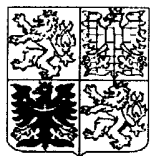


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 776

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1992 - 3633

(22) Přihlášeno: 10.12.1992

(30) Právo přednosti:
12.12.1991 US 1991/805667

(40) Zveřejněno: 15.09.1993
(Věstník č. 9/1993)

(47) Uděleno: 30.11.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.01.2001
(Věstník č. 1/2001)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/405
A 61 K 31/505
A 61 K 31/192
A 61 K 9/20
A 61 P 3/06
A 61 P 9/10

(73) Majitel patentu:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce vynálezu:

Kabadi Mohan B., Marlboro, NJ, US;

Vivilecchia Richard Victor, Rockaway, NJ, US;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

Stabilizovaný farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Popisuje se stabilizovaný farmaceutický prostředek, jehož vodný roztok má hodnotu pH 8 až 10, inhibující biosyntézu cholesterolu, který obsahuje 0,5 až 60 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost prostředku, HMG-CoA reduktázové sloučeniny ze souboru, zahrnujícího sodnou sůl R*,S*-(E)-(±)-7-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny, sodnou sůl 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-(1-methylethyl)-2-dimethylaminopyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny a sodnou sůl erythro-(±)-(E)-7-[3-(4-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,1'-1H-inden]-2'-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny, a 0,1 až 60 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost prostředku, alkálie ze souboru, zahrnujícího uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, a jako zbytek farmaceuticky vhodný nosič nebo excipient.

CZ 287776 B6

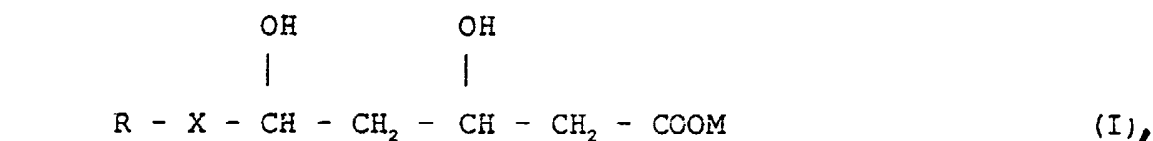
Stabilizovaný farmaceutický prostředekOblast techniky

5

Vynález, se týká farmaceutického prostředku, obsahujícího HMG-CoA reduktázovou sloučeninu, který má zvýšenou stabilitu při skladování.

10 Dosavadní stav techniky

Některé HMG-CoA reduktázové sloučeniny, tj. inhibitory biosyntézy cholesterolu, jsou užitečné pro léčení hyperlipoproteinemie a aterosklerózy. Jsou to sloučeniny obecného vzorce



15

kde R je organický zbytek, X je $-\text{CH}=\text{CH}-$, výhodně $(\text{E})-\text{CH}=\text{CH}-$, a M je fyziologicky přijatelný kation, například kation alkalického kovu nebo amonný kation, výhodně sodný nebo draselný kation a ještě výhodněji sodný kation,

20

kteřé jsou mimořádně citlivé na degradaci při hodnotě pH nižší než přibližně 8. Jako příklad takové sloučeniny lze uvést látku, označenou podle USAN jako fluvastatinium (dále uváděnou jako „fluvastatin“), což je chemicky sodná sůl $\text{R}^*, \text{S}^*-(\text{E})-(\pm)-7-[3-(4\text{-fluorfenyl})-1-(1\text{-methylethyl})-1\text{H-indol-2-yl}]-3,5\text{-dihydroxy-6-heptenové kyseliny}$ - viz evropská patentová přihláška EP-A-1 14027.

25

Bylo například zjištěno, že kinetika degradace fluvastatinu ve vodném roztoku je při různých pH následující:

pH	% zbylého fluvastatinu při 37 °C	
	po 1 hodině	po 24 hodinách
7,8	98,3	98,0
6,0	99,6	97,1
4,0	86,7	25,2
1,0	10,9	0

30

Výše uvedená nestabilita fluvastatinu a příbuzných. HMG-CoA reduktázových sloučenin je zřejmě způsobená extrémní labilitou β, δ -hydroxyskupin na řetězci heptenové kyseliny a přítomností dvojné vazby, takže při neutrálním až kyselém pH se tyto, sloučeniny podrobují snadno eliminačním nebo izomeračním nebo oxidačním reakcím, při kterých se tvoří

35

konjugované nenasycené aromatické sloučeniny, jakož i threo-izomer, odpovídající laktony a další produkty degradace.

Pro získání lékových forem, které je možné nabízet na trhu, má u takové sloučeniny zásadní důležitost její adekvátní ochrana proti destabilizaci v závislosti na pH.

40

Kromě toho citlivost na teplo a světlo, jakož i hygroskopičnost těchto sloučenin klade zvláštní požadavky na výrobu a skladování lékových forem.

45

Podstata vynálezu

S překvapením byly nalezeny farmaceutické prostředky, obsahující výše uvedené sloučeniny, s prodlouženou dobou stability při skladování. V těchto prostředcích je například 95 % hmotn. výchozího množství léčiva aktivních po dvouleté a delší době skladování při +25 °C a +30 °C.

Prostředky podle vynálezu zaručují při orálním podání rychlou a v podstatě úplnou střevní absorpci léčebné látky.

Další výhodou stabilizovaných prostředků podle vynálezu je to, že je lze snadno připravit postupem, založeným na vodném nebo jiném rozpouštědle, například mokrou granulací.

V souladu s tím vynález popisuje stabilizovaný farmaceutický prostředek, jehož vodný roztok má hodnotu pH 8 až 10, inhibující biosyntézu cholesterolu, který obsahuje 0,5 až 60 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost prostředku, HMG-CoA reduktázové sloučeniny ze souboru, zahrnujícího sodnou sůl R*, S*-(E)-(+/-)-7-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny, sodnou sůl 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-(1-methylethyl)-2-dimethylaminopyridin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny a sodnou sůl erythro-(+/-)-(E)-7-[3-(4-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,1'-1H-inden]-2'-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny a 0,1 až 60 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost prostředku, alkálie ze souboru, zahrnujícího uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, a jako zbytek farmaceuticky vhodný nosič nebo excipient.

Bylo zjištěno, že výsledný prostředek podle vynálezu vykazuje prodlouženou skladovací životnost HMG-CoA reduktázové sloučeniny (účinné látky), a to dokonce v přítomnosti vlhkosti, nebo pokud prostředek dále obsahuje jinak potenciálně reaktivní excipient, jako je laktóza.. Stabilita účinné látky v prostředku podle vynálezu může být nejméně 95 % hmotn., a zpravidla je mezi 98 a 99 % hmotn., vztaženo vždy na výchozí hmotnost účinné látky, po 18 měsících i delší době při 25 °C.

Alkálii přítomnou v prostředku může být jediná sloučenina ze souboru, definovaného výše, nebo směs takových sloučenin. Alkálie upravuje pH vodného roztoku nebo disperze prostředku podle vynálezu na hodnotu 8 až 10, výhodně 9 až 10. Konkrétněji alkálie vytváří „mikro-pH“ 8 až 10 kolem částic prostředku, jestliže je na nich adsorbována voda, nebo jestliže je voda v malém množství přidána do prostředku.

Hodnotu pH je možno stanovit dispergováním nebo rozpuštěním jednotkové dávky prostředku, obsahující například 20 mg fluvastatinu nebo ekvivalentní množství jiné výše uvedené účinné sloučeniny, v 10 až 100 ml vody.

Výše uvedené alkálie mohou být ve vodě rozpustné nebo slabě rozpustné až v podstatě ve vodě nerozpustné.

Jako příklady ve vodě rozpustných alkálií lze uvést uhličitán sodný nebo draselný a hydrogenuhličitán sodný nebo draselný.

Stabilizovaný prostředek podle vynálezu může obsahovat výhodně například 0,5 až 40 % hmotn. účinné látky (například fluvastatinu) a 0,1 až 35 % hmotn., zejména 1 až 15 % hmotn., rozpustného uhličitanu či hydrogenuhličitanu, například hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu sodného nebo jejich směsi.

Mezi příklady ve vodě, nerozpustných nebo slabě rozpustných alkálií, které lze rovněž potenciálně použít v prostředcích podle vynálezu, patří sloučeniny, obvykle používané v antacidových prostředcích, například uhličitán či hydrogenuhličitán. hořečnatý, uhličitán vápenatý, a jejich směsi.

Zvláště účinnými alkáliemi, které mohou být obsaženy v prostředku podle vynálezu, jsou například uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan vápenatý a jejich směsi.

- 5 Prostředky, vykazující zvláště zajímavou stabilitu při skladování, obsahují současně jak ve vodě rozpustnou alkálii, tak ve vodě nerozpustnou nebo slabě rozpustnou alkálii.

Podstatného zlepšení stability a dalších výhod se dosáhne zejména při použití kombinace hydrogenuhličitanu nebo uhličitanu sodného s uhličitanem vápenatým.

10

Hydrogenuhličitan sodný výhodně slouží k neutralizaci kyselých skupin v prostředku za přítomnosti vlhkosti, která se může adsorbovat na částice prostředku během skladování. Uhličitan vápenatý vykazuje ve skladovaném prostředku pufrovací účinek, bez zjevného ovlivnění uvolňování léčiva po požití. Dále bylo zjištěno, že uhličitanové soli dostatečně stabilizují účinnou látku, takže lze k přípravě stabilizovaného prostředku podle vynálezu využít běžné výrobní postupy, používající vodu, například trituraci s vodou nebo mokrou granulaci.

15

Uhličitan vápenatý může být vysrážený nebo mletý, výhodně však vysrážený.

20

Alkálie je v prostředku obsažena v takovém množství, aby upravila hodnotu pH vodného roztoku nebo disperze tohoto prostředku na 8 až 10, výhodně 9 až 10. Prostředek podle vynálezu obsahuje typicky 0,5 až 40 % hmotn. účinné látky a výhodně 20 až 35 % hmotn. alkálie.

25

Množství konkrétní použité alkálie bude do určité míry záviset na použitém výrobním postupu. Například u prostředku ve formě tablet by množství uhličitanu vápenatého nemělo překročit množství, které lze snadno podrobit lisování, a uhličitan vápenatý se v takovém případě obecně použije v kombinaci se snáze lisovatelnou látkou, například s hydrogenuhličitanem sodným. Na druhé straně prostředek ve formě kapslí může obsahovat větší množství špatně lisovatelných složek, za předpokladu, že celková směs zůstane dostatečně volně tekoucí a zpracovatelná:

30

Prostředek v pevné jednotkové dávkovací formě může vykazovat poměr ve vodě rozpustného uhličitanu k nerozpustnému uhličitanu od například 1 : 40 do 2 : 1.

35

Tableta podle vynálezu může například obsahovat uhličitan vápenatý a hydrogenuhličitan sodný v hmotnostním poměru 2 : 1 až 1 : 2. Prostředek ve formě kapsle může obsahovat tyto látky v hmotnostním poměru například 25 : 1 až 35 : 1.

40

Kromě účinné látky a alkálie se v prostředcích podle vynálezu obecně používá rovněž plnidlo (nosič) pro zlepšení zpracovatelnosti. Potenciálně vhodné nosiče jsou v oboru dobře známy (viz například Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA, str. 1635-1636) a patří mezi ně laktóza a další glycidy, předželatinovaný škrob, například škrob 1500^R (Colorcon Corp.), kukuřičný škrob, hydrogenfosforečnan vápenatý, celulóza, mikrokrytalická celulóza, cukry, chlorid sodný a jejich směsi, výhodně pak laktóza, mikrokrytalická celulóza, předželatinovaný škrob a jejich směsi.

45

Vzhledem k jejím nadobyčejným vlastnostem z hlediska dezintegrace a lisovatelnosti je zvláště vhodná mikrokrytalická celulóza (Avicel^R, FMC Corp.) a směsi, obsahující mikrokrytalickou celulózu a jedno nebo více dalších plnidel, například předželatinovaný škrob.

50

Mezi další přísady (excipienty), které mohou být začleněny do prostředku pro usnadnění zpracování nebo/a dosažení zlepšených vlastností lékové formy, patří známá tabletizační pojidla (například želatina, cukry, přírodní a syntetické kaučuky, jako je karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmethylcelulóza, mikrokrytalická celulóza a jejich směsi), dezintegrační činidla (například zesíťená karboxymethylcelulóza, croscarmelóza, crospovidon, natriumglykolát škrobu), mazadla (například stearat hořečnatý, hydrogenovaný

55

- rostlinný olej, karnaubský vosk apod.), činidla zlepšující tekutost (například oxid křemičitý), anti-adherenty nebo glidanty (například mastek), jakož i sladidla, barviva (například oxid železa, hliníková barviva), chuťové přísady, antioxidanty atd. Výběr konkrétní přísady nebo přísad a použitá množství může odborník snadno určit pomocí standardních postupů a praktik pro přípravu tablet, kapslí nebo jiných lékových forem. Obecně bude účinné množství tabletizačního pojidla činit asi 1 až 10 % hmotn., výhodně 1 až 5 % hmotn., anti-adherentů nebo glidantů asi 1 až 10 % hmotn., dezintegračních činidel asi 1 až 5 % hmotn. a mazadel asi 0,1 až 2 % hmotn., vztaženo vždy na celkovou hmotnost prostředku.
- 10 Prostředky podle vynálezu lze formulovat známými způsoby pro získání standardních jednotkových orálních dávek účinné sloučeniny, například 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg atd., ve formě kapslí, tablet, pelet atd.
- 15 Na tablety, pelety nebo kapsle pro orální podání mohou být popřípadě aplikovány potahovací materiály k ochraně léčivé látky před předčasnou degradací trávící kyselinou před dosažením místa ve střevech, kde probíhá absorpce. Takové látky jsou známé a patří mezi ně například ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, acetátftalát celulózy, polyvinylacetátftalát, ftalát methylcelulózy, či kopolymery methakrylové kyseliny a methylesterů methakrylové kyseliny (například Eudragit^R, Rohm Pharma). Střevní potah se výhodně aplikuje v množství, způsobujícím asi 5% až 12%, výhodně 8% až 10% zvýšení hmotnosti kapsle, pelety nebo tabletového jádra.
- 20 Prostředky podle vynálezu ve formě tablet se vhodně potahují k ochraně proti vlhkosti a vyblednutí a zamaskování hořké chuti léčiva. Bud může střevní potah obsahovat neprůhledné přísady a barviva, nebo může být na tabletové jádro nanesen běžný neprůhledný potah, popřípadě poté, co bylo potaženo látkou, chránící před působením žaludečních šťáv.
- 25 Mezi příklady vhodných přísad, tvořících potahy, které mohou být aplikovány na prostředky podle vynálezu, patří například polyethylenglykol, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, hydrofilní polymery, jako je hydroxypropylcelulóza, hydroxymethylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza a podobně, přičemž výhodná je hydroxypropylmethylcelulóza (například Opadry Yellow^R, Colorcon Corp.). Mezi hydrofobní přísady, tvořící potahy, které lze aplikovat za použití organického rozpouštědla, patří například ethylcelulóza, acetát celulózy, kopolymery polyvinylalkoholu a anhydridu kyseliny maleinové atd. Potahový film se obecně aplikuje v množství způsobujícím asi 1% až 10%, výhodně asi 2% až 6% zvýšení hmotnosti pelety nebo tabletového jádra.
- 30 Mezi další běžné složky potahů patří plastifikátory, například polyethylenglykol (například polyethylenglykol 6000), triethylcitrát, diethylftalát, propylenglykol, glycerol či butylftalát, v obvyklých množstvích, jakož i výše uvedené neprůhledné přísady, jako je oxid titaničitý, a barviva, například oxid železa, hliníková barviva atd.
- 40 Potahy lze aplikovat pomocí běžných postupů ve vhodných potahovacích pánvích nebo zařízeních s fluidním ložem, za použití vody nebo/a běžných organických rozpouštědel (například methylalkoholu, ethylalkoholu, izopropylalkoholu), ketonů (acetonu, ethylmethylketonu), chlorovaných uhlovodíků (methylenchloridu, dichlorethanu) atd.
- 45 Prostředek podle vynálezu může mít například následující složení (v hmotnostních procentech, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku): 0,5 až 60 % hmotn. (zpravidla 0,5 až 40 % hmotn.) účinné sloučeniny (například fluvastatinu), 0,1 až 60 % hmotn. alkálie (například uhličitánových solí) a 1 až 65 % hmotn. nosiče (například mikrokrytalické celulózy).
- 50 Takový prostředek obsahuje například (v hmotnostních procentech, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku): 0,5 až 60 % hmotn. HMG-CoA reduktázové sloučeniny (například fluvastatinu), 10 až 55 % hmotn. alkálie (například uhličitánových solí) a 10 až 65 % hmotn. nosiče (například mikrokrytalické celulózy).
- 55

Jiný příklad prostředku podle vynálezu obsahuje například (v hmotnostních procentech, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku): 0,5 až 60 % hmotn. účinné sloučeniny (například fluvastatinu), 5 až 40 % hmotn. uhličitanu vápenatého, 0,5 až 20 g hmotn. hydrogenuhličitanu sodného a 10 až 65 % hmotn., nosiče (například mikrokrytalické celulózy).

Prostředek ve formě kapsle podle vynálezu obsahuje například (v hmotnostních procentech, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku): 0,5 až 60 % hmotn. (zejména 0,5 až 40 % hmotn.) účinné sloučeniny (například fluvastatinu), 25 až 40 % hmotn. uhličitanu vápenatého, 0,5 až 10 % hmotn. hydrogenuhličitanu sodného a 20 až 35 % hmotn. mikrokrytalické celulózy, a popřípadě další nosič (například předželatinovaný škrob) v množství 15 až 30 % hmotn.

Prostředek ve formě tablety podle vynálezu obsahuje například (v hmotnostních procentech, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku): 0,5 až 60 % hmotn. účinné sloučeniny (například fluvastatinu), 5 až 20 % hmotn. uhličitanu vápenatého, 5 až 20 % hmotn. hydrogenuhličitanu sodného a 50 až 65 % hmotn. mikrokrytalické celulózy.

Stabilizované prostředky podle vynálezu lze připravit pomocí různých postupů a výrobních způsobů, obecně známých v oboru.

Při přípravě prostředků podle vynálezu je důležité, aby účinná sloučenina a alkálie byly uvedeny do bezprostředního kontaktu. Potřebného bezprostředního kontaktu lze dosáhnout smícháním těchto složek za sucha pro získání v podstatě homogenní směsi (výhodně před přidáním nosiče a zbývajících excipientů) a následujícím vylisováním.

Nicméně pro získání velmi stabilních prostředků se výhodně použije výrobní postup na bázi vody nebo jiného rozpouštědla, přičemž se účinná sloučenina a alkálie vzájemně smísí za přítomnosti malého množství například vody k vytvoření částic, obsahujících účinnou sloučeninu a alkálii v bezprostředním kontaktu. Vzhledem k hygroskopičnosti a citlivosti na vlhkost u HMG-CoA reduktázových sloučenin, jako je fluvastatin, je neočekávané, že účinná látka je za použití tohoto postupu dostatečně stabilizovaná alkálií a odolává degradaci.

Podle jednoho provedení tohoto postupu se účinná sloučenina a alkálie trituruje s vodou a výsledné částice se poté vysuší. Nosič a zbývajcí excipienty, které byly ponechány stranou jako „externí fáze“ těchto částic, se poté smíchají s vysušenými částicemi za vzniku prostředku, vhodného pro zapouzdření (enkapsulaci), tabletování a podobně.

Podle jiného provedení postupu na bázi rozpouštědla, které může napomáhat následnému sušení na fluidním loži, se účinná sloučenina a alkálie za mokra granulují známými postupy, tj. smíchají se v mokřém stavu společně s určitým množstvím nosiče. Takto vytvořené granule se poté po vysušení smíchají s případným zbylým množstvím nosiče a dalšími zbývajcími excipienty, například pojídkem či mazadlem, a lze je tudíž tabletovat; zapouzdřit nebo jinak tvarovat do dávkovací formy.

Pro dosažení delší skladovatelnosti prostředků je důležité, aby byly částice, připravené triturací nebo granulací za mokra nebo jiným postupem na bázi vody, v podstatě úplně vysušeny, tj. do úrovně hmotnostní ztráty sušením (L.O.D.) ne vyšší než 3 % a výhodně ne vyšší než 2 %.

Sušení se obvykle provádí v podnosové sušičce nebo na fluidním loži, přičemž sušení na fluidním loži je výhodnější. Sušení se typicky provádí při vstupní teplotě asi 50 °C a při relativní vlhkosti (RH) pod 50 %.

Při výrobě prostředku se účinná sloučenina a zbývajcí složky lékové formy (s výjimkou mazadla) výhodně před triturací nebo granulací za mokra prosijí přes síto o velikosti ok 0,42 až 0,59 mm, přičemž se obecně nejprve prosije účinná sloučenina a poté se smíchá s prositými

dalšími složkami. Kromě toho se vysušené částice nebo granule prosijí sítem o velikosti ok 0,84 až 1,00 mm, aby je bylo možné dobře smíchat s dalšími složkami.

5 Prostředky určené k tabletování se zpravidla prosijí menším sítem, například o velikosti ok 0,73 mm, poté se smíchají s mazadlem a vylisují, kdy tento stupeň prosévání obecně vyžaduje další sušicí stupeň, přičemž se vlhké částice nebo granule, získané triturací nebo granulací, vysuší na hodnotu L.O.D. 6 až 8 %, poté se prosijí sítem o velikosti ok 1,41 až 1,68 mm a poté se znovu suší na hodnotu L.O.D. 2 až 3 %.

10 Při alternativním výrobním postupu, vzhledem k výše popsané trituraci nebo granulaci za mokra, lze účinnou sloučeninu a alkálii společně lyofilizovat, tj. sušit vymražením, z vodného roztoku, výhodně jako stupeň in situ při výrobě léku.

15 Jak je uvedeno v příkladech patentu USA č. 4 739 073, připraví se fluvastatin, jakož i sodné soli nebo jiné farmaceuticky přijatelné soli dalších HMG-CoA reduktázových sloučenin, typicky hydrolyzou odpovídajícího esteru například hydroxidem sodným v roztoku v ethanolu. Ethanol nebo jiná organická fáze se poté odpaří a ke zbývající fázi, obsahující účinnou sloučeninu, se přidá voda za vzniku vodného roztoku, ze kterého se (obecně po extrakci organickým rozpouštědlem) izoluje lyofilizací HMG-CoA reduktázová sloučenina.

20 Bylo zjištěno, že ve vodě rozpustnou, stabilizující alkálii, jako je uhličitán nebo hydrogenuhličitán sodný nebo jiná alkálie, lze přidat in situ k výše uvedené vodné fázi, obsahující fluvastatin nebo jinou HMG-CoA reduktázovou sloučeninu, a po vysušení této vodné fáze vymražením lze získat částice, obsahující účinnou sloučeninu, lyofilizovanou společně s přidanou alkálií.

25 Lze tak dosáhnout velmi dobrého kontaktu účinné sloučeniny a stabilizátoru, takže lze připravit stabilní prostředky podle vynálezu, například z účinné sloučeniny a uhličitanu sodného v hmotnostním poměru asi 10 : 1 až 100 : 1. Například u společně lyofilizovaného prostředku podle vynálezu bylo zjištěno, že obsah pouze 0,1 % hmotn. uhličitanu sodného je účinný k získání vysoce stabilizovaného léčebného prostředku.

35 Lyofilizace se provádí běžnými postupy a zařízením tak, že se nejprve sníží teplota roztoku z teploty místnosti na teplotu pod teplotou tuhnutí, obvykle v rozsahu asi -45 °C, a aplikuje se vysoké vakuum, například asi 400 Pa nebo méně, a pak se teplota zvýší na teplotu místnosti nebo více, což vede k odpaření vodného rozpouštědla. Získané částice jsou v podstatě prosté rozpouštědla a optimálně obsahují v podstatě homogenní směs účinné sloučeniny a stabilizátoru.

Získané částice lze poté kombinovat s dalšími excipienty, například plnidly, pojidly, mazadly atd.

40 Prostředek podle vynálezu, získaný libovolným z výše uvedených postupů, lze zpracovat do dávkovací formy pomocí v oboru známých postupů, například tabletováním, enkapsulací, peletizací, lisováním apod.

45 Jak již bylo uvedeno výše, lze dávkovací formu pro zvláštní zlepšení vlastností opatřit střevním nebo/a jiným potahem.

50 Potahování tablet na bázi mikrokrytalické celulózy střevním nebo jiným potahem za použití potahovací formulace na bázi vody je vhodné provádět při teplotě vrstvy 30 až 50 °C, vstupní teplotě 50 až 80 °C a relativní vlhkosti (RH) méně než 50 %.

Pro dosažení optimální stability prostředku je důležité, aby dávkovací forma, opatřená střevním nebo/a jiným potahem, byla usušena na obsah vlhkosti, nepřevyšující 4 % a výhodně nepřevyšující 3 %.

55

Výsledná tableta nebo kapsle by měla být během skladování chráněna před oxidací, indukovanou teplem nebo světlem, jakož i před proniknutím vlhkosti.

Bylo zjištěno, že kapsle a tablety, připravené z prostředku podle vynálezu, vykazují výbornou stabilitu při skladování.

Dávkovací formy jsou vhodné pro jejich zamýšlené použití. Tablety nebo kapsle podle vynálezu s obyčejným potahem. vykazují dobu rozpadu (dezintegrace) asi 10 až 30 minut. Tablety nebo kapsle se střevním potahem vykazují dobu rozpadu obecně od asi 30 minut do asi 6 hodin.

Při testech za použití prostředků podle vynálezu lze získat následující výsledky:

Fluvastatin v množství 20, 40 a 80 mg je účinný při snižování LDL-C (nízkohustotních lipidů) v závislosti na dávce a při zvyšování HDL-C (vysokohustotních lipidů) u primární hypercholesterolemie (typ IIa) a smíšené dyslipidemie (typ IIb). Kategorickou analýzou bylo zjištěno, že 72 až 90 % pacientů, kterým byl podáván fluvastatin v dávce 20 až 80 mg, reagovali na toto léčení snížením LDL-C o více než 15 % ze základní hodnoty. Průměrné snížení LDL-C u těchto pacientů činilo 26 % při podání fluvastatinu v dávce 20 mg, 29 % při podání fluvastatinu v dávce 40 mg a 36 % při podání fluvastatinu v množství 40 mg dvakrát denně. Přibližně u 62 pacientů, kterým byl podáván fluvastatin v množství 40 mg dvakrát denně, bylo dosaženo alespoň 30% snížení hladin LDL-C ze základní hodnoty (průměrně 41 %). U pacientů se smíšenou dyslipidemií fluvastatin významně snižoval TG (triglyceridy) v závislosti na dávce (přičemž průměrná snížení se pohybovala od 19 % do 27 % po terapii, trávající 12 týdnů).

Následující příklady blíže ilustrují vynález, aniž by ho však v jakémkoli směru omezovaly. Procenty, uváděnými v příkladech, stejně jako jinde v tomto textu, jsou procenta hmotnostní, není-li uvedeno jinak.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Připraví se orální fluvastatinová 20mg kapsle. č. 3, která má následující složení:

Tabulka 1

Složka	Množství (mg)
fluvastatin	21,06
uhličitan vápenatý, USP ^a	62,84
hydrogenuhličitan sodný, USP	2,00
mikrokrytalická celulóza, NF ^b	23,35
předželatinovaný škrob, NF ^c	20,95
vyčištěná. voda, USP	q.s.*
dodatečné přísady	
mikrokrytalická celulóza	33,88
předželatinovaný škrob	20,95
mastek, USP	9,43
stearát hořečnatý, NF	1,05

^a těžký, vysrážený

^b Avicel PH 102 (FMC Corp.)

^c škrob 1500 (Colorcon Corp.)

*odstraněna během zpracování

- a) Fluvastatin, 2 mg hydrogenuhlčitanu sodného, 62,84 mg uhličitanu vápenatého, 23,35 mg mikrokrytalické celulózy a 20,95 mg předželatinovaného škrobu se míchá po dobu 5 minut., směs se proseje sítím o velikosti ok 0,42 mm a poté se míchá po dobu dalších 3 minut.
- 5 b) Ke směsi se přidá voda za míchání po dobu 4 minut, za vytvoření mokrých granulí.
- c) Mokré granule se suší v sušičce s fluidním ložem při vstupní teplotě 50 °C do hodnoty L.O.D. (hmotnostní ztráty sušením) 1,59 %.
- 10 d) Vysušené granule se prosijí přes síto o velikosti ok 0,84 mm a míchají se s dodatečným množstvím mikrokrytalické celulózy a předželatinovaného škrobu po dobu 10 minut. Poté se ke směsi přidá mastek a stearát hořečnatý (přičemž obě tyto přísady byly předem prosety přes vyztuženou tkaninu o velikosti ok 0,25 mm) za míchání po dobu 5 minut.
- 15 Výsledný prostředek má hodnotu L.O.D. 2,65 %. Disperze tohoto prostředku v 10 až 100 ml vody má pH 10.
- e) Prostředek se naplní do modré neprůhledné kapsle, která se manuálně vyleští solí.
- 20 Tato kapsle splňuje specifikaci rozpustnosti 75 % po 30 minutách při použití metodiky USP paddle method.

Bylo zjištěno, že léčivo (účinná sloučenina) zůstalo z 99 % netknuté po 18 měsících skladování při teplotě 30 °C v prostředí, chráněném před světlem a vniknutím vlhkosti.

25

Příklad 2

- 30 Stejným způsobem, jako je popsán v příkladu 1, se připraví 40mg kapsle č. 3 dvojnásobné velikosti při použití dvojnásobného množství jednotlivých složek, uvedených v tabulce 1.

Příklad 3

- 35 Stejným způsobem, jako je popsán v příkladu 1, se připraví 10mg fluvastatinová kapsle č. 3, s tím, že se použije dalších 10 mg mikrokrytalické celulózy.

Příklad 4

40

Připraví se orální fluvastatinová 20mg tableta, která má následující složení:

Tabulka 2

45	Složka	Množství (mg)
	fluvastatin	21,06
	uhličitan vápenatý, USP	25,00
	hydrogenuhlčitan sodný, USP	25,00
	mikrokrytalická celulóza, NF ^d	23,35
50	natrium-croscarmelóza, NF ^e	3,00
	polyvinylpyrrolidon, USP ^f	6,00
	stearát hořečnatý, NF	1,00
	vyčištěná voda, USP	q.s.*

55 ^d Avicel PH 101 (FMC Corp.)

^e Ac-Di-Sol (FMC Corp.)

^f Kollidon 30 (BASF Corp.)

* odstraněna během zpracování

- 5 a) Fluvastatin, uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitan sodný, mikrokrytalická celulóza, polyvinylpyrrolidon a natrium-croscarmelóza se zvlášť prosijí vždy přes síto o velikosti ok 0,42 mm, poté se smísí a míchají po dobu 3 minut, výsledná směs se prosije přes síto o velikosti ok 0,42 mm a v míchání se pokračuje po dobu 2 minut.
- 10 b) K výsledné směsi se přidá voda za míchání po dobu 5 minut, za vytvoření mokrých granulí.
- c) Granule se suší v sušičce s fluidním ložem při vstupní teplotě 50 °C do hodnoty L.O.D. (hmotnostní ztráty sušením) 6 až 8 %. Granule se prosijí přes síto o velikosti ok 1,41 mm a znovu se suší až hodnota L.O.D. nepřevyšuje 2,5 %. Vysušené granule se prosijí přes síto
- 15 o velikosti ok 0,73 mm a míchají se po dobu 3 minut.
- d) Stearát hořečnatý se prosije přes vyztuženou tkaninu o velikosti ok 0,25 mm a vmíchává se do směsi po dobu 5 minut.
- 20 Výsledný prostředek má hodnotu L.O.D. nepřevyšující 2 %. Disperze tohoto prostředku v 10 až 100 ml vody má pH 10.
- e) Výsledný světle žlutě zbarvený prostředek se tabletuje za použití 8mm razidla, k vytvoření
- 25 tabletového jádra o hmotnosti 200 mg.
- f) Na tabletové jádro se nanese hydroxypropylmethylcelulózová formulace Opadry Yellow^R, YS-1-6347-G, Colorcon Corp. ve formě 10% vodné suspenze, ve fluidní vrstvě se vstupní teplotou, nastavenou na 70 až 75 °C, přičemž se dosáhne hmotnostního přírůstku tablety 5 až
- 30 6 %.
- Výsledná tableta splňuje specifikaci rozpustnosti 75 % po 30 minutách při použití metodiky USP paddle method.
- Bylo zjištěno, že léčivo (účinná sloučenina) zůstalo z 99 % netknuté po 18 měsících skladování
- 35 při teplotě 30 °C v prostředí, chráněném před světlem a vniknutím vlhkosti.

Příklad 5

- 40 Stejným způsobem, jako je popsán v příkladu 4, se připraví 40mg fluvastatinová tableta, přičemž složky tabletového jádra jsou přítomné ve dvojnásobných množstvích než v příkladu 4.

Příklad 6

- 45 Stejným způsobem, jako je popsán v příkladu 4, se připraví 10mg fluvastatinová tableta, přičemž složky tabletového jádra jsou přítomné v polovičních množstvích než v příkladu 4.

Příklad 7

- 50 Fluvastatinové tabletové jádro nebo kapsle připravená podle libovolného z výše uvedených příkladů, se potáhne ve fluidní vrstvě při teplotě vrstvy 30 až 50 °C, vstupní teplotě 50 až 80 °C a relativní vlhkosti nižší než 50 % střevním potahem, obsahujícím Eudragit^R (Rohm Pharma),
- 55 nebo alternativně ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, za hmotnostního přírůstku asi 5 až 12 %.

Příklad 8

- 5 Postupem, popsaným v libovolném z výše uvedených příkladů, se připraví prostředek podle vynálezu, který obsahuje jako účinnou sloučeninu sodnou sůl 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-(1-methylethyl)-2-dimethylaminopyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny.

10 Příklad 9

- Postupem, popsaným v libovolném z. výše uvedených příkladů, se připraví prostředek podle vynálezu, který obsahuje jako účinnou sloučeninu sodnou sůl erythro-(±)-(E)-7-[3-(4-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,1'-1H-inden]-2'-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny.

15

Průmyslová využitelnost

- 20 Prostředky, obsahující HMG-CoA reduktázové sloučeniny, tj. inhibitory biosyntézy cholesterolu, jsou užitečné při léčení hyperlipoproteinemie a aterosklerózy.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Stabilizovaný farmaceutický prostředek, jehož vodný roztok má hodnotu pH 8 až 10, inhibující biosyntézu cholesterolu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 0, 5 až 60 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost prostředku, HMG-CoA reduktázové sloučeniny ze souboru, zahrnujícího sodnou sůl R*,S*-(E)-(±)-7-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny, sodnou sůl 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-(1-methylethyl)-2-dimethylaminopyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny a sodnou sůl erythro-(±)-(E)-7-[3-(4-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,1'-1H-inden]-2'-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny, a 0,1 až 60 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost prostředku, alkálie ze souboru, zahrnujícího uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, a jako zbytek farmaceuticky vhodný nosič nebo excipient.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako alkálii směs alkálie ve vodě rozpustné a alkálie ve vodě nerozpustné v hmotnostním poměru 1 : 40 až 2 : 1.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje hmotnostně

- 0,5 až 60 % HMG-CoA reduktázové sloučeniny,
0,5 až 40 % uhličitany vápenatého,
0,5 až 20 % hydrogenuhličitany sodného, a
50 10 až 65 % mikrokrytalické celulózy,

vztaženo vždy na celkovou hmotnost prostředku.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje hmotnostně

- 5 0,5 až 60 % sodné soli R*,S*-(E)-(±)-7-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny,
25 až 40 % uhličitanu vápenatého,
0,5 až 10 % hydrogenuhličitanu sodného, a
20 až 35 % mikrokrytalické celulózy, vztaženo vždy na celkovou hmotnost prostředku.

10

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje hmotnostně

- 15 0,5 až 60 % sodné soli R*,S*-(E)-(±)-7-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny,
5 až 20 % uhličitanu vápenatého,
5 až 20 % hydrogenuhličitanu sodného, a
50 až 65 % mikrokrytalické celulózy,

20 vztaženo vždy na celkovou hmotnost prostředku.

Konec dokumentu

25