI-8220 SMARJESKE TOPLICE, Slovenia			
		Rebeka Toporisic, Slomskova 9, SI-8250 BREZICE, Slovenia			
		Joze Kastelic, Velike Lese 24, SI-1301 KRKA, Slovenia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Farmasøytisk sammensetning omfattende simvastatin og ezetimib, og anvendelse for fremstilling av medikament			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2004010993 A1 US 5846966 A			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse vedrører feltet farmasøytisk teknologi, og spesielt ny doseringsform av medikamenter som inneholder simvastatin og ezetimib, eller farmasøytiske akseptable salter derav. De farmasøytiske sammensetningene er kjennetegnet ved at kontakten mellom sammensetningene og oksygen er vesentlig redusert, så som ved belegging av sammensetningen, tilveiebringelse av et medikament som er nyttig for behandling og forebygging av aterosklerose og beslektede tilstander, i et miljø som har en forholdsvis vesentlig redusert oksygen- eller fuktighetsinnhold.

Foreliggende oppfinnelse vedrører feltet farmasøytisk teknologi og spesielt nye doseringsformer av medikamenter som inneholder simvastatin og ezetimib, eller farmasøytisk akseptable salter derav som aktive bestanddeler. De farmasøytiske sammensetningene er kjennetegnet ved at ingen antioksidanter anvendes deri og/eller at sammensetningens kontakt med oksygen er vesentlig redusert, så som ved belegging av sammensetningen eller tilveiebringelse av medikamentet i et miljø som har et vesentlig redusert oksygen- eller fuktighetsinnhold.

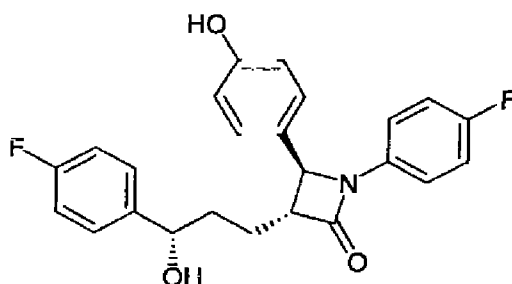
Høye blod eller plasmakolesterolnivåer eller hyperkolesterolemi representerer et vanlig innledende sykdomsmønster i velstående land på den vestlige halvkule. Kolesterol kan forårsake en "hardning av arteriene" slik at arteriene blir trange og blodstrømmen til hjerte reduseres eller blokkeres sågar med den følge at forsyningen av oksygen til organene begrenses. Hyperkolesterolemi er implisert i aterosklerose, hjerteanfall og slag og er en av flere tilstander som kan føre til koronar arteriesykdom, noe som er den fremste dødsårsaken i USA, idet den medfører ca 600.000 dødsfall pr år. Risikogruppen omfatter overvekt, røkere, de som har et dårlig kosthold (f. eks. rikt på mettet fett), de som har utilstrekkelig trening og som lider av stress. For slike risikoindivider, så vel som de som testes til å ha for høye plasmakolesterolnivåer, er en rekke behandlinger foreslått, f. eks. endringer av diett og vaner, mer trening, osv. Imidlertid er slike behandlinger ikke alltid lette å sette i kraft og det eksisterer derfor også medisinske behandlinger som har vært effektive for reduksjon av plasmakolesterolnivåer.

Vanlige anvendte forbindelser for behandlingen eller forebyggelsen av høye kolesterolnivåer hos individer er statinene, så som fluvastatin, simvastatin og lovastatin. Blant gruppene av statiner viste spesielt simvastatin gode resultater ved behandlingen av tilstander kjennetegnet ved høye kolesterolnivåer. Nevnte forbindelser har følgende strukturformel (I):



mens fremgangsmåter for dens fremstilling er beskrevet f. eks. i EP 0 033 538 og EP 0 299 656. Simvastatin utøver en kolesterolreduserende effekt ved inhibering av omdanningen av 3-hydroksy-3-metylglutarylkoenzym A (HMG-CoA) til mevalonat, et tidlig trinn i biosynteseveien for kolesterol. I tillegg reduseres simvastatin mengden av
 5 meget lav densitets lipoproteinet (VLDL) og triglyseridet (TG) og øker høydensitets lipoproteinkolesterol (HDL-C) og er følgelig i stand til å motvirke sykdommer som aterosklerose. Simvastatin markedsføres verden over og selges under handelsnavnet ZOCOR®, ZOCOR® tabletter inneholder simvastatin, vannfri laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose (bærere), pregelatinisert maisstivelse (sprengmiddel),
 10 magnesiumstearat (smøremiddel), butylert hydroksyanisol (BHA), sitronsyremonohydrat og askorbinsyre (antioksidanter).

Også andre forbindelser som har en annen virkningsmodus med hensyn til en reduksjon av blodkolesterolnivåer er foreslått for anvendelse. Ezetimib, som er beskrevet i EP 0
 15 720 599 og identifisert ved strukturformelen (II):



er en slik forbindelse. Mekanismen for absorpsjon og resorpsjonsinhibering av kolesterol av ezetimib omfatter forøket utskillelse av kolesterol og dets intestinalt genererte metabolitter i avføringen. Denne effekten resulterer i nedsatte kroppskolesterolnivåer,
 20 for øket kolesterolsyntese og redusert triglyseridsyntese. Den forøkede kolesterolsyntesen tilveiebringer innledningsvis opprettholdelse av kolesterolnivåer i kretsløpet, nivåer som gradvis avtar ettersom inhiberingen av kolesterolabsorpsjonen og resorpsjonen fortsetter. Den samlede effekten av legemiddelvirking er nedsettingen av kolesterolnivåer i kretsløpet og vev i legemet. I USA markedsføres den under
 25 handelsnavnet ZETIA®. Polymorfe former av dette ezetimibet er for eksempel beskrevet i WO 2005/009955.

For å tilveiebringe bedre medisinerer har fagfolk vurdert kombinasjonsprodukter, så som for eksempel en kombinasjon av ezetimib og simvastatin, som markedsføres for
 30 eksempel i USA under handelsnavnet VYTORIN®. De kommersielt tilgjengelige VYTORIN® tablettene inneholder ezetimib, simvastatin, laktosemonohydrat,

mikrokrystallinsk cellulose (bærere), hydroksypropylmetylcellulose (bindemiddel), krosskarmelosenatrium (sprengmiddel), magnesiumstearat (smøremiddel), butylert hydroksyanisol (BHA), sitronsyremonohydrat og propylgallat (antioksidanter). På det nåværende tidspunkt er kombinasjoner omfattende 10 mg ezetimib hver og henholdsvis 10, 20, 40 og 80 mg simvastatin, kommersielt tilgjengelige. Et slikt kombinasjonsmedikament har vist seg effektivt ved behandlingen og/eller forebyggelsen av aterosklerose og beslektede tilstander.

Den farmasøytiske sammensetningen omfattende ezetimib og simvastatin er beskrevet for eksempel i WO 2004/010993. Sammensetningen omfatter videre stabiliserende midler/-antioksidiserende midler, så som butylert hydroksyanisol (BHA), 2,6-di-tert-butyl-4-metylphenol (BHT), propylgallat, askorbinsyre, sitronsyre, edentatdinatrium og kalsiummetabisulfitt.

Aktive stoffer er normalt mottakelige for miljøpåvirkninger, så som f. eks. lagringstemperatur, fuktighet, lys (f. eks. UV lys) og gasser, tilstede i miljøet, så som oksygen eller karbondioksid. En viktig faktor er også pH, dvs. nærværet av stoffer som har innvirkning på surheten eller alkaliniteten av miljøet (f. eks. syrer, alkaliforbindelser, salter, metalloksider) og reaktiviteten av omgivelsesmediet eller aktivt stoff (frie radikaler, tunge metaller), osv. Også hjelpestoffer tilstede i farmasøytiske preparater kan være en kilde for forurensninger og/eller antioksidanter eller metaller (f. eks. tilstedeværende forurensninger) og kan være involvert i forekomsten av mobile oksidative spesier, så som peroksyrester, superoksid (singlet oksygen) og hydroksylrester. Dette avhenger av hydrogenbindingsstyrken av hjelpestoffene og om de er gode elektrondonorseter (f. eks. aminer). Peroksidforurensninger er ofte tilstede i polymere hjelpestoffer og de er en hovedkilde for oksidasjon i farmasøytiske preparater (Waterman, K.C., et al, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).

For å forhindre nedbrytning og/eller andre uønskede kjemiske reaksjoner, så som oksidasjonsreaksjoner, er inkorporeringen av stabiliseringsmidlet/antioksidanter normalt uunngåelig. For sammensetningen inneholdende simvastatin og/eller ezetimib er nærmere bestemt antioksidanter vanlig anvendte for å stabilisere slike sammensetninger. På grunn av deres gode anti-oksiderende egenskaper er BHA og BHT foretrukne antioksidanter anvendt i dette henseende. Ikke desto mindre omfatter anvendelsen av begge forbindelser kritiske ulemper. BHA absorberes gjennom huden,

lagres i kroppsvæv og har vist seg skadelig i høyere konsentrasjoner. BHT er beskrevet som skadelig når det fordøyes, inhaleres eller absorberes gjennom huden. Nevnte forbindelser forårsaker øye- og hudirritasjon og er irriterende overfor slimhinner og de øvre luftveiene. Effektene beskrevet kan variere fra mild irritasjon til alvorlige ødeleggelser av vev. Selv om nåværende nivåer av BHA inntak ikke synes skadelige er ytterligere forskning ønsket for å definere sikre eksponeringsnivåer (Fodd-Chem. Toxicol., 24 (10-11), 1986, s. 1163-1166).

Bortsett fra de ovenfornevnte ulempene kan slike beskyttende forbindelser også resultere i dannelsen av nedbrytningsprodukter, som i sin tur kan reagere med det aktive stoffet de blir tilsatt for å konservere i utgangspunktet. Nedbrytningsprodukter av sistnevnte virker som de reaktive setene som utløser nedbrytningsreaksjoner av det aktive stoffet i en farmasøytisk doseringsform.

Det er derfor meget ønskelig å tilveiebringe kjemisk stabile farmasøytiske sammensetninger for behandlingen av aterosklerose og beslektede tilstander eller for reduksjon av plasmakolesterolnivåer, som ikke viser de ovenfornevnte ulempene ved de kjente formuleringene.

Det ovenfornevnte problemet er løst ved tilveiebringelse av en farmasøytisk sammensetning omfattende simvastatin og ezetimib hvori en første utførelsesform ikke innbefatter antioksidanter,, mens det i henhold til en andre utførelsesform der er kontakten mellom sammensetningen og oksygen vesentlig redusert, så som ved belegging av sammensetningen eller ved å tilveiebringe medikamentet i et miljø som har et vesentlig redusert henholdsvis oksygen- eller fuktighetsnivå.

Det er funnet at slike sammensetninger viser en lagringsstabilitet som er overraskende forbedret sammenlignet med farmasøytiske sammensetninger inneholdende de hittil anvendte antioksidantene BHA og BHT. Den foreliggende farmasøytiske sammensetningen tilveiebringer et ferdig produkt av høy kvalitet med den ønskede holdbarheten.

Uten å være bundet av noen teori, antas det på det nåværende tidspunkt at den forøkte stabiliteten av den foreliggende farmasøytiske sammensetningen er et resultat av utelatelsen av forbindelse(r) med en antioksidativ/stabiliserende effekt, som utøver sin konserverende aktivitet ved rensing av infiltrerende oksygen mens det samtidig dekomponeres til ukjent nedbrytningsprodukter, som i sin tur kan reagere med kjemisk

reaktive grupper av de aktive bestanddelene simvastatin og ezetimib som igjen fører til deres delvis inaktivering eller til dannelsen av produktet som er helseskadelige. Det synes som at nedbrytningsproduktene av nevnte antioksidanter har katalytiske effekter på den videre nedbrytningen/dekomponeringen av de to aktive forbindelsene, siden
5 sågar spor av nevnte/nedbrytningsprodukter føre til en progressiv nedbrytnings/dekomponerings-reaksjon.

Det antas videre at spesielt BHA og BHT, men også andre antioksidanter som sitronsyre eller askorbinsyre kan forårsake en akselerert nedbrytning av de aktive forbindelsene i
10 et fuktet miljø eller en solvatert form ved syre/basehydrolyse av de respektive ester- og laktonenhetene av simvastatin og laktanfunktjonen av ezetimib eller en syre/base induisert eliminering av hydroksyalkylgruppen innholdt deri.

I henhold til den første utførelsesform vedrører foreliggende oppfinnelse farmasøytiske
15 sammensetninger omfattende simvastatin og ezetimib som ikke inneholder noen antioksidanter.

I henhold til en andre utførelsesform vedrører foreliggende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger hvori kontakten derav med oksygen er vesentlig redusert, så som ved
20 belegging av sammensetningen eller ved å tilveiebringe medikamentet i et miljø som har henholdsvis et vesentlig redusert oksygen- eller fuktighetsinnhold.

I en foretrukken utførelsesform inneholder foreliggende farmasøytiske sammensetningen ikke antioksidanter, samtidig som kontrakten mellom den
25 farmasøytiske sammensetningen, det vil si de aktive forbindelsene, og oksygen er redusert slik at bare minimal eller ingen nedbrytning av de to aktive forbindelsene finner sted.

De to aktive forbindelsene i den foreliggende farmasøytiske sammensetningen kan om
30 ønsket være tilstede i form av et farmasøytisk akseptabelt salt, som kan fremstilles for eksempel som alkalimetall- eller jordalkalimetallsalter, som natrium, kalium eller kalsiumsalter. Organiske salter og estere er også egnede for anvendelse ved foreliggende oppfinnelse.

35 Ifølge en foretrukken utførelsesform kan kontakten mellom den farmasøytiske sammensetningen og omgivende oksygen reduseres enten ved forpakning av den farmasøytiske sammensetningen under redusert trykk, forpakning i en inert

gassatmosfære, ved anvendelse av et belegg som gir beskyttelse og stabilitet av den farmasøytiske sammensetningen mot miljøpåvirkninger eller ved anvendelse av en forpakning hvor kontakten mellom den farmasøytiske sammensetningen og oksygen reduseres ved hjelp av oksygenabsorpsjonsmidler. Fremstilling og forpakning av den farmasøytiske sammensetningen ved et redusert partielt trykk har på den ene siden den effekten at mengden av oksygen og reaktiv oksygen spesies reduseres. På den annen side kan det observeres et redusert vann/fuktighetsinnhold og lavere mengder av andre oppløsningsmidler, som fører til en ytterligere stabilisering av de aktive forbindelsene, siden hydrolyseformidlede nedbrytnings/dekomponeringsreaksjoner av simvastatin og ezetimib ikke finner sted.

En atmosfære med redusert oksygeninnhold eller redusert oksygen partielt trykk kan oppnås ved anvendelsen av atmosfære med redusert trykk, for eksempel ved å skape et partielt vakuum ved hjelp av en egnet pumpe eller ved partiell frysing eller flytgjøring av atmosfæren, ved anvendelse av en inert gassatmosfære, for i det for eksempel som inert gass kan anvendes nitrogen eller argon, eller ved anvendelsen av absorpsjonsmidler. Absorpsjonsmidler kan velges fra gruppen av kommersielt tilgjengelig absorpsjonsmidler, så som fuktighetsaktiverte oksygenabsorpsjonsmidler, ultrafiolett strålingsaktiverte absorpsjonsmidler, strålingsaktiverte absorpsjonsmidler, mikrobølgestrålingsaktivert absorpsjonsmidler, absorpsjonsmidler aktivert ved en kombinasjon av aktiveringsprosesser eller absorpsjonsmidler uten behov for aktivering. Eksempelene på kommersielt tilgjengelig absorpsjonsmidler er AgelessTM (Mitsubishi Gas Chemical), ATCO (Standa Industry), FreshPaxTM (Multisorb Technologies), O-BusterTM (Hsiao Sung Non-Oxygen Chemical Co), Biotika Oxygen Absorber (Biotika) og lignende. Det beskrives også en stabilisert forpakning av simvastatin/ezetimibkombinasjonen som tilveiebringes i et rom for oppfangning og avhending av fritt oksygen. Dersom de aktive forbindelsene ifølge sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse eksponeres mot et redusert oksygen partielt trykk er formuleringen fortrinnsvis innelukket i ett i det vesentlige gassutveksling- ikke permeabelt materiale og en atmosfære med redusert oksygen partielt trykk er inneholdt i forpakningen. Den i det vesentlige gassutveksling- ikke permeable forpakningen er fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av en Al/Al blisterpakning, en Al-polyklor-3-fluoretylen homopolymer/PVC laminatblisterpakning eller en flaske.

I en annen foretrukken utførelsesform reduseres kontakten mellom den farmasøytiske sammensetningen og det oksygenholdige miljøet ved hjelp av belegg. Filmbelegg som forhindrer omgivende gasser i å trenge inn i kjernene kan anvendes, for eksempel

belegg basert på karboksymetylcellulosenatrium (NaCMC) eller polyvinylalkohol (PVA) eller hvilke som helst annet belegg som er kjent innen teknikken.

Sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved velkjente teknologiske prosesser, så som direkte kompresjon eller våtgranulering (med vann eller organisk oppløsningsmidler), tørrgranulering eller lyofilisering. Fortrinnsvis anvendes en våtgranuleringsprosess, hvori kontakten mellom den farmasøytiske formuleringen og oksygen eventuelt er redusert.

- 10 I en slik våtgranuleringsprosess fremlegges de aktive forbindelsene i pulverform i en egnet granulator og fuktes deretter eller sprayes med smeltet materiale. Skjærkreften som pålegges fører til en intens blanding av pulvere og, med tilsetning av bindemiddeloppløsninger, til rask dannelse av høydensitetsgranuler. Granuleringer er påkrevet for å forbedre flyten av pulverblandinger og mekaniske egenskaper av
- 15 tabletter. Granuler oppnås vanligvis ved tilsetning av væsker (bindemiddel eller oppløsningsmiddel). Større mengder av granuleringsvæske fremstiller et trangere partikkelstørrelsesområde og grovere og hardere granuler, det vil si andelen av fingranulerte partikler avtar. Den optimale mengden av væske som er påkrevet for å gi en gitt partikkelstørrelse bør være kjent for å holde posjon-til-posjon variasjoner
- 20 innenfor et minimum. Våtgranulering forbedrer flyt, komprimerbarhet, biotilgjengelighet, homogenitet, elektrostatiske egenskaper og stabilitet av faste doseringsformer.

Ifølge en annen utførelsesform er foreliggende sammensetning en fast doseringsform.

- 25 Eksempler på faste doseringsformer ifølge oppfinnelsen omfatter tabletter, kapsler, poser, pastiller, pulver, piller eller granuler. Den faste doseringsformen kan for eksempel være doseringsform med umiddelbar frigivelse, en hurtigsmelte doseringsform, doseringsform med kontrollert frigivelse, lyofilisert doseringsform, doseringsform med forsinket frigivelse, doseringsform med langvarig frigivelse,
- 30 doseringsform med pulset frigivelse, blandet doseringform med umiddelbar frigivelse og kontrollert frigivelse eller en kombinasjon derav. En fast dosetablettformulering er foretrukket. Den faste doseringsformen er fortrinnsvis en doseringsform med umiddelbar frigivelse som gir fordeler med hensyn til biotilgjengelighet av de aktive forbindelsene.

35

Dersom det velges en doseringsform med umiddelbar frigivelse vil det være klart for fagmannen at mengden av frigivelseskontrollerende middel (midler) som skal anvendes

for å danne den ytre delen vil bli bestemt basert på forskjellige parametere, så som de ønskede avleveringsegenskapene, innbefattende mengden aktiv bestanddel eller stoff som skal avleveres, den aktive bestanddelen eller stofffrigivelsesraten som er ønsket, og størrelsen av mikromatrikspartiklene.

5

Doseringsformen med umiddelbar frigivelse kan også innbefatte et materiale som forbedrer bearbeidelsen eller frigivelseskontrollerende midler. Slike materialer betegnes generelt som myknere. Foretrukne myknere omfatter acetylerede monoglyserider, butylftalybutylglokolat, dibutyltartrat, dietylftalat, dimetylftalat, etylftalatetylglykolat, glyserin, etylenglykol, propylenglykol, trietylsitrat, triacetin, tripropinoin, diacetin, 10 dibutylftalat, acetylmonoglyserid, polyetylenglykoler, risinusolje, trietylsitrat, flerverdig alkoholer, acetatestere, glyseroltriacetat, acetyltrietylsitrat, dibenzylftalat, diheksylftalat, butyloktylftalat, diisononylftalat, butyloktylftalat, dioktylazelat, epoksidert tallat, triisoktyltrimellitat, dietylheksylftalat, di-n-oktylftalat, dioktylftalat, di-i-decylftalat, di- 15 n-undecylftalat, di-n-tridecylftalat, tri-2-etyleksyltrimellitat, di-2-etyleksyladipat, di-2-etylheksylsebacat, di-2-etylheksylazelat, dibutylsebacat, glyserylmonokaprylat, glyseroldistearat og glyserylmonokaprat.

Doseringsformen kan fremstilles i henhold til følgende fremgangsmåte.

- 20 Kjernepartiklene kan fremstilles i samsvar med vanlige teknikker hvori den aktive bestanddelen eller stoffet og ett eller flere frigivelseskontrollerende midler blandes og granuleres ved tilsetning av et oppløsningsmiddel i en blander med lav eller høy skjærpåvirkning eller ved hjelp av en fluidisert sjiktgranulator. Granulatet tørkes, for eksempel i en fluidisert sjikttørker. Den tørkede granulatstørrelse bestemmes.
- 25 Størrelsebestemmelsen av mikromatrikspartiklene kan utføres ved å anvende en oscillerende granulator, en findelingsmølle eller en hvilken som helst annen konvensjonell fremgangsmåte. Sikten anvendt for størrelsesbestemmelsen kan ha åpninger fra 0,25 mm til 5 mm. Alternativt kan kjernepartiklene fremstilles ved ekstrudering, sfernisering, smeltegranulering eller ved valsekompaktering.
- 30 Kjernepartiklene kan belegges ved hjelp av en oppløsning av ett eller flere frigivelseskontrollerende midler ved en hvilken som helst kjent fremgangsmåte, innbefattende spraypåføring. Spraying kan utføres ved å anvende en fluidisert sjiktbelegger (fortrinnsvis Wurster belegging), eller i et beholderbeleggingssystem. Alternativt kan beleggingen av kjernepartiklene med et eller flere
- 35 hastighetskontrollerende midler utføres ved hjelp av varmsmelteprosess ved anvendelse av en granulator eller fluidisert sjiktbelegger (fortrinnsvis Wurster belegging), eller i et beholderbeleggingssystem. Kompresjonen av mikrotabletter utføres på vanlige

kompresjonsmaskiner (f. eks. maskiner fra Manesty, Cadmach eller Kilian).

Mikrotablettene kan være fremstilt av forskjellige størrelser og former som rund, oval, avlang, kapselformet, triangulær, kvadratisk osv. Den foretrukne formen av mikrotablett er rund, bikonveks og den foretrukne diameteren av mikrotablett er 1,5 mm til 9,5 mm.

Mikrotablettene kan belegges ved hjelp av en oppløsning av ett eller flere frigivelseskontrollerende midler ved en hvilken som helst fremgangsmåte, innbefattende spraypåføring. Spraying kan utføres ved å anvende en fluidisert sjiktbelegger (fortrinnsvis Wursterbelegging), eller i et beholderbeleggingssystem.

Alternativt kan beleggingen av mikrotablettene med ett eller flere hastighetskontrollerende midler utføres ved varmsmelteprosess ved anvendelse av en flytsjiktbelegger (fortrinnsvis Wurster belegging) eller i et beholderbeleggingssystem.

Mikrotablettene kan fylles i omhyllingen ved å anvende manuelt opererte, semiautomatiske eller automatiske kapselfyllmaskiner.

Foreliggende sammensetning kan også være tilstede i en spesiell doseringsform for forbedring av biotilgjengeligheten av simvastatin og ezetimib. Spesielt ezetimib har lav vannoppløselighet. Betegnelsen biotilgjengelighet beskriver raten og omfanget i hvilket den aktive bestanddelen eller aktive enheten absorberes fra et legemiddelprodukt og blir tilgjengelig ved virkningsstedet. Biotilgjengeligheten av oralt inntatte legemidler bestemmes av faktorer som omfatter naturen av molekylet, dets stabilitet og den administrerte formuleringen – og i pasienten – så som et redusert intestinale overflateareal av et resultat av magesykdom eller intestinale reseksjon og om legemidlet inntas med et måltid eller ikke. Faktorer som påvirker biotilgjengeligheten kan omfatte, men er ikke begrenset til, en dårlig absorpsjon fra gastrointestinkanalen, hepatisk første passasjeffekt og nedbrytning av legemidlet før det når kretsløpet.

Ezetimib kan være tilstede i forskjellige polymorfe og pseudopolymorfe former, sånn som ezetimibform kjent innen teknikken eller for eksempel beskrevet i WO 2005/009955 som form H1, H2, den amorfe formen eller blandinger derav. Forskjellige partikkelstørrelsesfraksjoner kan anvendes. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib er foretrukket partikkelstørrelse d_{90} mindre enn 100 μm , mer foretrukket mindre enn 50 μm , mest foretrukket mindre enn 10 μm .

I henhold til en annen utførelsesform kan den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen i tillegg til simvastatin og ezetimib inneholde ett eller flere fortynningsmidler, bindemidler, sprengmidler, smøremidler, søtningsmidler, glidemidler, smaksstoffer, fargestoffer og andre hjelpestoffer, avhengig av den ønskede doseringsformen.

Egnede fortynningsmidler omfatter farmasøytiske akseptable fyllstoffer, så som laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, toverdigg kalsiumfosfat, sakkarider og/eller blandinger av disse. Eksempler på fortynningsmidler omfatter mikrokrySTALLinsk cellulose, så som Avicel PH 101[®] og Avicel[®] PH 102; laktose, så som laktosemonohydrat, vannfri laktose og Pharmatose[®] DCL 21; toverdigg kalsiumfosfat, så som Emcompress[®]; mannitol, stivelse, sorbitol og glukose. Mest foretrukket er mikrokrySTALLinsk cellulose og laktose.

Bindemidler er fortrinnsvis valgt fra polyvinylpyrrolidon, stivelseskvaliteter (pregelatinisert eller ordinær), cellulosederivater, så som hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksypropylcellulose (HPC) og karboksymetylcellulose (CMC) og deres salter og gelatin, mest foretrukket er HPMC.

Egnede sprengmidler omfatter krosskarmelosenatrium, krospovidon, natriumstivelsesglykolat, maisstivelse, potetstivelse, maisstivelse og modifiserte stivelsekalsiumsilikater, lav substituert hydroksypropylcellulose og lignende. Mest foretrukket er krosskarmelosenatrium.

Smøremidler velges fortrinnsvis fra gruppen bestående av magnesiumstearat, magnesiumlarylsulfat og natriumstearyl fumarat, sukroseestere eller fettsyrer, polyetylglykol, stearinsyre og lignende.

Søtningsmidler er fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av aspartam, sakkarinnatrium, dikaliumglycyrrizinat, aspartam, stevia, taumatin og lignende.

Glidemidler er fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av silisiumdioksyd, talkum og aluminiumsilikat.

Som smaksstoffer, fargestoffer eller opasifiserende midler og pigmenter kan hvilken som helst egnet forbindelse som er kjent for fagmannen anvendes.

I henhold til en annen foretrukken utførelsesform anvendes simvastatin og ezetimib for fremstilling av et medikament for forebyggelse og/eller behandling av aterosklerose og beslektede lidelser eller for reduksjon av plasmakolesterolnivåer. Aterosklerose er en sykdom som er kjennetegnet ved en progressiv innsnevring og hardhet av arteriene over
 5 tid. Forekomsten av aterosklerose er preliminært kjent å finne sted til en viss grad med aldring, men andre risikofaktorer som akselererer denne prosessen er identifisert, så som høyt plasmakolesterol, høyt blodtrykk, røking, diabetes og genetisk disposisjon for aterosklerotisk sykdom.

- 10 Foreliggende oppfinnelse illustreres ved hjelp av de følgende, ikke-begrensede eksemplene.

EKSEMPLER

- 15 Fremgangsmåter

Forurensninger ble bestemt ved hjelp av høytytelsesvæskerkromatografi (HPLC), ved anvendelse av en inert sil ODS-3 kolonne (250 mm x μ 4,0 mm i.d., 5 μ m partikler). En hvilken som helst annen ekvivalent kolonne med reversfase C18 som stasjonær fase kan
 20 også anvendes. Om nødvendig kan strømningsraten og/eller gradienteluering korrigeres svakt. Gradienteluering ved anvendelse av mobilfase A (0,01 M ammoniumacetat) og mobilfase B (acetonitril) anvendes. Før bruk avgasses begge og filtreres over et 0,45 μ m filter.

- 25 Gradienteluering:

T (min)	% A	%B
0	60	40
30	40	60
50	40	60

- Strømningsrater: ca 1,0 ml/min
 Deteksjon: UV, 230 nm
 30 Injeksjonsvolum: 10 μ l
 Temperatur av kolonnen: 25°C

Referanseeksempel:

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	20,00
Ezetimib	10,00
Laktose	126,45
Mikrokrystallinsk cellulose	30,00
HPMC	4,00
Krosskarmelosenatrium	6,00
Sitronsyre	0,50
Propylgallat	0,01
BHA	0,04
Magnesiumstearat	3,00
Renset vann	Ca. 45*
Etanol	Ca 15*

* fordampet under prosessen

BHA og propylgallat ble oppløst i etanol, sitronsyre ble oppløst i renset vann og begge
5 oppløsninger ble blandet for å oppnå granuleringsoppløsning. Simvastatin, ezetimib, laktose, HPMC, halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen og halvparten av krosskarmelosenatrium ble blandet og granulert med oppløsningen beskrevet ovenfor. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib anvendes fortrinnsvis den mikroniserte formen
10 av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 µm, mest foretrukket mindre enn 10 µm). Tørketap av de fritt flytende granulatet var 0,78%, pH av suspensjonen av formulering i vann (20% m/V; Ph. Eur. 2.2.3) var 6,1.

Tablettene ble forpakket i Alu-Alu blisterpakninger i normal atmosfære (luft) og i
15 atmosfære med redusert oksygen partielt trykk (ca 4% volum/volum oksygen) og lagret ved henholdsvis 50°C i 3 måneder og ved 40°C/75% relativ fuktighet i 3 måneder.

Eksempel 1

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	20,00
Ezetimib	10,00
Laktose	127,00
Mikrokrystallinsk cellulose	30,00
HPMC	4,00
Krosskarmelosenatrium	6,00
Magnesiumstearat	3,00

Simvastatin, ezetimib, laktose, HPMC, halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen
5 og halvparten av krosskarmelosenatrium ble blandet og granulert med blandingen av
etanol/vann 1:3. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding
ble tablettet. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib anvendes fortrinnsvis den
mikroniserte formen av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 µm, mest foretrukket
mindre enn 10 µm). Tørketap av det frittflytende granulatet var 0,80%. pH av
10 suspensjonen av formulering i vann (20% m/V; Ph. Eur. 2.2.3) var 7,5.

Tablettene ble pakket i Alu-Alu blisterpakninger i normal atmosfære (luft) og i
atmosfære med redusert oksygen partielt trykk (ca 4% volum/volum oksygen) og lagret
ved henholdsvis ved 50°C i 3 måneder og ved 40°C/75% relativ fuktighet i 3 måneder.
15 Nedbrytningsproduktet ble bestemt ved hjelp av høytytelsesvæskrokromatografi (HPLC).

Resultatene av stabilitetstestingen var som følger (tabell 1 og tabell 2):

Tabell 1:

20

Forurensninger etter 3 mnd ved 50°C (i %)	Referanseeksempel	Eksempel 1
Luft	0,62%	0,29%
Atmosfære med redusert oksygen partielt trykk (ca 4% volum/volum oksygen)	0,46%	0,18%

Tabell 2:

Forurensninger etter 3 mnd ved 40°C/75% relativ fuktighet (i %)	Referanseeksempel	Eksempel 1
Luft	0,42%	0,10%
Atmosfære med redusert oksygen partialt trykk (ca 4% volum/volum oksygen)	0,42%	0,09%

- Fra resultatene i tabell 1 fremgår det, overraskende, klart at i normal atmosfære
- 5 tilveiebrakte ytterligere stabiliseringsmidler høyere mengder nedbrytningsprodukter. Mens inert atmosfære tilveiebrakte en ytterligere forbedring av kvaliteten og holdbarheten av produktet. Videre var den effekten enda mer utvalgt i tabell 2. I tillegg er statiner, som er i form av en syklisk ester (lakton), følsomme overfor alkaliske eller nær nøytralt medium, hvor de transformeres til en syreform. Overraskende resulterte
- 10 sammensetning av formuleringen av en høyere pH verdi og uten nærvær av stabiliseringsmidler også i et høykvalitetsprodukt.

Eksempel 2

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	20,00
Ezetimib	10,00
Laktose	124,00
Mikrokrystallinsk cellulose	30,00
HPMC	4,00
Krosskarmelosenatrium	6,00
Stearinsyre	6,00

- 15 Simvastatin, ezetimib, laktose, HPMC, halvparten av det mikrokrystallinske cellulosen og halvparten av krosskarmelosenatrium ble blandet og granulert med blandingen av etanol/vann 1:3. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib anvendes fortrinnsvis den
- 20 mikroniserte formen av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 µm, mer foretrukket mindre enn 10 µm).

Eksempel 3 – ODT (oralt dispergerbare tabletter)

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	20,00
Ezetimib	10,00
Mannitol	126,00
Mikrokrystallinsk cellulose	18,00
Lavsubstituert HPC	13,50
Aspartam	1,50
Krospovidon	18,00
Kalsiumsilikat	30,00
Magnesiumstearat	3,00
Renset vann	Ca. 75*

* fordamper under prosessen

- 5 Simvastatin, ezetimib, mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, lav substituert hydroksypropylcellulose, aspartam og krospovidon granuleres med renset vann i blandet med høy skjærpåvirkning. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet for å oppnå hurtig disintergrerende tabletter. Hardheten av tablettene var 40-50 N og disintergreringstid < 30 sek.

10

Eksempel 4

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	40,00
Laktose	276,00
Mikrokrystallinsk cellulose	60,00
HPMC	8,00
Krosskarmelosenatrium	12,00
Magnesiumstearat	4,00
Renset vann	Ca. 80*
Belegg	Mengde
Opadry White 03H28758	10,00 mg

*fordamper under prosessen

Simvastatin, laktose, del av mikrokrySTALLinsk cellulose og deler av
 krosskarmelosenatrium ble blandet i en blander med høy skjærpåvirkning og granulert
 med HPMC oppløsning i rensset vann. Granulatet ble tørket og siktet og resten av
 hjelpestoffene ble tilsatt. Den oppnådde blandingen ble presset til tabletter og belagt i
 5 beleggingsbeholder.

Eksempel 5

Komponent	Mengde/mg
Ezetimib	10,00
Laktose	55,00
MikrokrySTALLinsk cellulose	20,00
Krosskarmelosenatrium	4,00
Natriumlaurylsulfat	2,00
Povidon K25	4,00
Magnesiumstearat	4,00
Renset vann	Ca. 10*

* fordampes under prosessen.

10

Ezetimib, laktose, povidon, del av mikrokrySTALLinsk cellulose og del av
 krosskarmelosenatrium ble blandet i en blander med høy skjærpåvirkning og granulert
 med oppløsning av natriumlaurylsulfat i rensset vann. Granulatet ble tørket og siktet og
 resten av hjelpestoffene ble tilsatt. Den oppnådde blandingen ble presset til tabletter.

15 Den midlere partikkelstørrelsen av ezetimib var 6 µm og d₉₀ 11 µm.

Eksempel 6 – ODT

Komponent	Mengde/mg
Ezetimib	10,00
Mannitol	50,00
Mikrokrystallinsk cellulose	9,00
Lavsubstituert HPC	7,00
Aspartam	0,80
Krospividon	9,00
Kalsiumsilikat	15,00
Magnesiumstearat	1,50
Renset vann	Ca. 35*

* fordamper under prosessen.

- 5 Ezetimib, mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, lavsubstituert hydroksylpropyl-cellulose, aspartam og krospividon ble granulert med renset vann i blandet med høy skjærpåvirkning. Resten av bestanddelen ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet for å oppnå hurtig desintegrerende tabletter. Hardheten av tablettene var 40-50 N og disintegreringstiden < 30 sek.

10

Eksempel 7

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	10,00
Ezetimib	10,00
Laktose	58,50
Mikrokrystallinsk cellulose	15,00
HPMC	2,00
Krosskarmelosenatrium	3,00
Magnesiumstearat	1,50

- 15 Simvastatin, ezetimib, laktose, HPMC, halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen og halvparten av krosskarmelosenatrium ble blandet og granulert med blandingen av etanol/vann 1:3. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib

anvendes fortrinnsvis den mikroniserte formen av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 µm, mest foretrukket mindre enn 10 µm).

Eksempel 8

5

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	20,00
Ezetimib	10,00
Laktose	127,00
Mikrokrystallinsk cellulose	30,00
HPMC	4,00
Krosskarmelosenatrium	6,00
Magnesiumstearat	3,00

Simvastatin, ezetimib, laktose, HPMC, halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen og halvparten av krosskarmelosenatrium ble blandet og granulert med blandingen av etanol/vann 1:3. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib anvendes fortrinnsvis den mikroniserte formen av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 µm, mest foretrukket mindre enn 10 µm).

10

Eksempel 9

15

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	40,00
Ezetimib	10,00
Laktose	264,00
Mikrokrystallinsk cellulose	60,00
HPMC	8,00
Krosskarmelosenatrium	12,00
Magnesiumstearat	6,00

Simvastatin, ezetimib, laktose, HPMC, halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen og halvparten av krosskarmelosenatrium ble blandet og granulert med blandingen av etanol/vann 1:3. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib

20

anvendes fortrinnsvis den mikroniserte formen av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 µm, mest foretrukket mindre enn 10 µm).

Eksempel 10

5

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	80,00
Ezetimib	10,00
Laktose	538,04
Mikrokrystallinsk cellulose	120,00
HPMC	16,00
Krosskarmelosenatrium	24,00
Magnesiumstearat	12,00

Simvastatin, ezetimib, laktose, HPMC, halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen og halvparten av krosskarmelosenatrium ble blandet og granulert med blandingen av etanol/vann 1:3. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib anvendes fortrinnsvis den mikroniserte formen av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 µm, mest foretrukket mindre enn 10 µm).

10

Eksempel 11

15

Komponent	Mengde/mg
Simvastatin	10,00
Ezetimib	10,00
Laktose	99,00
Mikrokrystallinsk cellulose	40,00
Pregelatinisert stivelse	20,00
Krosskarmelosenatrium	20,00
Magnesiumstearat	1,00

Simvastatin, ezetimib, laktose, pregelatinisert stivelse, halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen og halvparten av krosskarmelosenatrium ble blandet og granulert med blandingen av etanol/vann 1:3. Resten av bestanddelene ble tilsatt og oppnådd kompresjonsblanding ble tablettet. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib

20

anvendes fortrinnsvis den mikroniserte formen av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 μm , mest foretrukket mindre enn 10 μm).

Eksempel 12

5

Ezetimib granulering	Mengde/mg
Komponent	
Ezetimib	10,00
Laktose	57,50
Mikrokrystallinsk cellulose	20,00
Povidon	16,00
Krosskarmelosenatrium	4,00
Simvastitingranulering	Mengde/mg
Komponent	
Simvastitin	10,00
Laktose	23,75
Mikrokrystallinsk cellulose	10,00
Povidon	2,00
Krosskarmelosenatrium	4,00
Smøremiddel	
Magnesiumstearat	0,75

Ezetimib granulering: Povidon (PVP) ble oppløst i en blanding av etanol/vann 1:3.

Ezetimib, laktose, halvparten av krosskarmelosenatrium og halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen i mengdene beskrevet oven for ezetimibgranuleringen ble
 10 blandet og den resulterende blandingen ble granulert med povidonoppløsningen beskrevet ovenfor og deretter blandet med den andre halvparten av krosskarmelosenatrium og mikrokrystallinsk cellulose. På grunn av lav oppløselighet av ezetimib anvendes fortrinnsvis den mikroniserte formen av ezetimib (for eksempel mindre enn 30 μm , mest foretrukket mindre enn 10 μm).

15

Simvastatingranulering: Povidon (PVP) ble oppløst i en blanding av etanol/vann 1:3.

Simvastatin, laktose, halvparten av krosskarmelosenatrium og halvparten av den mikrokrystallinske cellulosen i mengdene beskrevet ovenfor for

simvastatingranuleringen ble blandet, og den resulterende blandingen ble granulert med povidonoppløsningen beskrevet ovenfor og deretter blandet med den andre av halvparten av krosskarmelosenatrium og mikrokrySTALLinsk cellulose.

Komposittgranulat: ezetimib- og simvastatingranuler ble blandet sammen,
5 magnesiumstearat ble tilsatt, og blandingen ble komponert til tabletter.

P a t e n t k r a v

1.

5 Farmasøytisk sammensetning, omfattende simvastatin og ezetimib, hvor ingen antioksidanter er inkludert.

2.

10 Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, omfattende simvastatin og ezetimib, hvor kontakten mellom den farmasøytiske sammensetningen og oksygen er redusert slik at det sikres minimal nedbrytning av de to aktive forbindelsene.

3.

15 Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor kontakten mellom den farmasøytiske sammensetningen og oksygen er redusert ved at det under fremstillingen derav og/eller forpakningen er tilveiebrakt en atmosfære med redusert oksygeninnhold.

4.

20 Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, eller 2, hvori kontakten mellom den farmasøytiske sammensetningen og atmosfærisk oksygen er redusert ved at det under fremstilling og/eller ved forpakningen er tilveiebrakt en inert gassatmosfære.

5.

25 Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor kontakten mellom den farmasøytiske sammensetningen og atmosfærisk oksygen er redusert ved hjelp av absorpsjonsmidler.

6.

30 Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor kontakten mellom den farmasøytiske sammensetningen og atmosfærisk oksygen er redusert ved hjelp av belegging av sammensetningen.

7.

35 Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvor belegget er basert på karboksymetylcellulosenatrium (NaCMC).

8.

Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvor belegget er basert på polyvinylalkohol (PVA).

9.

- 5 Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilke som helst av de foregående krav, fremstilt ved en våtgranuleringsprosess.

10.

- 10 Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilke som helst av de foregående krav, som er i fast doseringsform valgt fra gruppen bestående av tabletter, kapsler, poser, pastiller, pulvere, piller og granuler.

11.

- 15 Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilke som helst av de foregående krav, som i tillegg inneholder et hjelpestoff valgt fra gruppen bestående av fortynningsmidler, bindemidler, sprengmidler, smøremidler, søtningsmidler, glidemidler, smaksstoffer og fargestoffer.

12.

- 20 Anvendelse av en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, for fremstilling av et medikament for forebyggelse og/eller behandling av aterosklerose og/eller for reduksjon av plasmakolesterolnivåer.