



(19) **UA** (11) **78 542** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040806559, 14.01.2003

(24) Дата начала действия патента: 10.04.2007

(30) Приоритет: 15.01.2002 IS 6233

(46) Дата публикации: 15.04.2007A61K 47/02
20070101CFI20070115RMUA A61P
9/14 20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/IS03/00002, 20030114

(72) Изобретатель:

Эйолфссон Рейнир, IS

(73) Патентовладелец:

АКТАВИС ГРУП ХФ., IS

(54) КОМПОЗИЦИИ ХИНАПРИЛА И РОДСТВЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ АПФ

(57) Реферат:

Стабильные композиции соединений - ингибиторов АПФ, таких как хинаприл, могут быть получены с использованием наполнителей, которые содержат основное соединение, в оптимальном варианте карбонат щелочного или щелочноземельного металла, нерастворимый карбонат щелочноземельного металла и нерастворимый гидрофосфат щелочноземельного металла. Таблетки таких композиций имеют

хорошую стабильность при хранении и характеристики растворения, пригодные для использования в составе лекарственных средств.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 4, 15.04.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **78 542** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040806559, 14.01.2003

(24) Effective date for property rights: 10.04.2007

(30) Priority: 15.01.2002 IS 6233

(46) Publication date: 15.04.2007A61K 47/02
20070101CFI20070115RMUA A61P
9/14 20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/IS03/00002, 20030114

(72) Inventor:
EYJOLFSSON REYNIR, IS

(73) Proprietor:
ACTAVIS GROUP HF., IS

(54) **FORMULATIONS OF QUINAPRIL AND OTHER ACE INHIBITORS**

(57) Abstract:

Stable formulations of ACE-inhibitors compounds such as quinapril can be produced with the use of excipients comprising a basic compound, preferably an alkali-or alkaline earth metal carbonate, and an insoluble alkaline-earth metal carbonate, and an insoluble alkaline-earth metal hydrogen phosphate. Tablets of such formulations have good storage stability,

dissolution characteristics, and the formulations are suitable for use in drug combinations.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 4, 15.04.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **78 542** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040806559, 14.01.2003

(24) Дата набуття чинності: 10.04.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 15.01.2002 IS 6233

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.04.2007A61K 47/02
20070101CFI20070115RMUA A61P
9/14 20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/IS03/00002, 20030114

(72) Винахідник(и):
Ейолфссон Рейнір , IS

(73) Власник(и):
АКТАВІС ГРУП ХФ., IS

(54) КОМПОЗИЦІЇ ХІНАПРИЛУ ТА СПОРІДНЕНИХ ІНГІБІТОРІВ АСЕ

(57) Реферат:

Стабільні композиції сполук - інгібіторів
АПФ, таких як хінаприл, можуть бути одержані з
використанням наповнювачів, що містять основну
сполуку, в оптимальному варіанті карбонат лужно-
або лужноземельного металу, нерозчинний

карбонат лужноземельного металу та нерозчинний
гідрофосфат лужноземельного металу. Таблетки
таких композицій мають хорошу стабільність
зберігання, характеристики розчинення й
композиції, придатні для використання в
комбінаціях ліків.

Опис винаходу

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій інгібіторів АСЕ (Ангіотензин-перетворюючого ферменту), зокрема, композицій хінаприлу та структурно споріднених сполук.

Багато сполук, корисних як інгібітори АСЕ (Ангіотензин-перетворюючого ферменту), такі як хінаприл і структурно споріднені сполуки, схильні до деградації. Зокрема, такі сполуки можуть розкладатися через (i) циклізацію за допомогою внутрішньої нуклеофільної реакції з утворенням заміщених дикетопіперазинів, (ii) гідролізу бічної естерної групи, і (iii) окиснення з утворенням продуктів, що мають часто небажане забарвлення.

Були запропоновані і вже використані в галузі певні стабілізуючі композиції таких сполук.

[У EP 317878] запропоновано покриття активної сполуки цього типу полімерним захисним покриттям, або змішування сполуки з фізіологічно толерантним буфером, який підтримує рН фармацевтичної композиції у злегка кислому - злегка лужному діапазоні за присутності води, або в обох.

Словник Відалю (1985) Cahier Complementaire (стор.10, ліва колонка) описує ліки - малеат еналаприлу, названі RENITEC, які як наповнювач містять лактозу та гідрокарбонат натрію.

[У EP 280999B1] запропоновано подібні композиції з використанням карбонатів лужних або лужноземельних металів і сахаридів як стабілізаторів для цих сполук. Порівняльні приклади в даному описі (див., наприклад, Приклад D) наводять композицію з 5,4мг гідрохлориду хінаприлу, 88,4мг карбонату магнію, 5,2мг желатину та 1,0мг стеарату магнію. Композиція, однак, виявляє значну деградацію порівняно з лактоза-стабілізованими композиціями й, таким чином, не є корисною як практична фармацевтична композиція.

Вищезгадані сполуки - інгібітори АСЕ мають різноманітну чутливість і певні композиції потрібно перевірити й оптимізувати для різних сполук. Відповідно, існує потреба в альтернативних рішеннях для створення стабільних композицій.

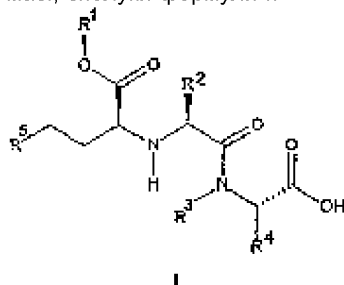
Несподівано було виявлено, що корисні стабільні композиції можуть бути одержані з використанням основних сполук, що містять наповнювачі, в оптимальному варіанті карбонати лужних або лужноземельних металів, а нерозчинний гідрофосфат лужноземельного металу надалі використовується як найкраща речовина-наповнювач. Несподівано виявлено, що сахаридні сполуки для стабілізації не потрібні в таких композиціях.

рН композицій даного винаходу підтримується основним стабілізатором.

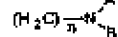
Таблетки таких композицій мають гарну стабільність зберігання, характеристики розчинення й композиції придатні для використання у комбінаціях ліків.

В одному варіанті втілення 45% карбонату магнію змішують з 3,9% гідрохлориду хінаприлу з додаванням 33% гідрофосфату кальцію (CaHPO_4). Додаткові конкретні варіанти втілень та результати тестування експериментальної стабільності наведено нижче в Детальному описі винаходу та Прикладах, що додаються.

Фармацевтична композиція даного винаходу містить 0,5-50% мас., наприклад 1-25% мас., включаючи 1-15% мас., сполуки формули I:



де R^1 - це водень або алкіл, що має 1-5 атомів вуглецю; R^2 - це водень або C_1 - C_4 алкіл або група



у якій А і В незалежно означають водень або C_1 - C_4 алкіл і n - це 1-4; R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють гетероциклічну, моно-, ди- або трициклічну кільцеву систему, яка за бажанням заміщена на C_1 - C_4 алкокси; R^5 - це метил або феніл; або будь-яка фармацевтично прийнятна її сіль; 5-90% мас. карбонату лужного або лужноземельного металу, наприклад, у діапазоні 10-90% мас., включаючи діапазон приблизно 15-75% мас., а оптимально в діапазоні 25-75% мас., наприклад, 25-50% мас. або 30-50% мас.; 5-90% мас., включаючи діапазон 10-90% мас. солі гідрофосфату лужного або лужноземельного металу, яка в оптимальному варіанті є нерозчинною сіллю гідрофосфату лужноземельного металу, наприклад, у діапазоні 15-75% мас., наприклад, у діапазоні 20-60% мас., а оптимально в діапазоні 25-50% мас. або в діапазоні 15-30% мас.; та містить менше ніж 10% мас. сполуки сахариду.

Бажано кількість сполуки сахариду становить менше ніж 5% мас., ще краще - менше ніж 2% мас.

Карбонати лужноземельного металу можуть бути легко вибрані з карбонату магнію, гідрокарбонату натрію та карбонату натрію.

В оптимальних варіантах втілення кількість карбонату лужноземельного металу становить принаймні еквівалент кількості активної сполуки формули I, наприклад, принаймні подвійний еквівалент, або принаймні потрійний еквівалент кількості активної сполуки.

Термін "еквівалент" у цьому контексті стосується загальноприйнятого терміну іонного еквіваленту, де один еквівалент речовини, що бере участь у реакції нейтралізації, відповідає кількості речовини, що утворює або

поглинає 1моль іонів водню в цій реакції. Тобто для монокислотних сполук, таких як раміприл, і моноосновних лужних сполук, таких як NaHCO_3 , еквівалентне співвідношення сполук таке саме, як і молярне співвідношення; для двокислотних сполук, таких як хінаприл- HCl , стабілізований NaHCO_3 , один еквівалент NaHCO_3 відповідає двом молям NaHCO_3 ; і подібним чином для двокислотних сполук і двоосновних лужних сполук, таких як NaHCO_3 , еквівалентне співвідношення знову таке саме, як і молярне співвідношення. [Див., наприклад, Skoog, West, Holler Fundamentals of Analytical Chemistry 5th Ed., Saunders College Publishing, NY, 1988].

Як було зазначено, pH композицій підтримується основним стабілізуючим наповнювачем, тобто карбонатом лужного або лужноземельного металу.

Сполуку інгібітора АСЕ зазвичай вибирають з еналаприлу, делаприлу, лізіноприлу, моексиприлу, периндоприлу, хінаприлу, раміприлу, трандолаприлу та їх фармацевтично прийнятних солей. Зокрема, стабільні композиції хінаприлу або його солі одержують згідно з винаходом, описаним у даній заявці.

В інших корисних варіантах втілення композиція даного винаходу також містить у діапазоні приблизно 0,5-50% мас. фармацевтично активної сполуки, вибраної з групи, що складається з діуретиків, включаючи гідрохлортіазид; протикашлевих засобів, включаючи декстрометорфан, гідробромід декстрометорфану, носкапін, цитрат карбетакентану та гідрохлорид хлофедіанолу; антигістамінів, включаючи малеат хлофеніраміну, тарtrat феніндаміну, малеат піриламіну, сукцинат доксиламіну та цитрат фенілтолоксаміну; деконгестантів, включаючи гідрохлорид фенілефрину, гідрохлорид фенілпропаноламіну, гідрохлорид псевдоефедрину, ефедрин; і алкалоїдів, таких як фосфат кодеїну, сульфат кодеїну та морфін. Придатна кількість фармацевтично активної сполуки, такої, як наведені вище, залежить від певної сполуки, тобто активності сполуки та її придатної дози, а також дози фармацевтичної композиції.

Приклад 1

Наступні матеріали змішували способом вологої грануляції для одержання 5мг таблеток хінаприлу.

гідрохлорид хінаприлу	5,4мг
карбонат магнію	63мг
гідрофосфат кальцію, безводний	46,4мг
прежелатинізований крохмаль	21мг
кроскармелоза натрію	2,8мг
стеарат магнію	1,4мг.

Приклад 2

Наступні матеріали змішували способом вологої грануляції для одержання 10/12,5 мг таблеток з хінаприлом і гідрохлортіазидом.

гідрохлорид хінаприлу	10,8мг
гідрохлортіазид	12,5мг
карбонат магнію	49мг
гідрофосфат кальцію, безводний	42,5мг
прежелатинізований крохмаль	21мг
кроскармелоза натрію	2,8мг
стеарат магнію	1,4мг.

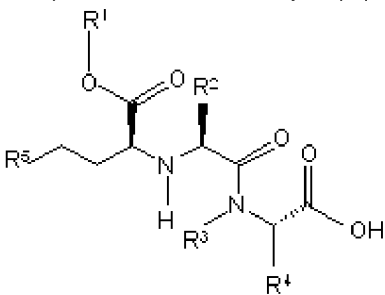
Приклад 3

Стабільність таблеток, одержаних у прикладах 1-2, перевіряли при 40°C протягом 9 днів.

	Продукти деградації Хінаприл DKP	(%) Хінаприлат
Приклад 1	0,2	1,2
Приклад 2	0,3	0,6
(DKP= дикетопіперазин)		

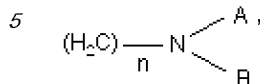
Формула винаходу

1. Фармацевтична композиція, що містить:
а) 0,5 – 50 % мас. сполуки формули I;



у якій

R¹ являє собою водень або алкіл, що має 1-5 атомів вуглецю; R² являє собою водень або C₁-C₄-алкіл або групу



у якій А і В незалежно являють собою водень або C₁-C₄-алкіл і n має значення 1-4;

10 R³ і R⁴ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють гетероциклічну, моно-, ди- або трициклічну кільцеву систему, яка необов'язково заміщена C₁-C₄-алкокси; R⁵ являє собою метил або феніл або її фармацевтично прийнятну сіль;

b) 5 – 90 % мас. карбонату лужного або лужноземельного металу;

15 c) 5 – 90 % мас. нерозчинної солі гідрофосфату лужноземельного металу та менше ніж 10 % мас. сполуки сахариду.

2. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що карбонат лужного або лужноземельного металу вибраний з карбонату магнію, гідрокарбонату натрію та карбонату натрію.

3. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що кількість карбонату лужноземельного металу становить принаймні еквівалент кількості активної сполуки формули I.

20 4. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що сполука формули I вибрана з групи, що включає еналаприл, делаприл, лізиноприл, моексиприл, периндоприл, хінаприл, раміприл, трандолаприл і їх фармацевтично прийнятні солі.

5. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить від 1 до 15 % мас. сполуки формули I.

25 6. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить від 25 до 75 % мас. карбонату лужного або лужноземельного металу.

7. Композиція за п. 6, яка відрізняється тим, що містить від 30 до 50 % мас. карбонату лужного або лужноземельного металу.

8. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить від 15 до 75 % мас. солі нерозчинного гідрофосфату лужноземельного металу.

30 9. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить від 25 до 50 % мас. солі нерозчинного гідрофосфату лужноземельного металу.

10. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка відрізняється тим, що сполукою формули I є хінаприл або його фармацевтично прийнятна сіль.

35 11. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що додатково містить від 0,5 до 50 % мас. фармацевтично активної сполуки, вибраної з групи, що складається з діуретиків, включаючи гідрохлортіазид; протикашлевих засобів, включаючи декстрометорфан, гідробромід декстрометорфану, носкапін, цитрат карбетапентану та гідрохлорид хлофедіанолу; антигістамінів, включаючи малеат хлорфеніраміну, тартрат феніндаміну, малеат піриламину, сукцинат доксиламину та цитрат фенілтолоксаміну; деконгестантів, включаючи гідрохлорид фенілефрину, гідрохлорид фенілпропаноламіну, гідрохлорид псевдоефедрину, ефедрин і алкалоїдів, таких як фосфат кодеїну, сульфат кодеїну і морфін.

40 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 4, 15.04.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.