

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

26 465

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2013-28998**
(22) Přihlášeno: **20.12.2013**
(47) Zapsáno: **10.02.2014**

(73) Majitel:
Zentiva, k.s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Stasiak Pawel, Gdansk, PL
Dumicic Aleksandra, Zagreb, HR
Voldřichová Petra, Praha, CZ
Chalupová Pavla, Praha, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžicka & Guttman Patentová, známková a
advokátní kancelář, Ing. Jana Fuchsová,
Vinohradská 37, Praha 2, 12000

(54) Název užitého vzoru:
**Tablety inhibitoru HMG-CoA reduktázy s
aktivním potahem obsahujícím ezetimib**

CZ 26465 U1

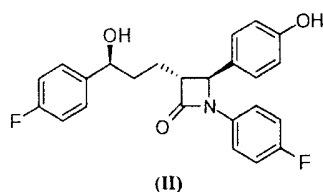
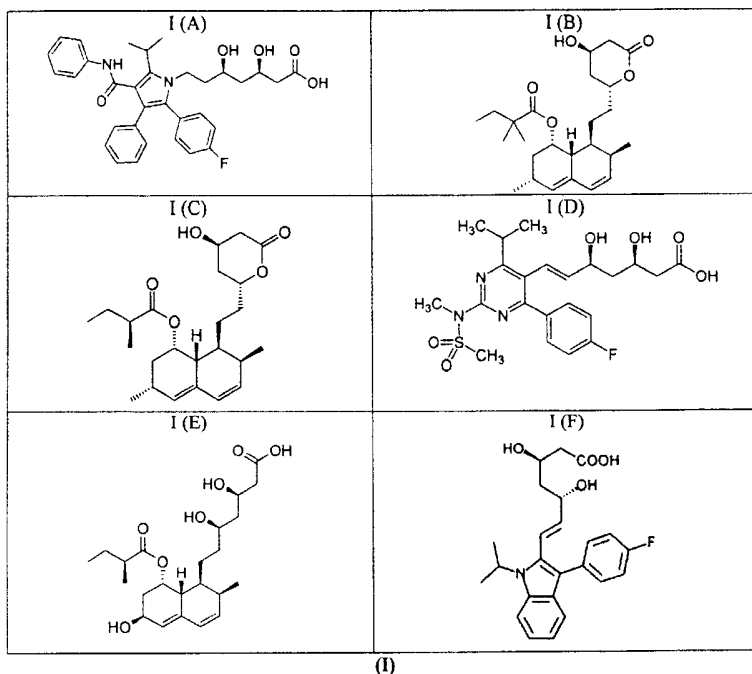
Tablety inhibitoru HMG-CoA reduktázy s aktivním potahem obsahujícím ezetimib

Oblast techniky

Vynález se týká tablet obsahujících inhibitor HMG-CoA reduktázy potažených aktivním potahem obsahujícím terapeuticky účinnou dávku ezetimibu pro lepší léčbu hypercholesterolémie a způsobu jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

Hypercholesterolémie je metabolická porucha způsobená zejména nesprávným stravováním a životním stylem, která zvyšuje riziko srdečních onemocnění a cévních mozkových příhod. Předložený vynález se týká farmaceutických kompozicí dvou aktivních látek, jmenovitě inhibitoru HMG-CoA reduktázy (inhibitoru 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reduktázy neboli statinu) jako je např. atorvastatin ($\beta R, \delta R$)-2-(4-fluoro-phenyl)- β, δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanová kyselina (vzorec IA), simvastatin (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoát (vzorec IB), lovastatin (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxooxan-2-yl]ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2S)-2-methylbutanoát (vzorec IC), rosuvastatin (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enová kyselina (Vzorec ID), pravastatin (3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1R,2S,6S,8R,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-{[(2S)-2-methylbutanoyl]oxy}-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl)-heptanová kyselina (Vzorec IE) a fluvastatin (3R,5S,6E)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enová kyselina (vzorec IF) nebo jejich soli, a ezetimibu (vzorec II), který inhibuje absorpci cholesterolu v tenkém střevě.



Kombinace těchto účinných látek je pak zvláště účinná pro snížení zvýšených hodnot celkového cholesterolu, nízkodenzitního (LDL) cholesterolu, apolipoproteinu B a hladin triglyceridů. Zároveň kombinace těchto účinných látek zvyšuje hladinu vysokodenzitního (HDL) cholesterolu, čímž se zvyšuje poměr HDL/LDL cholesterolu a snižuje riziko chorob souvisejících s hypercholesterolemia. Účinnost kombinace statin-ezetimib byla potvrzena mnohými autory (např. Davis HR et al, 2001; Davidson MH et al, 2004, Gagne C et al, 2002).

Přestože jsou na trhu běžně dostupné přípravky obsahující tyto látky jednotlivě (buď statin nebo ezetimib), bylo prokázáno, že léčba kombinovaným přípravkem obsahujícím obě účinné látky v jedné dávkové formě je účinnější než léčba dvěma přípravky. Je to způsobeno zejména zjednodušením dávkovacího režimu, který je pro pacientem snadnější dodržet. Přestože výroba kombinovaných přípravků je náročná z hlediska slučitelnosti a stability různorodých účinných látek, potřeba kombinovaných léčivých přípravků roste.

Předložený vynález popisuje výrobní proces pro výrobu tablet složených z jádra obsahujícího statin, které je potaženo suspenzí ezetimibu. Toto řešení umožňuje oddělení těchto vzájemně neslučitelných účinných látek a zároveň vykazuje srovnatelné nebo dokonce rychlejší disoluce v porovnání s přípravky obsahujícími vždy jen jednu účinnou látku.

Podstata technického řešení

Předložený vynález se týká tablet obsahujících inhibitor HMG-CoA reduktázy v jádře tablety a ezetimib v potahu tablety. Potažená tableta je vyrobena kompresí směsi obsahující inhibitor HMG-CoA reduktázy, jejímž výsledkem jsou jádra, a tato jádra jsou následně potažena vodnou suspenzí obsahující ezetimib suspendovaný ve vhodném činidle.

Uvedená tableta obsahuje v jádře tablety jako aktivní látku některý ze známých inhibitorů HMG-CoA reduktázy, např. atorvastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin nebo jejich soli v terapeutické dávce (viz tabulka 1). Jádro tablet dále může obsahovat plnivo nebo kombinaci plniv vybrané ze skupiny laktóza, glukóza, celulóza a její deriváty, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, škrob, manitol a další cukerné alkoholy a další plniva známá ze stavu techniky. Jádro tablet dále může obsahovat pojivo nebo kombinaci pojiv vybrané ze skupiny ve vodě rozpustných polymer, jako je polyvinylpyrrolidon, ve vodě rozpustných derivátů celulózy (s výhodou metyl celulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza), cukerné alkoholy (s výhodou mannitol, sorbitol). Jádro tablet dále může obsahovat rozvolňovadlo nebo kombinaci rozvolňovadel vybrané ze skupiny sodná sůl kroskarmelózy, sodná sůl karboxymetylškrobu, krosповidon a algináty. Jádro tablet dále může obsahovat kluzné látky jako je koloidní oxid křemičitý, kukuřičný škrob a lubrikanty jako je stearát hořečnatý nebo vápenatý, kyselina stearová, stearyl fumarát sodný, mastek, polyetylenoxid. Potah tablet obsahuje ezetimib v terapeutické dávce (výhodně 10 mg), filmotvorné látky jako hydroxypropylmethylcelulózu, metylcelulózu, polyvinylalkohol, a případně další pomocné látky vybrané ze skupiny změkčovadel, jako je např. triethylcitrát, dibutyl sebakát nebo polyetylen glykol, surfaktantů jako je např. laurylsulfát sodný, barviv jako jsou oxidy železa a oxid titaničitý a přísady zamezující slepování tablet, např. mastek.

40 Tabulka 1. Terapeutické dávky inhibitorů HMG-COA reduktázy

účinná látka	terapeutická dávka
atorvastatin	10 až 80 mg
simvastatin	5 až 80 mg
lovastatin	10 až 40 mg
rosuvastatin	5-40 mg
pravastatin	10-80 mg
fluvastatin	40-80 mg

Ukázalo se, že pokud jsou ezetimib i statin v jádru kombinované tablety, je disoluce ezetimibu z tablety pomalejší než disoluce ezetimibu z tablety obsahující jako účinnou látku pouze ezetimib, a to díky větší velikosti kombinované tablety a jejímu pomalejšímu rozpadu. Protože je navíc nutné obě účinné látky od sebe separovat a předejít tak jejich nestabilitě způsobené jejich neslučitelností, musí každá účinná látka být nejprve samostatně granulována dříve, než jsou oba granuláty komprimovány do kombinované tablety. Ukázalo se však, že granulace také zpomaluje disoluci, a to zejména disoluci ezetimibu v dávkách 10 mg, která byla významně snížena oproti prodávajícímu přípravku ezetimibu (obr. 1). Proto byl ezetimib nastříkáván v suspenzi spolu s potahovými na jádra tablet obsahující inhibitor HMG-CoA reduktázy s cílem zvýšit disoluci ezetimibu z kombinovaného přípravku. Tímto způsobem došlo k výraznému zlepšení disolučního profilu ezetimibu (10 mg) z kombinované tablety (obr. 2).

Popis obrázků na výkresech

Obrázek 1. Disoluční profil ezetimibu z jader tablet (pH 6,8, 0,2% SDS)

Obrázek 2: Disoluční profil ezetimibu z potahu tablet (pH 6,8, 0,2% SDS)

Výhodné provedení technického řešení

Zlepšeného disolučního profilu bylo dosaženo pro pevné farmaceutické kompozice, zejména potažené tablety, složené z (hmotnostně vzhledem k hmotnosti potažené tablety): 5 až 35 % inhibitoru HMG-CoA reduktázy, jako je např. atorvastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin v jádru tablety
 0,5 až 10 % ezetimibu v potahu tablety
 popřípadě:
 10 až 50 % plniva
 1 až 15 % pojiva
 0,5 až 10 % rozvolňovadla
 0,1 až 2 % kluzných látek
 0,1 až 2 % lubrikantu
 0,5 až 10 % filmotvorných látek
 0,1 až 2 % změkčovadla
 0,05 až 1 % surfaktantu
 0,01 až 0,5 % barviva
 0,01 až 1 % přísady zamezující slepování tablet

Složky farmaceutické kompozice

Kromě aktivních látek může farmaceutická kompozice podle předloženého technického řešení obsahovat pomocné látky umožňující granulaci, tabletování a potahování. Tyto pomocné látky mohou být vybrány (aniž by byly tímto výčtem omezeny) například z následujících skupin:

Plnivo nebo kombinace plniv jako je laktóza, glukóza, celulóza a její deriváty, uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý, škrob, manitol a další cukerné alkoholy další známá ze stavu techniky,
 Pojivo nebo kombinace pojiv jako jsou ve vodě rozpustné polymery (např. polyvinyl pyrrolidon), ve vodě rozpustné deriváty celulózy (s výhodou metyl celulóza, hydroxyetyl celulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza), cukerné alkoholy (s výhodou mannitol, sorbitol),
 Rozvolňovadlo nebo kombinaci rozvolňovadel jako je sodná sůl kroskarmelózy, sodná sůl karboxymethylškrobu, kros повідon a algináty,
 Kluzná látka nebo kombinace kluzných látek jako je koloidní oxid křemičitý, kukuřičný škrob,
 Lubrikant nebo kombinace lubrikantů jako je stearát hořečnatý nebo vápenatý, kyselina stearová, stearyl fumarát sodný, mastek, polyetylenoxid,
 Filmotvornou látku nebo jejich kombinaci, jako je hydroxypropylmethylcelulóza, metylcelulóza, polyvinylalkohol,

- Změkčovadlo nebo kombinaci změkčovadel jako je triethylcitrát, dibutyl sebakát nebo polyetylen-glykol,
 Surfaktant jako je např. laurylsulfát sodný,
 Barvivo jako např. oxidy železa a oxid titaničitý,
 5 Příspěvky zamezující slepování tablet, např. mastek.

- Tableta podle předloženého technického řešení může být připravena následujícími procesními kroky:
 Smíchání inhibitoru HMG-CoA reduktázy s vhodnými pomocnými látkami popsanými výše
 Volitelně suspendování nebo rozpuštění inhibitoru HMG-CoA reduktázy v granulačním roztoku
 10 Volitelně suché nebo vlhké granulování práškové směsi nebo granulace pomocných látek roztokem nebo disperzí inhibitoru HMG-CoA reduktázy
 Volitelně homogenizace směsi s dalšími pomocnými látkami
 Stlačení směsi do jader tablet
 Příprava potahové suspenze obsahující ezetimib a pomocné látky zmíněné výše
 15 Potážení jader tablet potahovou suspenzí
 Zabalení tablet do vhodného obalového materiálu, volitelně v inertní atmosféře obsahující méně než 21 % obj. kyslíku

Výrobní proces

- Výrobní proces potažených kombinovaných tablet sestává z následujících kroků: Smíchání inhibitoru HMG-CoA reduktázy s vhodnými pomocnými látkami za použití vhodného mixéru s rychlostí rotace 10 až 50 ot/min po dobu nejméně 2 min, pokud není inhibitor HMG-CoA reduktázy rozpuštěn nebo dispergován v granulačním roztoku (krok 2), Volitelně, granulace směsi z kroku 1 za použití:

- 25 High-shear granulátoru (tj. granulace hnětením) s vhodným množstvím vody nebo vodného roztoku vhodného pojiva následovaná sušením získaného a případně namletého granulátu (velikost síta 0,8 až 2,5 mm) v sušárně nebo fluidním sušením za teploty vyšší než 30 °C, maximálně však 80 °C po dobu alespoň 5 min, maximálně však 24 hod, pro dosažení ztráty vody do 5 % hmotn., volitelně následováno mletím za použití síta s oky minimálně 0,63 mm a maximálně 2,0 mm,

- 30 fluidního granulátoru s vhodným množstvím vody, vodného roztoku pojiva, organickým rozpouštědlem nebo organickým roztokem pojiva nebo vodnou suspenzí inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo organickou suspenzí inhibitoru HMG-CoA reduktázy, pokud není inhibitor HMG-CoA reduktázy přítomen ve směsi z kroku 1, nástřikem granulační tekutiny vhodnou rychlostí, závislou na velikosti vsádky, na práškovou směs z kroku 1 za použití teploty na vstupu minimálně 30 °C a maximálně 90 °C,

- 35 válcového kompaktoru (roller compactor) za použití síly minimálně 1 kN/cm a maximálně 20 kN/cm následované mletím za použití síta s oky minimálně 0,63 mm a maximálně 2,0 mm,

Volitelně, smíchání granulátu z kroku 2. s dalšími pomocnými látkami, jako jsou kluzné látky a lubrikanty, za použití vhodného mixéru s rychlostí rotace 10 až 50 ot/min po dobu nejméně 2 min,

- 40 Tabletování tabletoviny z kroků 1, 2 nebo 3 za použití vhodného tabletovacího lisu pro získání jader tablet s tvrdostí minimálně 30 N a maximálně 300 N,

- Potážení jader tablet z kroku 4. suspenzí obsahující ezetimib a případně filmotvorné látky, surfaktanty, barviva, změkčovadla a/nebo látky zamezující slepování tablet za použití vhodného zařízení k potahování tablet při rychlosti otáčení a průtoku vzduchu přizpůsobených velikosti vsádky a při teplotě vyšší než 30 °C a nižší než 80 °C, rychlostí nastavené podle velikosti vsádky až do hmotnostního přírůstku odpovídajícímu požadované terapeutické dávce ezetimibu, se zohledněním ostatních použitých pomocných látek; váhový přírůstek musí být přísně sledován během procesu potahování, protože jsou tak ovlivněny výsledky stanovení obsahu a jednotnost obsahu ve vyrobených tabletech.

Technické řešení umožňuje s úspěchem potahovat jádra obsahující statin potahem obsahujícím ezetimib, přičemž jsou zajištěny vyhovující in vitro parametry takto připravených tablet, jako jsou požadované disoluční profily obou účinných látek.

Příklady provedení

- 5 Suchou granulací a tabletováním byly připraveny jádra tablet obsahující vápenatou sůl atorvastatinu, mikrokrytalickou celulózu, uhličitan sodný, monohydrát laktózy, nízko substituovanou hydroxypropylcelulózu, polyvinylpyrolidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý a stearát hořečnatý. Jádra tablet byla potažena suspenzí ezetimibu, hydroxypropylmethylcelulózy, polyetylen glykolu a laurylsulfátu sodného. Složení tablet je uvedeno v tabulce níže.

	mg/tbl
Jádro	
atorvastatin, vápenatá sůl	82,72
uhličitan sodný	256,00
mikrokrytalická celulóza	240,00
monohydrát laktózy	93,28
nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza	80,00
Povidone K12	32,00
koloidní bezvodý oxid křemičitý	8,00
stearát hořečnatý	8,00
	800,00
Potah	
ezetimib	10,00
hydroxypropylmethylcelulóza	6,00
Polyethyleneglykol Macrogol 400	2,00
laurylsulfát sodný	2,00
oxid železa žlutý	0,05
oxid titaničitý	0,6
	820,65

10

Vápenatou sůl atorvastatinu a pomocné látky použité v jádrech tablet byly prosety přes síto 0,8 mm mesh, míchány po dobu 15 min při otáčkách 14 ot/min a stlačeny silou 8 kN/cm. Kompaktát byl namletý přes síto 1,0 mm mesh a tabletován na rotačním tabletovacím zařízení do jader o hmotnosti 802 mg a tvrdosti cca 200 N.

- 15 Hydroxypropylmethylcelulóza byla rozpuštěna ve vodě při teplotě 75 °C za mechanického míchání. Po rozpuštění byl do roztoku přidán a rozpuštěn Macrogol 400. Odděleně byl ve vodě rozpuštěn laurylsulfát sodný a v tomto roztoku byl dispergován ezetimib. Suspenze ezetimibu byla smíchána s roztokem filmotvorných látek, oxidem titaničitým a oxidem železa. Výsledná suspenze byla nastříkována na povrch jader tablet do přírůstku hmotnosti 24,0 mg za použití perforovaného bubnu při teplotě 45 °C.

20

Potažené tablety byly testovány na jednotnost obsahu ezetimibu podle metodologie Pharmacopoei. Stanovení průměrného obsahu (Average assay) i hodnota přijatelnosti (Acceptance Value, AV) byly v limitech stanovených ve Pharmacopoeia (assay 102,0 %, AV 12,7). Byl stanoven disoluční profil (viz obr. 2), který byl vyhovující a srovnatelný s disolučním profilem referenčního přípravku obsahujícím ezetimib jako jedinou účinnou látku.

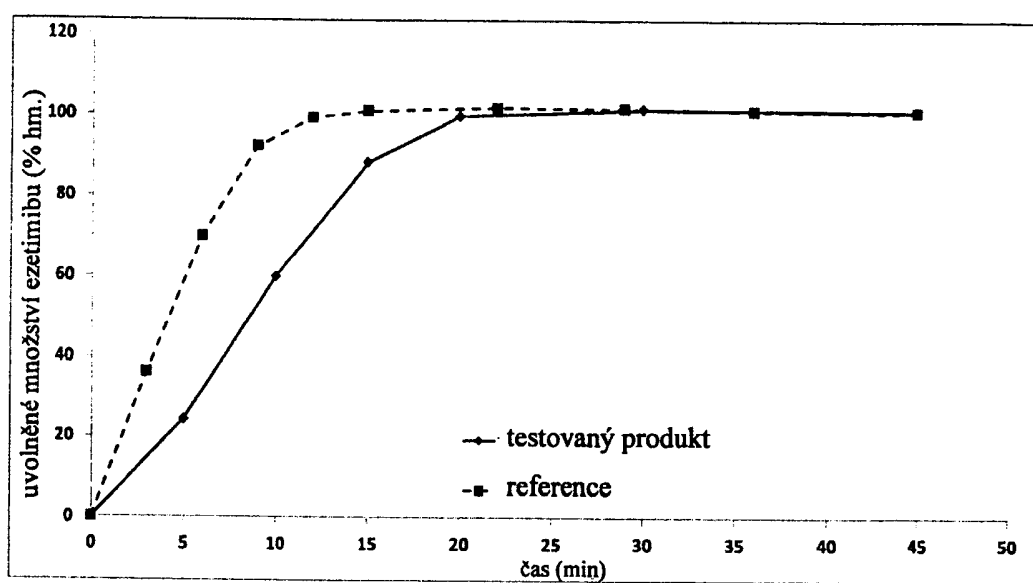
25

NÁROKY NA OCHRANU

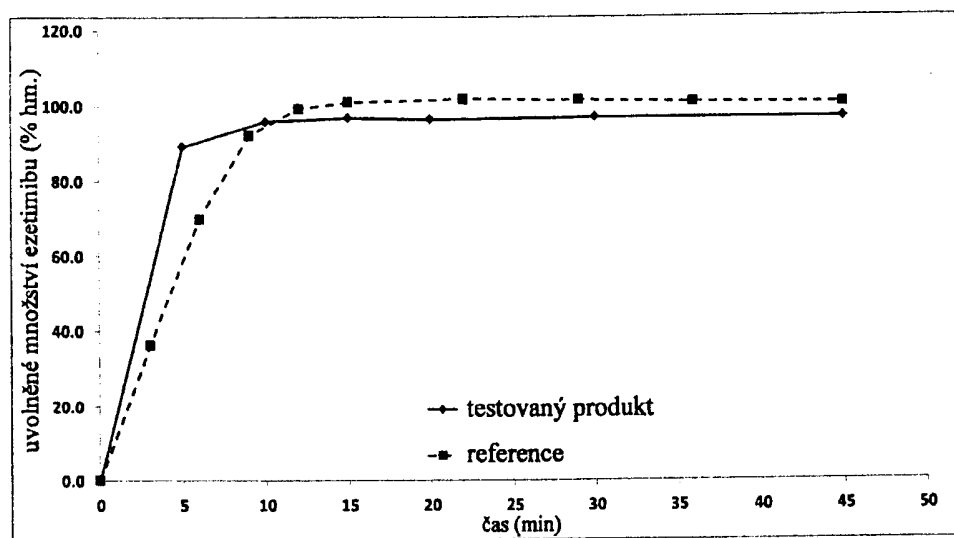
1. Potahovaná tableta obsahující inhibitor HMG-CoA reduktázy a ezetimib, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že inhibitor HMG-CoA reduktázy je obsažen v jádře tablety v množství 5 až 35 % hmotnostních, vztaženo k celkové hmotnosti tablety, a ezetimib je obsažen v potahu tablety v množství 0,5 až 10 % hmotnostních, vztaženo k celkové hmotnosti tablety.
5
2. Potahovaná tableta podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inhibitor HMG-CoA reduktázy je atorvastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin nebo jejich soli.
3. Potahovaná tableta podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inhibitor HMG-CoA
10 reduktázy je atorvastatin.
4. Potahovaná tableta podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsah ezetimibu v potahované tabletě je 10 mg.

2 výkresy

Obrázek 1



Obrázek 2



Konec dokumentu
