

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107360 A

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) A 61 K 31/22
A 61 K 47/18
A 61 K 31/366
A 61 K 31/404
A 61 K 9/14
A 61 K 47/02

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107360
(22) Заявено на 06.12.2002
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 11 на 28.11.2003
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
LEK PHARMACEUTICALS D.D.,
LJUBLJANA (SI)

(72) Изобретател(и):
Zlatko Pflaum, Domzale
Janez Kere, Ljubljana (SI)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Юлиан Иванов Върбанов, 1000 София,
ул. "Позитано" 3, ет. 2

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/IB00/00773, 09.06.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO01/93860, 13.12.2001

(54) СТАБИЛИЗИРАН ФАРМАЦЕВТИЧНО ЕФЕКТИВЕН СЪСТАВ И ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА, КОЯТО ГО СЪДЪРЖА

(57) Изобретението се отнася до НМГ-СоА редуктазен инхибитор, който се стабилизира чрез образуване на хомогенен състав с буферираща или алкализираща субстанция. Хомогенният състав се използва като активна субстанция във фармацевтична форма за лечение на увеличен холестерин в кръвта и хиперлипидемия. Ловастатин, правастатин, симвастатин, мевастатин, аторвастатин и техни производни и аналози са известни като НМГ-СоА редуктазни инхибитори. Повечето от тях се получават чрез ферментация, като се използват микроорганизми от различни видове, идентифицирани като принадлежащи към класовете *Aspergillus*, *Monascus*, *Nocardia*, *Amucolopsis*, *Mucor* или *Penicillium*, и някои се получават чрез обработване на ферментационните продукти, като се прилагат методите на химическия синтез, или те са продукт на общ химически синтез. Активните субстанции могат да бъдат дестабилизиращи чрез факторите на околната среда, разпадането им може също да бъде ускорено чрез взаимодействия с други фармацевтични компоненти, такива като пълнители, свързващи вещества, смазващи вещества, носители и разпадащи агенти. Фармацевтичните компоненти и методът за получаване на фармацевтичната формулировка би трябвало да бъдат точно избрани, за да се избегнат нежеланите взаимодействия и реакции.

26 претенции, 3 фигури

BG 107360 A

СТАБИЛИЗИРАН ФАРМАЦЕВТИЧНО ЕФЕКТИВЕН СЪСТАВ И ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМУЛИРОВКА, КОЯТО ГО СЪДЪРЖА

Област на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до неотдавна стабилизиран HMG-CoA редуктазен инхибитор, който се използва във фармацевтична формулировка особено подходяща за лечение на увеличен холестерин в кръвта и хиперлипидемия. По-специално, настоящото изобретение се отнася до стабилизиран и много хомогенен състав на смес включваща HMG-CoA редуктазен инхибитор, такъв като аторвастатин, правастатин, флувастатин и церивастатин, или техни соли, както и твърди фармацевтични формулировки съдържащи гореспоменатия хомогенен състав на сместа като активна субстанция.

Предшестващо състояние на изобретението

Ловастатин, правастатин, симвастатин, мевастатин, аторвастатин, флувастатин и церивастатин, техни производни и аналози са известни като HMG-CoA редуктазни инхибитори и се използват като агенти против увеличен холестерин в кръвта. Болшинството от тях се получават чрез ферментация като се използват микроорганизми от различни видове идентифицирани като видове принадлежащи към класовете *Aspergillus*, *Monascus*, *Nocardia*, *Amucolatorpsis*, *Mucor* или *Penicillium*. Някои се получават чрез обработване на ферментационните продукти като се използват методите на химическия синтез, като симвастатин или те са продукти на обща химическа синтеза, като флувастатин, аторвастатин и церивастатин.

Чистотата на активната субстанция е важен фактор за производството на безопасна и ефективна фармацевтична формулировка. Максимална възможна чистота на продукта е от особена важност, ако фармацевтичният продукт трябва да бъде вземан по-продължителен срок обоснован от лечението или предотвратяването на високи холестеролни нива в кръвта. Акумулирането на нежелателни примеси от лекарства с по-ниско ниво на чистота може да причини различни странични ефекти по време на лечение. Страничните нежелателни примеси, които не могат да бъдат изцяло отстранени при метода за получаване на активната субстанция, разлагането на продуктите, което се случва при подлагане на крайната фармацевтична формулировка на различни фактори на околната среда, такива като температура, влага, ниско рН, въглероден диоксид от въздуха и светлина, също могат да предизвикат значителен проблем. HMG-CoA редуктазните инхибитори срещащи се под формата на соли в крайната фармацевтична формулировка, такава като аторвастатин, правастатин, флувастатин и церивастатин, са особено чувствителни към кисела околна среда в която хидрокси киселини се разпадат в лактон.

Отделно от факта, че гореспоменатата активна субстанция може да бъде дестабилизирана чрез факторите на околната среда, нейното разпадане може също да бъде ускорено чрез взаимодействие с други фармацевтични компоненти, такива като пълнители, свързващи вещества, смазващи вещества, носители и разпадащи агенти. Затова, фармацевтичните компоненти и метода за получаване на фармацевтичната формулировка би трябвало да бъдат точно избрани да се избегнат гореспоменатите нежелателни взаимодействия и реакции.

Стабилността на активната субстанция в кисела околна среда е един от главните проблеми в случая на статините под формата на соли. Един от възможните разтвори на гореспоменатия проблем е описан в EP 0 336 298, разкриващ стабилна фармацевтична формулировка за правастатин. Същността на формулировката е, че се поддържа алкална околна среда така, че водната дисперсия на фармацевтичната формулировка да достига рН над 9, за предпочитане около 10. В допълнение към активната субстанция правастатин, съставът на изобретението включва алкилиращ агент, такъв като магнезиев оксид, който предава на водната дисперсия на гореспоменатата формулировка рН над 9. От гледна точка на стабилността на активната субстанция такава формулировка е ефективна. Обаче, локалната алкална околна среда срещаща се на мястото на разтваряне на фармацевтичната формулировка може да има отрицателното въздействие върху стомашната лигавица с нейната нормално кисела околна среда, специално от относително високото количество алкализиращ агент е необходимо да се осигури приемлива стабилност. Това отрицателно въздействие може да бъде особено очевидно за пациенти с увредена мембрана на стомашната лигавица, където лигавицата per se не е способна да създава достатъчно кисела околна среда вътре в стомаха за нормално храносмилателно функциониране. Това е особено важно при хроничната терапия в случая при профилактика или лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори.

Друг подход за осигуряване на стабилна фармацевтична формулировка е описан от настоящите изобретатели по-рано в РСТ заявка No. РСТ/IB99/01749.

Същност на изобретението

Цел на настоящото изобретение е да осигури фармацевтична формулировка съдържаща като активна субстанция HMG-CoA редуктазен инхибитор, който да проявява отлична стабилност за да се избегнат горе споменатите недостатъци. Особена цел е да се осигури стабилизирана активна субстанция като такава, т.е. преди да бъде формулирана във фармацевтичната формулировка, където HMG-CoA редуктазния инхибитор е предохранително защитен от разпадане.

По-нататъшна цел е да осигури метод за получаване на стабилизирани HMG-CoA редуктазен инхибитор, който да проявява отлична стабилност за да се избегнат горе споменатите недостатъци.

Тези и по-нататъшни цели са доведени до край чрез настоящото изобретение.

Съгласно настоящото изобретение, осигурен е състав включващ хомогенна смес на HMG-CoA редуктазен инхибитор с буферираща субстанция или алкализираща субстанция, който състав се получава чрез съкристализация и/или съутаяване на споменатия HMG-CoA редуктазен инхибитор и споменатите буферираща субстанция или алкализираща субстанция.

Посредством съкристализация и/или съутаяване, самото получено изсушено HMG-CoA редуктазно инхибиторно съединение се смесва с буфериращата субстанция или алкализиращата субстанция в много хомогенна и финно смесена форма. Предполага се че буфериращата субстанция или алкализиращата субстанция финно се

размесва из кристалите на HMG-CoA редуктазния инхибитор, така че да се образува вид защитна "микрооколна среда". Защитният ефект е много по-резултатен от случая на просто смесване или гранулиране на изходните прахове, даже при мокро обработване, както е изложено в EP-A-0 336 298. Освен това, тъй като, вече HMG-CoA редуктазния инхибитор като такъв (в насипно състояние) е ефективно защитен срещу вредни фактори на околната среда, се очаква че благодарение на отличното хомогенно размесване с буфериращата субстанция или алкализиращата субстанция, HMG-CoA редуктазния инхибитор може да бъде обработен по-удобно и стабилно съхранен като такъв, ако е желателно, преди да бъде добавен към фармацевтичната формулировка. В частност, хомогенния състав съгласно настоящото изобретение е високо устойчив на отрицателното въздействие на въглеродния диоксид и влагата от въздуха, и се постига много по-добра защита срещу условия на ниско рН когато съставът включващ HMG-CoA редуктазния инхибитор се въвежда като активна субстанция в крайната фармацевтична формулировка.

Съгласно, настоящото изобретение също е направена налична неотдавна стабилизирана фармацевтична формулировка включваща гореспоменатия специфичен състав като активна субстанция.

Съгласно, настоящото изобретение, по-нататък се осигурява метод за получаване на стабилизирани HMG-CoA редуктазен инхибитор който включва етапа на кристализация и/или утаяване на HMG-CoA редуктазния инхибитор с буфериращата субстанция или алкализиращата субстанция.

Кратко описание на фигурите

Фигура 1А е диаграма която показва нарастването на теглото на пробата правастатин в кристална форма и проба на лиофилизиран правастатин когато е изложена на влагата от въздуха. Фигура 1В показва съответното различие между изходното тегло и теглото в момента.

Фигура 2 е диаграма която показва случая на правастатин в лактонова форма когато правастатин се разтваря в различни буфери с рН в обхвата между 7 и 11 (F = фосфат, C = цитрат, B = борат).

Фигура 3 е диаграма която показва образуването на различни продукти на разпадане (нежелателни примеси) когато правастатин се разтваря в различни буфери с рН в обхвата между 7 и 11 (F = фосфат, C = цитрат, B = борат).

Подробно описание на предпочитани случаи

В изследванията на изобретателите е открито, че има три главни причини за проблемите на нестабилност при случая на фармацевтична формулировка включваща активна субстанция и при случая на насипна активна субстанция.

Първо, активната субстанция, като такава, е много хигроскопична и е невъзможно да се отдели всичката вода от нея. Това е показано чрез следния експеримент: 111.07 mg правастатин в кристална форма (prava izh) и 109.8 mg лиофилизиран правастатин (prava lio) се излагат на влагата от въздуха. Техните тегла се измерват през различни интервали от време. Нарастването на

теглото на двете проби и разликата между изходното тегло и теглото в момента са показани на фигури 1А и 1В.

Друго наблюдение е, че въглеродният диоксид от въздуха може необратимо и обратимо да се свърже с активната субстанция и може да причини намаляване на рН. Това е показано чрез следния експеримент: 5 g натриев правастатин се разтварят в 30 ml метанол, рН се нагласява на 10 с 3 % воден разтвор на NaOH. Добавят се 400 ml етилацетат и се образуват кристалите на натриев правастатин. Кристалите се филтруват и сушат и след това се поставят в три различни атмосфери: нормален въздух, азотна атмосфера и атмосфера на въглероден диоксид. В нормален въздух и в азотна атмосфера рН остава същото за период от 24 часа (нормален въздух : 9.2 , азот : 9.5), но в атмосфера от въглероден диоксид рН намалява през първите две минути от 9.2 на 6.9. След 12 минути рН е 6.6 и след 1 час рН е 6.5 . След това, рН остава постоянно.

Третото наблюдение е, че достатъчна стабилизация на активната субстанция вече се получава при рН най-малко 7.0 , но изгодно висока стабилност се достига при рН най-малко 8.0 . Отбелязва се, че при рН под 8 се осъществява образуване на лактон и също се увеличава количеството на нежелани примеси. Присъствието на влажност във въздуха и атмосфера богата на въглероден диоксид предизвикват отрицателен ефект даже на много ниско рН. Това е показано чрез следния експеримент: Правастатин се разтваря в различни буфери с рН в обхват между 7 и 11 (F = фосфат, С = цитрат, В = борат). Разпространението на правастатин в лактонова форма и образуването на различни продукти на разпадане (нежелателни примеси) се измерва след 1, 5, 13 и 28 дни. Резултатите са показани на фигури 2 и 3.

В настоящото изобретение изненадващо е открито че достатъчна стабилност на активната субстанция, която е HMG-CoA редуктазен инхибитор за предпочитане под формата на сол, също може да бъде получена чрез използване на фармацевтична формулировка, която не създава явно алкална околна среда във водна дисперсия. Вероятно за да се постигне тази ефективност, е важно този HMG-CoA редуктазен инхибитор да присъства в хомогенна смес чрез съкристализация и/или съутаяване с буферизираща субстанция или алкализираща субстанция в състава съгласно настоящото изобретение, преди размесения състав да е въведен във фармацевтичната формулировка като активна субстанция. Съставът от настоящото изобретение, който е фармацевтично активната субстанция, може по същество да съдържа само споменатия хомогенен, съкристализирал или съутаен HMG-CoA редуктазен инхибитор и буферизираща субстанция или алкализираща субстанция, но ако е желателно, може по-нататък да съдържа компоненти и добавки.

Друго изненадващо откритие е, че достатъчна стабилност на HMG-CoA редуктазния инхибитор под формата на сол в насипно състояние може да бъде получена даже когато количество от буферизиращата субстанция или алкализиращата субстанция кристализирало или се утаило с HMG-CoA редуктазния инхибитор е ниско. При конвенционалната стабилизация представена описана в EP-A-0 336 298, алкализиращата субстанция се добавя към фармацевтичната формулировка в количество от 1 до 75 тегл. %, и в примерите тегловното съотношение между алкализиращата субстанция и правастатина е от 33 до 500 %.

Съгласно настоящото изобретение, защитен ефект може да бъде постигнат при по-ниски съотношения на буферизиращата субстанция или алкализиращата субстанция, такива като пог 30 тегл. %, като за предпочитане е това съотношение да е 10 тегл. % или по-малко, повече за предпочитане 5 тегл. % или по-малко, и в частност 1 тегл. % или по-малко, отнесено към количеството на съкристализирания или сътаен HMG-CoA редуктазен инхибитор. По-ниският лимит главно зависи от условията на околната среда и вида и количествата на другите компоненти използвани за фармацевтичната формулировка, но количество най-малко 0.05 или 0.1 тегл. % от буферизиращата субстанция или алкализиращата субстанция, отнесено спрямо количеството на HMG-CoA редуктазния инхибитор е обикновено достатъчно да осигури желанния защитен ефект. Така добавяне на малки количества буферизираща субстанция или алкализираща субстанция отстранява отрицателния ефект на водата винаги присъстваща в насипната субстанция и влагата от въздуха, отстранява отрицателния ефект от ниското рН причинено от други компоненти които са примесени към фармацевтичната формулировка, и отстранява възможното понижаване на рН причинено от въглеродния диоксид. Следователно, активната субстанция и фармацевтичната формулировка съгласно настоящото изобретение са предназначени да отстранят отрицателния ефект на водата присъстваща в насипната субстанция и във фармацевтичната формулировка, да отстранят отрицателния ефект от ниското рН което може да бъде причинено от други компоненти на фармацевтичната формулировка и да отстранят възможно понижаване на рН причинено от въглероден диоксид.

Освен това, признава се, че защитният ефект, специално устойчивостта срещу отрицателното въздействие на въглеродния

диоксид, е по-добра когато буфериращата субстанция или алкализиращата субстанция е съкристализирала и/или сътаена, по-скоро, отколкото само смесена чрез размесване, смилане или гранулиране, което предполага че се характеризира с по-голяма хомогенност, финно разпределяне в състава съгласно настоящото изобретение. Следователно, съответен стабилизиращ ефект може да бъде постигнат с по-малки количества буферираща субстанция или алкализираща субстанция.

Така, възможно е да се смеси HMG-CoA редуктазния инхибитор с други компоненти на фармацевтичната формулировка без да се страхуваме, че разпадане може да бъде причинено от контакта на HMG-CoA редуктазния инхибитор с кисели компоненти, защото микроколната среда на HMG-CoA редуктазния инхибитор е ефективно направена слабо алкална или явно алкална дължащо се на добавянето на малки количества от буфериращата субстанция или алкализиращата субстанция. Това добавяне на буферираща субстанция или алкализираща субстанция е също важно за по-лесното манипулиране със състава на HMG-CoA редуктазния инхибитор в насипно състояние без специални изисквания за атмосфера свободна от въглероден диоксид.

По-нататък, е открито че за стабилността и усвояемостта на фармацевтичната формулировка, за предпочитане, се нагласява както рН-то на получената формулировка във водна среда (обикновено съществуваща като дисперсия), така и рН-то на активната субстанция (т.е. HMG-CoA редуктазния инхибитор-съдържащ само състава).

Най-приемливата стабилност на активната субстанция във формулировките се получава с горния състав, като активна субстанция, която е способна да осигури рН в обхвата от 7 до 12 и за предпочитане от 8 до 11. Стойността на рН е единствената която се получава когато се измерва рН на водната среда съдържаща споменатия състав. В стабилната фармацевтична формулировка съгласно настоящото изобретение, базисното рН на активната субстанция има минимално влияние върху рН на формулировката. Чрез създаване на локална околна среда около активната субстанция, потенциалът на отрицателното въздействие на други компоненти на състава на фармацевтичната формулировка намалява, и възможните реакции между активната субстанция и остатъка от компонентите на състава на фармацевтичната формулировка са също по-малко възможни. Следователно, специфичният състав или активна субстанция се поддържа в стабилна форма когато активната субстанция, която е способна да осигури рН във водна среда в обхвата от 7 до 12 и за предпочитане в обхвата от 8 до 11 се добави към фармацевтичната формулировка.

HMG-CoA редуктазният инхибитор използван за получаване на специфичния състав или активна субстанция от настоящото изобретение обикновено е под формата на сол и може да бъде избран от групата съдържаща правастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин. Тъй като обявеният стабилизиращ ефект става особено в тези случаи, HMG-CoA редуктазният инхибитор е за предпочитане калциева сол на аторвастатина (аторвастатин Ca) и най-предпочитана е натриева сол на правастатина (правастатин Na). По-малката стабилност може да бъде подобрена в съответствие с настоящото изобретение също

при случая с други HMG-CoA редуктазни инхибитори.

Подходящ метод за получаване на гореспоменатия специфичен състав включващ стабилизиран HMG-CoA редуктазен инхибитор ще бъде описан по-нататък. Характеризиращият етап е кристализацията и/или утаяването както на HMG-CoA редуктазния инхибитор така и на буферизиращата субстанция или алкализиращата субстанция от една и съща среда. Този етап може да бъде извършен като краен етап в хода на общоприето изолиране и пречистване на HMG-CoA редуктазния инхибитор, но той може също да бъде извършен чрез използване на вече изолиран HMG-CoA редуктазен инхибитор, който има подходяща (HPLC) чистота най-малко 98 %, за предпочитане най-малко 99.5 %. Първо се осигурява разтвор или дисперсия на HMG-CoA редуктазния инхибитор и буферизиращата субстанция или алкализиращата субстанция. За осигуряване на този разтвор или дисперсия може да бъде използван обикновен разтворител или среда, например низши алкилови алкохоли такива като метанол, етанол, пропанол и изопропилов алкохол, низши алкилови кетони такива като ацетон и метил етил кетон, низши алкил гликолови етери такива като метил гликол, етил гликол, пропилен гликол и етил дигликол, и двуполярни апротонни разтворители такива като N,N-диметил-формамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA) и диметил сулфоксид (DMSO), включително смеси на тези разтворители. Ацетонът и низши алкилови алкохоли, такива като метанол, са предпочитани. След това, органичният разтворител, в който съединенията са по-малко или лошо разтворими или неразтворими, се добавя по такъв начин, че да се позволи HMG-CoA редуктазния инхибитор и буферизиращата субстанция или алкализиращата субстанция да кристализират и/или да се утаят заедно. Примери за органични разтворители включват:

Визши алкилови алкохоли такива като бутанол, изобутанол амил алкохол, хексанол, 2-етилхексанол, бензилов алкохол и циклохексанол, визши алкилови кетони такива като метилбутил кетон, метил изобутил кетон и циклохексанон, естери такива като метил ацетат, етил ацетат, n-пропил (и изопропил) ацетат, n-бутил (и изо-бутил или вторичен-бутил) ацетат и амил ацетат, етери такива като диетил етер и диизопропил етер, хлорирани въглеродороди такива като метилен хлорид и хлороформ, ацетонитрил и други подобни, включващи смеси от тези разтворители. Етил ацетатът е особено предпочитан като органичен разтворител.

pH на състава (активната субстанция) се нагласява, за предпочитане, в горния специфичен обхват, посредством съкristализацията или съутаяването на буфериращата субстанция или алкализиращата субстанция в гореспоменатите количества.

Буфериращата субстанция или агент е подходящо избрана от групата включваща соли на неорганични киселини, соли на органични бази или соли на органични киселини. Примери за соли на неорганични киселини включват натриев или калиев цитрат, натриев или калиев фосфат или хидроген фосфат, двуосновен натриев фосфат, натриев, калиев, магнезиев или калциев карбонат или хидроген карбонат, сулфат, или смеси на такива буфериращи агенти, или други подобни; карбонатен буфер или фосфатен буфер, такъв като натриев карбонат или натриев фосфат, е предпочитан. Примери за соли на органични основи включват аминоксидин карбонат или хидроген карбонат, гуанидин карбонат или хидроген карбонат, сукцинимид карбонат или хидроген карбонат, 1-адамантил амин карбонат или хидроген карбонат, N,N'-бис(2-хидроксиетил)

етилендиамин карбонат или водороден карбонат, трис (хидроксиметил) аминометан карбонат или водороден карбонат, D(-)-N-метилглюкамин карбонат или водороден карбонат, или други подобни. Примери за соли на органични киселини включват калиеви или натриеви соли на оцетна киселина, лимонена киселина, млечна киселина, аскорбинова киселина, малеинова киселина, фенолоцетна киселина, бензоена киселина, лаурил сярна киселина, или други подобни.

Алкализиращата субстанция или агент е подходящо избрана от групата включваща метални оксиди, неорганични основи, органични основи и органични киселини с алкален характер. Примери на метални оксиди включват магнезиев оксид и алуминиев оксид. Примери на неорганични основи включват хидроксид на алкален метал такъв като натриев хидроксид, калиев хидроксид, хидроксид на алкалоземен метал такъв като калциев хидроксид или магнезиев хидроксид. Примери на органични алкални вещества включват сукцинимид, 1-адамантил амин, N,N'-бис(2-хидроксиетил) етилендиамин, трис (хидроксиметил) аминометан, D(-)-N-метилглюкамин, или други подобни. Примери на органични киселини с основен характер включват 3-(N-морфолино)пропансулфонова киселина, 4-[циклохексил амино]-1-бутансулфонова киселина, 4-[циклохексил амино]-1-етансулфонова киселина и соли на алкален метал или алкалоземен метал на тези киселини, аргинин, орнитин, лизин, или други подобни.

Буфериращата или алкализиращата субстанция може също да бъде получена *in situ*, например чрез добавяне на хидроксид на алкален метал или алкалоземен метал към разтвора и след това продухване на въглероден диоксид в разтвора докато се постигне желано рН.

Съставът или активната субстанция от настоящото изобретение както е описан по-горе след това се добавя към крайната фармацевтична формулировка чрез подходящ метод за формулиране. Освен това, съставът (фармацевтично активната субстанция) от настоящото изобретение, фармацевтичната формулировка съгласно настоящото изобретение могат по-нататък да включват най-малко един компонент избран от групата включваща пълнител, свързващо вещество, разпадащ агент, носител, буферизиращ агент; по желание по-нататък включваща най-малко един компонент избран между оцветяващи агенти, цветни лакове, ароматни вещества, адсорбенти, филм - образуватели и пластификатори.

По-нататък, чрез добавяне на буферизираща или алкализираща субстанции към формулировката, е възможно ефективно да се подобри и поддържа устойчивостта на крайната формулировка срещу въглероден диоксид чрез неутрализиране на подкисляващото въздействие. Всяка една от гореописаните буферизиращи или алкализиращи субстанции може да бъде допълнително използвана за фармацевтичната формулировка. Възможно е да се избегне отрицателно въздействие върху стомашната лигавица на пациентите по време на прилагането на фармацевтичната формулировка, като за предпочитане е да се използва допълнителна буферизираща субстанция, и да се нагласи рН на формулировката, т.е. когато фармацевтичната формулировка е доведена до разтвор или дисперсия, да се осигури рН от порядъка под 9, за предпочитане под 8.5, от друга страна, по-ниската граница на рН получена чрез фармацевтичната формулировка е подходящо да бъде 6, за предпочитане 7. Количеството на допълнителната буферизираща или алкализираща субстанция може да бъде 20 тегл. % или по-малко,

повече за предпочитане 10 тегл. % или по-малко базирано върху общото тегло на таблетката.

Фармацевтичната формулировка от това изобретение може да включва, в допълнение към HMG-CoA редуктазния инхибитор, който е чувствителен към ниско рН на околната среда, един или повече пълнители, такива като микрокристална целулоза, лактоза, захари, нишестета, модифицирано нишесте, манитол, сорбитол и други полиоли, декстрин, декстран и малтодекстрин, калциев карбонат, калциев фосфат и/или хидроген фосфат, сулфат, едно или повече свързващи вещества такива като лактоза, нишестета, модифицирано нишесте, декстрин, декстран и малтодекстрин, микрокристална целулоза, захари, полиетилен гликоли, хидроксипропил целулоза, хидроксипропил метилцелулоза, етилцелулоза, хидроксиетил целулоза, метилцелулоза, карбоксиметил целулоза, желатин, акациева смола, тразант, поливинилпиролон, магнезиево алуминиев силикат, един или повече разпадащи агенти такъв като натриево напречно кармелоза, напречно-свързан поливинилпиролон, напречно-свързано карбоксиметил нишесте, нишестета и микрокристална целулоза, магнезиево алуминиев силикат, калиев полиакрилин, един или повече различни носители такива като магнезиев стеарат, калциев стеарат, цинков стеарат, калциев бехенат, натриев стеарил фумарат, талк, магнезиев трисиликат, стеаринова киселина, палмитинова киселина, карнаубски восък, силициев диоксид, един или повече буферирани агенти такива като натриев или калиев цитрат, натриев фосфат, двуосновен натриев фосфат, калциев карбонат, хидроген фосфат, фосфат, сулфат, натриев или магнезиев карбонат, натриев аскорбинат, бензоат, натриев или калиев хидроген карбонат, лаурил сулфат, или смеси на такива буферирани агенти.

Ако е необходимо, формулировката също може да включва повърхностно-активни вещества и други общоприети компоненти за твърди фармацевтични формулировки такива като оцветяващи агенти, цветни лакове, ароматни вещества и адсорбенти. Могат да бъдат използвани следните повърхностно-активни вещества: йонни повърхностно-активни вещества, такива като натриев лаурил сулфат или нейонни повърхностно-активни вещества такива като различни полуксамери (полиоксиетиленови и полиоксипропиленови кополимери), природни или синтезирани лецитини, естери на сорбитан и мастни киселини (такъв като Span[®], произведен от Atlas Chemie), естери на полиоксиетиленсорбитан и мастни киселини (такъв като Tween[®], произведен от Atlas Chemie), полиоксиетилирано хидрогенирано рициново масло (такова като Cremophor[®], произведено от BASF), полиоксиетиленови стеарати (такива като Brij[®], произведени от Atlas Chemie), диметилполисилоксан или всяка комбинация от гореспоменатите повърхностно-активни вещества.

Ако твърдата фармацевтична формулировка е под формата на покрити таблетки, покритието може да бъде получено най-малко от един филм-образувател такъв като хидроксипропил метилцелулоза, хидроксипропил целулоза, най-малко от един пластификатор такъв като полиетилен гликоли, дибутил себацат, триетил цитрат, и други фармацевтични допълнителни субстанции общоприети за филмови покрития, такива като пигменти, пълнители и други.

Твърдите фармацевтични формулировки съгласно настоящото изобретение могат да бъдат получени както е описано по-долу:

- Сместа от активната субстанция, пълнителя, свързващото вещество, буферизиращия агент, разпадащия агент и ако е необходимо повърхностно-активно вещество и други общоприети компоненти за твърди фармацевтични формулировки се хомогенизира като се използват подходящи смесители. Добавят се носители и/или смазващи вещества и сместа се хомогенизира отново. Получената смес се пресова в таблетки или напълва в капсули. Ако е необходимо, таблетките могат да бъдат покрити с филм.

- Сместа от активната субстанция, пълнителя, свързващото вещество, буферизиращия агент, разпадащия агент и ако е необходимо повърхностно-активно вещество и други общоприети компоненти за твърди фармацевтични формулировки се хомогенизира като се използват подходящи смесители, гранулира се с подходящ разтворител такъв като вода, етанол, метанол, изопропилов алкохол, n-бутилов алкохол, ацетон, диетилов етер, етил ацетат, изопропилов ацетат, метилов ацетат, дихлорометан и метанол, и смеси на тези разтворители такива като етанол и ацетон, метанол и ацетон, дихлорометан и метанол, и техни смеси. Резултатът от гранулирането се суши в подходящи сушилни такива като стандартни сушилни от дебел листов материал, сушилни със слой от флуидизиран материал, вакуумни и микровълнови сушилни. При сухото гранулиране се добавят носители и/или смазващи вещества и ако е необходимо други общоприети компоненти за твърди фармацевтични формулировки. Получената смес се хомогенизира

отново и се пресова в таблетки или напълва в капсули. По избор таблетките се покриват с филм.

Настоящото изобретение се илюстрира, но не означава, че се ограничава със следните примери.

Примери

В примерите са използвани следните контролно измервателни уреди: LDC HPLC система: колона (30 x 4,6) mm Lichrospher, детектор 236 nm, образец ≈ 500 mg/L инжектор 5 μ L, подвижна фаза А: 15 % ACN, подвижна фаза В: 90 % ACN, градиент 0' : 100 % А, 3,5' 100 % В, поток 2,8 ml/min; рН метър: Iskra MA 5741

(I) Стабилизиране на HMG-CoA редуктазен инхибитор чрез добавяне на соли на неорганични киселини

Пример 1: Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на натриев карбонат

Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се натриев карбонат (10 mg, разтворен в 0.15 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се с свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °C в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,6 % и рН е 9,5 (1 %) / 9,8 (5 %).

Резултатите от измерванията на стабилността са показани в таблица 1.

Пример 2: Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на натриев хидроген карбонат

Натриев правастатин (I-17226103В, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се натриев хидроген карбонат (10 mg, разтворен в 0.15 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се с свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °С в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,4 g) е 99,6 % и рН е 9,2 (1 %) / 9,6 (5 %).

Резултатите от измерванията на стабилността са показани в таблица 1.

Пример 3: Стабилизиране чрез добавяне на ди-натриев хидроген фосфат

Натриев правастатин (I-17226103В, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се ди-натриев хидроген фосфат (10 mg, разтворен в 0.15 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се с свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °С в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,6 % и рН е 8,0 (1 %) / 8,4 (5 %).

Резултатите от измерванията на стабилността са показани в таблица 1.

Пример 4: Стабилизиране с натриев хидроксид и въглероден диоксид
Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се натриев хидроксид за да се достигне рН = 9,5, в разтвора се продухва въглероден диоксид за да се достигне рН 8,3 (равновесие) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се със свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °С в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,6 % и рН е 7,7 (1 %) / 8,3 (5 %).

Резултатите от измерванията на стабилността са показани в таблица 1.

(II) Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на соли на органично алкално вещество

Пример 5: Стабилизиране чрез добавяне на аминоксидин хидроген карбонат

Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се аминоксидин хидроген карбонат (10 mg, разтворен в 1 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се със свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °С в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,2 g) е 99,6 % и рН е 8,1 (1 %) / 8,8 (5 %).

Резултатите от измерванията на стабилността са показани в таблица 1.

(III) Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на соли на органични киселини

Пример 6: Стабилизиране чрез добавяне на натриев ацетат

Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се натриев ацетат (10 mg, разтворен в 0,15 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се със свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °С в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,6 % и рН е 7,9 (1 %) / 8,3 (5 %).

Резултатите от измерванията на стабилността са показани в таблица 1.

(IV) Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на неорганично алкално вещество

Пример 7: Стабилизиране чрез добавяне на магнезиев оксид (или хидроксид)

Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се магнезиев оксид (10 mg) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се със свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °С в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,6 % и рН е 8,7 (1 %) / 9,3 (5 %).

Резултатите от измерванията на стабилността са показани в таблица 1.

(V) Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на органично алкално вещество

Пример 8: Стабилизиране чрез добавяне на L-аргинин

Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се L-аргинин (10 mg, разтворен в 0,15 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се със свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °C в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,6 % и рН е 8,9 (1 %) / 9,3 (5 %).

Резултатите от измерванията на стабилността са показани в таблица 1.

(VI) Резултати от примери 1 до 8.

Таблица 1

Експеримент		След получаване		След 1 седмица във въздушна атмосфера	
Проба	буферен/алкализирателен агент	pH (1%)	pH (5%)	pH (1%)	pH (5%)
I-17226103B	Обикновени кристали	7.4	7.7	7.2	7.6
Пример 1	Na ₂ CO ₃	9.5	9.8	9.5	9.8
Пример 2	NaHCO ₃	9.2	9.6	9.3	9.7
Пример 3	Na ₂ HPO ₄	8.0	8.4	8.0	8.4
Пример 4	NaOH/CO ₂	7.7	8.3	7.7	8.4
Пример 5	аминогуан. HCO ₃	8.1	8.8	8.2	8.9
Пример 6	CH ₃ COONa	7.9	8.3	8.0	8.4
Пример 7	MgO	8.7	9.3	8.8	9.5
Пример 8	L-аргинин	8.9	9.3	8.9	9.3

(VII) Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на соли на органични киселини с алкален характер

Пример 9: Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на натриева сол на 3-(N-морфолино) пропансулфонова киселина (MOPS)

Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и pH 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се натриева сол на 3-(N-морфолино) пропансулфонова киселина (50 mg, разтворена в 0,3 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените

кристали се отфилтруват, промиват се със свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °C в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,5 % и рН е 8,1 (1 %) / 8,5 (5 %).

(VIII) Стабилизиране на натриев правастатин чрез добавяне на органично алкално вещество

Пример 10: Стабилизиране чрез добавяне на трис (хидроксиметил) аминометан

Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се трис (хидроксиметил) аминометан (50 mg, разтворен в 0,4 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват, промиват се със свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °C в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,6 % и рН е 8,0 (1 %) / 8,3 (5 %).

Пример 11: Стабилизиране чрез добавяне на N,N'-бис (2-хидроксиетил) етилендиамин

Натриев правастатин (I-17226103B, 5 g) с хроматографска чистота 99,5 % и рН 7,4 (1 %) / 7,7 (5 %) се разтваря в метанол (30 ml), добавя се N,N'-бис (2-хидроксиетил) етилендиамин (50 mg, разтворен в 0,4 ml вода) и накрая се добавя етилацетат (400 ml, съдържащ 2 % вода). След 1 час получените кристали се отфилтруват,

промиват се със свеж етилацетат (50 ml) и се сушат при 40 °C в продължение на 6 часа под вакуум.

Хроматографската чистота на получените кристали (4,3 g) е 99,6 % и рН е 8,3 (1 %) / 8,9 (5 %).

(IX) Резултати от примери 9 до 11.

Таблица 2

Експеримент	След получаване	След 1 седмица във въздушна атмосфера			
		рН		рН	
Проба	буферен/алкализирещ агент	(1%)	(5%)	(1%)	(5%)
	Обикновени кристали	7.4	7.7	7.2	7.6
Пример 9	MOPS натриева сол	8.1	8.5	8.1	8.6
Пример 10	Трис (хидроксиметил) аминометан	8.0	8.3	8.0	8.3
Пример 11	N,N'-бис (2-хидроксиетил) етилендиамин	8.3	8.9	8.3	8.8

(X) Обобщение

Главната причина за нестабилността на HMG-CoA редуктазия инхибитор в насипно състояние, такъв като натриев правастатин, е въглероден диоксид от въздуха и последващото намаляване на рН на активната субстанция. Резултатът от намаляването на рН е превръщането на натриев правастатин в лактонова форма.

Като се използват различни буфери или алкализирани агенти в съставяване и/или съкристиализация с HMG-CoA редуктазния инхибитор, е възможно да се направи много хомогенен състав като фармацевтично активна субстанция където HMG-CoA редуктазния инхибитор е ефективно защитен от съществуването на дестабилизация, виж резултатите показани в таблици 1 и 2. В същото време, рН на насипната активна субстанция може да бъде поставено в подходяща стойност както се желае. Например, натриевият правастатин е особено стабилен при рН между 8 и 10. В горните примери се използват 0.2 тегл. % буферирац или алкализирани агент спрямо натриевия правастатин, но по-ниско или по-високо количество също действа ефективно.

Съставите съгласно настоящото изобретение получени както е описано по-горе могат да бъдат въведени в характерни количества във фармацевтичната формулировка, например както е описано в по-ранната РСТ заявка No. РСТ/В99/01749 въведена тук чрез цитиране, където активната субстанция е заместена от съставите съгласно настоящото изобретение.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Състав включващ хомогенна смес от HMG-CoA редуктазен инхибитор с буферираща субстанция или алкализираща субстанция, получена чрез съкristализация и/или съутаяване на споменатия HMG-CoA редуктазен инхибитор и споменатата буферираща субстанция или алкализираща субстанция.

2. Състав съгласно претенция 1, където споменатата буферираща субстанция или алкализираща субстанция се съдържа в хомогенната смес в количество 10 тегл. % или по-малко, спрямо количеството на HMG-CoA редуктазния инхибитор.

3. Състав съгласно претенция 1, където споменатата буферираща субстанция или алкализираща субстанция се съдържа в хомогенната смес в количество 1 тегл. % или по-малко, спрямо количеството на HMG-CoA редуктазния инхибитор.

4. Състав съгласно претенция 1, който по същество включва само споменатата хомогенна смес.

5. Състав съгласно всяка една от претенции 1 до 4, където споменатата буферираща субстанция използвана за съкristализация и/или съутаяване е избрана от групата включваща соли на неорганични киселини, соли на органични алкални вещества и соли на органични киселини.

6. Състав съгласно всяка една от претенции 1 до 4, където споменатата алкализираща субстанция използвана за съкristализация и/или съутаяване е избрана от групата включваща

метални оксиди, неорганични алкални вещества, органични алкални вещества и органични киселини с алкален характер.

7. Състав съгласно всяка една от претенции 1 до 6, който е способен да осигури рН в обхвата от 7 до 12.

8. Състав съгласно всяка една от претенции 1 до 6, който е способен да осигури рН в обхвата от 8 до 11.

9. Състав съгласно всяка една от претенции 1 до 8, където споменатия НМГ-СоА редуктазен инхибитор използван за съкристиализация и/или съутаяване е под формата на сол.

10. Състав съгласно всяка една от претенции 1 до 9, където споменатия НМГ-СоА редуктазен инхибитор е избран от групата включваща правастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин и техни фармацевтично приемливи соли.

11. Състав съгласно всяка една от претенции 1 до 10, където споменатия НМГ-СоА редуктазен инхибитор използван за съкристиализация и/или съутаяване има чистота най-малко 98 %.

12. Състав включващ хомогенна смес на натриев правастатин с буферираща субстанция или алкализираща субстанция, получена чрез съкристиализация и/или съутаяване на споменатия натриев правастатин и споменатата буферираща субстанция или алкализираща субстанция.

13. Фармацевтична формулировка включваща като активна субстанция състав както е определен във всяка една от претенции 1 до 11.

14. Фармацевтична формулировка включваща като активна субстанция състав съдържащ натриев правастатин както е определено в претенция 12.

15. Фармацевтична формулировка съгласно претенция 13 или 14, която е способна да осигури рН в обхвата от 6 до 9.

16. Фармацевтична формулировка съгласно претенция 13 или 14, която е способна да осигури рН в обхвата от 7 до 8.5.

17. Фармацевтична формулировка съгласно всяка една от претенции 13 до 15, която по-нататък включва допълнително количество буферираща субстанция.

18. Фармацевтична формулировка съгласно всяка една от претенции 13 до 16, която по-нататък включва най-малко един компонент избран от групата съдържаща пълнител, свързващо средство, разпадащ агент, носител, буфериращ агент; по избор по-нататък включваща най-малко един компонент избран между оцветяващи агенти, цветни лакове, ароматни вещества, адсорбенти, филм-образуватели и пластификатори.

19. Метод за получаване на стабилизирани HMG-CoA редуктазен инхибитор, включващ етапа на кристализация и/или утаяване на споменатия HMG-CoA редуктазен инхибитор заедно с буферираща субстанция или алкализираща субстанция.

20. Метод съгласно претенция 19, където етапът на кристализация и/или утаяване включва осигуряване на разтвор съдържащ споменатия HMG-CoA редуктазен инхибитор и споменатата буферизираща субстанция или алкализизираща субстанция, и след това добавяне на органичен разтворител към разтвора по такъв начин, че да се позволи споменатия HMG-CoA редуктазен инхибитор и споменатата буферизираща субстанция или алкализизираща субстанция да кристализират и/или да се утаят.

21. Метод съгласно претенция 19 или 20, където споменатата буферизираща субстанция е избрана от групата включваща соли на неорганични киселини, соли на органични алкални вещества и соли на органични киселини.

22. Метод съгласно претенция 19 или 20, където споменатата алкализизираща субстанция е избрана от групата включваща метални оксиди, неорганични алкални вещества, органични алкални вещества и органични киселини с алкален характер.

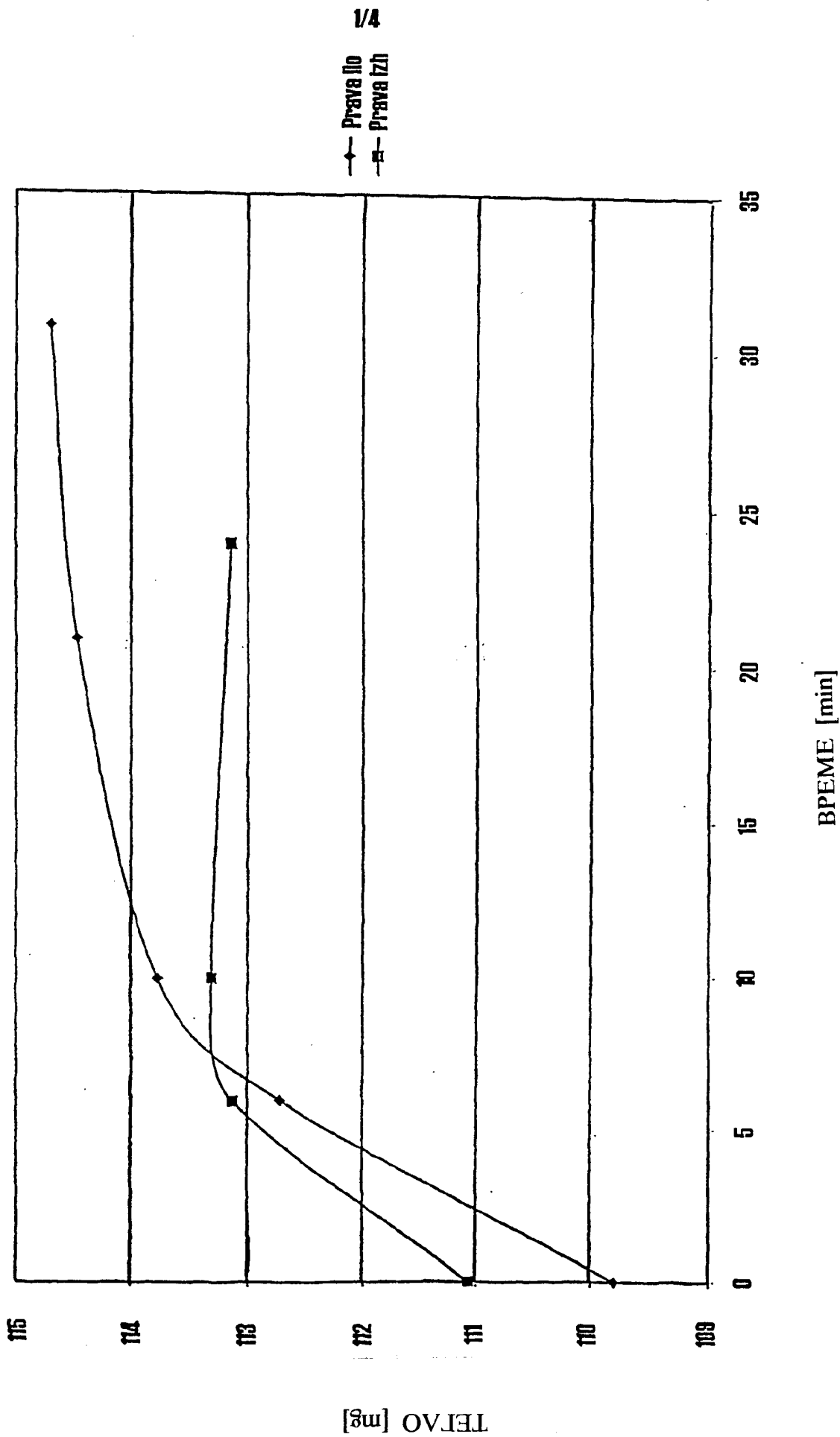
23. Метод съгласно претенция 20, където органичният разтворител е етил ацетат.

24. Метод съгласно всяка една от претенции 19 до 23, където споменатия HMG-CoA редуктазен инхибитор използван за съкристализация и/или съутаяване е под формата на сол.

25. Метод съгласно всяка една от претенции 19 до 24, където споменатия HMG-CoA редуктазен инхибитор е избран от групата включваща правастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин и техни фармацевтично приемливи соли.

26. Метод съгласно претенция 25, където споменатия HMG-CoA редуктазен инхибитор е натриева сол на правастатин (правастатин Na) или калциева сол на аторвастатин (аторвастатин Ca).

ФИГУРА 1А



2/4

—♦— ПРАВА ПО
—■— ПРАВА IZH

ФИГУРА 1В

