

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 024554

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2016.09.30

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201100104

(22) Дата подачи заявки  
2009.06.26

---

(54) ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ РОЗУВАСТАТИН, И СПОСОБ  
ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

---

(31) 08159289.1; P-200900097

(32) 2008.06.27; 2009.04.08

(33) EP; SI

(43) 2011.08.30

(86) PCT/EP2009/004636

(87) WO 2009/156173 2009.12.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВИЛ, Д.Д.,  
НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:  
Оцепек Урос, Врецер Франц,  
Топорисиц Ребека, Буковец Полона,  
Юрсиц Урска (SI)

(74) Представитель:  
Харин А.В., Котов И.О. (RU)

(56) WO-A-2007071357  
WO-A-2008035128  
WO-A-2008062476  
GB-A-2262229  
WO-A-2006054308  
EP-A-1223918

---

(57) Изобретение относится к твердой лекарственной форме, содержащей розувастатин и его фармацевтически приемлемые соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент с низким содержанием влаги.

---

024554 B1

024554 B1

024554

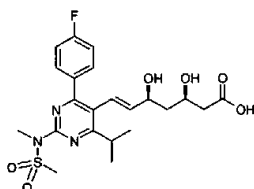
B1

Настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме, содержащей в качестве активного компонента розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

### Предшествующий уровень техники

Известно, что класс соединений под названием "статины" представляет собой ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы. Примеры соединений, относящихся к данному классу, включают аторвастатин, флувастатин, ловастатин, церивастатин, правастатин, симвастатин и розувастатин. Вследствие эффективности в качестве ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы статины и их фармацевтически приемлемые соли применяют в лечении, в частности, гиперхолестеринемии, гиперлипопротеинемии и атеросклероза.

Один из конкретных статинов представляет собой розувастатин, химическое название которого (Е)-7-{4-(4-фторфенил)-6-изопропил-2-[метил(метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил}-(3R,5S)-3,5-дигидрокси-гепт-6-еновая кислота:



Розувастатин, а также его натриевая и кальциевая соль описаны в EP 0521471 A1.

Было обнаружено, что статины часто трудно получать в стабильных фармацевтических композициях, особенно если статин используют в аморфной форме, вследствие их склонности к распаду.

В GB 2262229 A описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представляющее собой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, в комбинации со щелочной средой, способной придавать водному раствору или дисперсии указанной композиции pH, равный по меньшей мере 8.

Предпочтительно щелочную среду обеспечивает карбонат натрия, бикарбонат натрия и/или карбонат кальция. Однако было обнаружено, что указанные щелочные соединения обладают раздражающим действием на слизистую оболочку желудка.

В соответствии с WO 01/54668 A1 и WO 01/54669 A1 аморфный розувастатин кальция стабилизируют путем добавления неорганической соли, в частности трехосновной фосфатной соли, в которой катион является многовалентным, такой как метасиликат магния-алюминия, трехосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат магния и трехосновный фосфат алюминия. Было обнаружено, что данные стабилизаторы также обладают раздражающим действием на слизистую оболочку желудка.

В WO 2008/035128 A1 сообщают о стабилизации розувастатина кальция путем добавления гидроксида магния и/или ацетата кальция, или глюконата кальция, или глицерофосфата кальция, или гидроксида алюминия. В WO 2008/062476 A1 описана фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с неорганической солью одновалентного катиона.

В WO 01/62230 A1 описан способ получения гранулята путем гранулирования содержащего активный агент раствора или суспензии с маннитом. В случае, когда активный агент представляет собой статин, гранулят, как правило, готовят с NaOH.

В WO 2007/071357 A2 описана фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин совместно по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, выбранным из кукурузного крахмала, маннита, гидроксипропилцеллюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия и гипромеллозы.

Сохраняется необходимость в разработке фармацевтической композиции статина, которая стабильна в условиях хранения фармацевтических препаратов, и которую можно легко получать без необходимости в специальных условиях работы, таких как применение органических растворителей при изготовлении фармацевтической композиции, и которые позволяют, по существу, избежать использования раздражающих кишечник веществ.

### Описание изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в создании фармацевтической композиции, содержащей розувастатин, которая является стабильной и предпочтительно может быть получена в промышленном масштабе.

Было неожиданно обнаружено, что данная цель может быть достигнута путем создания твердой лекарственной формы, содержащей:

- (а) один активный агент, выбранный из розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей и
- (б) фармацевтически приемлемый эксципиент с низким содержанием влаги, содержание влаги в котором составляет менее 3,0 мас.%, где фармацевтически приемлемый эксципиент с низким содержанием влаги включает несиликатированную микрокристаллическую целлюлозу и безводную лактозу, и прессования полученной смеси в отсутствие растворителя.

Наиболее предпочтительный активный агент представляет собой кальциевую соль розувастатина.

Розувастатин кальция в целом может быть получен любым известным способом, таким как способы, описанные в EP 0521471 A1, WO 00/49014, WO 2007/099561 и WO 2004/108691. Наиболее предпочтительный способ описан в находящейся на одновременном рассмотрении заявке на европейский патент № 08011551.2.

Предпочтительным является содержание активного агента в композиции, равное 0,1-40 мас.%, в частности 1-30 мас.%, более предпочтительно 5-20 мас.%, наиболее предпочтительно 10-15 мас.%.

Предпочтительным также является присутствие активного агента в аморфной форме. Аморфные формы статинов и способы их получения в целом известны в данной области техники. Например, аморфный розувастатин кальция может быть получен в соответствии с любым из способов, описанных в WO 2005/068435, WO 2005/040134, WO 2006/035277 и WO 2006/136407.

Аморфный активный агент может быть дополнительно измельчен. В ходе измельчения механическая сила, действующая на поверхность частиц, приводит к уменьшению размера частиц. Измельчение можно осуществлять любым способом, известным в данной области техники, например с использованием шаровой мельницы (планетарной шаровой мельницы или мельницы-смесителя), молотковой мельницы, бисерной мельницы, дисковой мельницы, ультразвуковой мельницы, торообразной мельницы, ударной мельницы, вибрационной мельницы, штифтовой мельницы или воздушоструйной мельницы.

Основной принцип обработки в воздушоструйной мельнице заключается в столкновении и трении между частицами, находящимися во взвешенном состоянии в высокоскоростном потоке воздуха, который вводит силу в камеру для измельчения. В шаровой мельнице частицы разбиваются под действием дробящих средств (например, шаров, кубов, барабанов, корпусов и т.д.), которые могут занимать до половины объема камеры для измельчения. Вследствие вращения камеры дробящие средства опускаются с верхнего положения. Трение также присутствует среди всех элементов, что значительно способствует истиранию, а, следовательно, аморфной природе измельчаемого вещества. Одной из наиболее широко используемых мельниц в фармацевтической промышленности является молотковая мельница. В данном устройстве частицы подвергаются удару быстро вращающихся молотков. В ходе измельчения вещество может дополнительно ударяться о перфорированный экран, размещенный над выходным отверстием камеры.

Согласно настоящему изобретению активный агент предпочтительно обладает средним размером частиц, равным менее 300 мкм, предпочтительно менее 250 мкм, более предпочтительно менее 100 мкм.

В настоящем описании термин "средний размер частиц" относится к среднеобъемному диаметру частиц. Диаметр и среднеобъемный диаметр может быть определен путем рассеяния лазерного излучения с использованием, например, устройства Malvern-Mastersizer MS 2000. Размеры частиц определяют путем измерения углового распределения лазерного излучения, рассеянного гомогенной суспензией частиц. Распределение по размерам определяют исходя из данных рассеяния света с использованием теории рассеяния света, разработанной Густавом Ми.

Предпочтительно активный агент обладает удельной площадью поверхности в диапазоне 0,3-40 м<sup>2</sup>/г, более предпочтительно в диапазоне 0,3-10 м<sup>2</sup>/г (например, как указано на фиг. 7) или в диапазоне 10-20 м<sup>2</sup>/г (например, как указано на фиг. 8). Удельную площадь поверхности активного агента можно измерить с использованием системы сорбции газа на основе поглощения азота, с использованием 6-точечного метода Брунауэра, Эммета и Теллера (BET), в целом известного в данной области техники.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения активный агент является лишь умеренно гигроскопичным. Наиболее предпочтительной является низкая способность активного агента связывать влагу. В настоящем описании термин "низкая способность связывать влагу" означает, что активный агент связывает не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 8 мас.% и наиболее предпочтительно не более 5 мас.% влаги при 25°C и относительной влажности 90%. Способность связывать влагу может быть определена динамической сорбцией пара (DVS). Типичные условия для измерения способности связывать влагу с использованием DVS включают 2 цикла, ОВ 0-90%, 25°C, шаг dm/dt = 0,002%/мин.

В настоящем описании термин "эксципиент с низким содержанием влаги" относится к эксципиенту, обладающему содержанием влаги менее 3,0 мас.%. Например, содержание влаги может быть определено как потеря при сушке галогенным сушильным аппаратом (Mettler, 85°C, 20 мин). Неожиданно обнаружено, что стабильная твердая лекарственная форма, содержащая розувастатин, может быть получена путем использования эксципиента с низким содержанием влаги. Предпочтительным также является содержание влаги по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента с низким содержанием влаги, равное менее 2,5 мас.%, в частности менее 2,0 мас.%, наиболее предпочтительно менее 1,5 мас.%.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения эксципиент с низким содержанием влаги может связывать по меньшей мере 6 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 9 мас.% влаги при 25°C и относительной влажности 90%. Способность связывать влагу может быть определена динамической сорбцией пара (DVS), как описано выше.

Согласно наиболее предпочтительному воплощению настоящего изобретения твердая лекарственная форма содержит по меньшей мере 50 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 60 мас.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента с низким содержанием влаги.

Примеры эксципиентов, подходящих для применения согласно настоящему изобретению, включают разбавители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, в частности несиликатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза (например, безводная  $\alpha$ -лактоза или моногидрат,  $\beta$ -лактоза), маннит или крахмал или его производные, такие как прежелатинизированный крахмал, дезинтегранты, такие как кроскармеллоза натрия, полакрилин калия, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения или кросповидон, вещества, способствующие скольжению, такие как коллоидный диоксид кремния и/или тальк, и смазывающие вещества, такие как соли металлов жирных кислот (например, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия, стеарат цинка и/или стеарилфумарат натрия). Предпочтительно разбавитель (разбавители) и/или наполнитель (наполнители) обладают средним размером частиц в диапазоне от 10 до 1000 мкм, предпочтительно от 50 до 500 мкм и наиболее предпочтительно от 100 до 300 мкм.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения фармацевтически приемлемый эксципиент с низким содержанием влаги включает несиликатированную микрокристаллическую целлюлозу. Неожиданно обнаружено, что твердая лекарственная форма розувастатина, содержащая в качестве разбавителя микрокристаллическую целлюлозу с низким содержанием влаги, наиболее стабильна в условиях хранения фармацевтических препаратов.

Твердая лекарственная форма может содержать по меньшей мере один дополнительный эксципиент. Как правило, по меньшей мере один дополнительный эксципиент выбран из группы, включающей разбавители, дезинтегранты, вещества, способствующие скольжению, и смазывающее вещества. Примерами подходящих дополнительных эксципиентов являются описанные выше эксципиенты.

Твердая лекарственная форма может также содержать дополнительные фармацевтически приемлемые компоненты, такие как, например, поверхностно-активные вещества. Однако было обнаружено, что некоторые эксципиенты, даже несмотря на то что они могут быть фармацевтически приемлемыми, обладают раздражающим действием на желудочно-кишечный тракт человека. Следовательно, является предпочтительным присутствие указанных компонентов в композиции только в низких количествах, например, менее 2 мас.% или менее 0,5 мас.% исходя из общей массы композиции. Еще более предпочтительным является, по существу, отсутствие в композиции указанных компонентов.

Согласно наиболее предпочтительному воплощению настоящего изобретения твердая лекарственная форма не содержит щелочные стабилизаторы. В настоящем описании термин "щелочные стабилизаторы" в целом относится к соединениям, способным придавать водному раствору или дисперсии композиции pH, равный по меньшей мере 8, при этом pH определяют путем забора единичной дозы фармацевтической композиции, содержащей, например, 20 мг активного агента, и путем диспергирования или растворения указанной композиции в 10-200 мл, в частности 100 мл воды.

Твердая лекарственная форма согласно настоящему изобретению может быть необязательно покрыта пленочной оболочкой, при этом указанное покрытие растворимо в воде. Покрытие может быть нанесено на ядра таблеток с помощью пленочной оболочки на основе водного или органического растворителя, как в целом известно в данной области техники. Согласно конкретному воплощению настоящего изобретения твердую лекарственную форму согласно настоящему изобретению покрывают пленочной оболочкой, обладающей низкой проницаемостью для газов, таких как водяной пар и/или кислород. Предпочтительно указанная пленочная оболочка обладает проницаемостью водяного пара ниже 300 г/м<sup>2</sup>·д (определено в соответствии с DIN 53122), предпочтительно ниже 200 г/м<sup>2</sup>·д. Как правило, толщина пленочной оболочки составляет по меньшей мере 5 мкм, в частности по меньшей мере 10 мкм и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 мкм.

Пленочные оболочки, характеризующиеся низкой проницаемостью для газов, таких как водяной пар и/или кислород, могут быть основаны на полимерах, таких как поливиниловый спирт (например, Opadry AMB), виды гипромеллозы с низкой вязкостью, гидроксипропилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, аминоалкилметакрилатные сополимеры (например, Эудрагит E PO (Eudragit E PO) или Эудрагит E 12.5 (Eudragit E 12.5)). Дополнительные эксципиенты, такие как пластификаторы, препятствующие прилипанию агенты, пигменты и красители, могут быть необязательно включены в покрытие. Подходящие пластификаторы включают алкиловые эфиры лимонной кислоты (например, триэтилцитрат), фталаты (например, диэтилфталат), дибутилсебацат, триацетин и полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 6000, ПЭГ 3000). Подходящие препятствующие прилипанию агенты включают глицеринмоностеарат, стеариновую кислоту, тальк и/или стеарат магния. Подходящие пигменты включают оксиды металлов, такие как диоксид титана и/или оксиды железа. Подходящие красители включают алюминиевые лаки (например, индигокармин-E132, красный очаровательный-E129 (Allura Red-E129)), оксиды железа, куркумин (E100) и кармин (E120).

Пленочные оболочки могут быть нанесены на ядра таблеток в виде дисперсии полимера и дополнительных фармацевтически приемлемых компонентов, таких как препятствующие прилипанию агенты, пластификаторы, пигменты и/или красители в растворителе или смеси растворителей, выбранных из воды и/или органических растворителей, таких как спирты (метанол, этанол, изопропанол и т.п.), кетоны (ацетон). Подходящие способы нанесения пленочных оболочек на ядра таблеток в целом известны в дан-

ной области техники, например покрытие ядер таблеток с помощью перфорированных барабанов для нанесения покрытия, таких как барабаны для нанесения покрытия Manesty, Acela cota GS или Glatt.

Настоящее изобретение также относится к упакованной твердой лекарственной форме, включающей твердую лекарственную форму, описанную выше, находящуюся в первичной упаковке с низкой проницаемостью для газов.

Первичная упаковка с низкой проницаемостью для газов может включать материалы, такие как алюминий или полихлор-3-фторэтиленовый гомополимер/ПВХ-ламинат. Как правило, толщина упаковки будет находиться в диапазоне от 10 до 40 мкм для блистеров Al/Al и от 10 до 110 мкм для блистеров Al-полихлор-3-фторэтиленовый гомополимер/ПВХ-ламинат. Упакованная фармацевтическая композиция может дополнительно содержать влагопоглотитель. Влагопоглотитель может быть помещен в упаковку совместно с лекарственной формой, такой как таблетка, и/или в укупорочную систему и/или может быть введен в стенки первичной упаковки. Например, фармацевтическая композиция может быть упакована в контейнеры, сделанные из стекла или полимеров, с влагопоглотителем или без него.

Настоящее изобретение также относится к способу получения твердой лекарственной формы или упакованной твердой лекарственной формы, описанной выше, при этом указанный способ включает прессование активного агента по меньшей мере с одним эксципиентом в отсутствие растворителя. Согласно одному из воплощений настоящего изобретения указанный способ включает прямое прессование гомогенной смеси активного агента, эксципиента(ов) с низким содержанием влаги и необязательно дополнительных эксципиентов. Согласно другому воплощению настоящего изобретения указанный способ включает предварительное гранулирование смеси активного агента, эксципиента(ов) с низким содержанием влаги и необязательно дополнительных эксципиентов в отсутствие растворителя и прессование данной предварительно гранулированной смеси. Предварительную грануляцию можно осуществлять способами сухой грануляции, в целом известными в данной области техники, такими как комкование или вальцевание. Композиция может быть дополнительно предложена с пленочной оболочкой, как описано выше.

Согласно конкретному воплощению настоящего изобретения твердая лекарственная форма может быть получена:

(i) путем гранулирования из расплава активного агента, низкоплавкого связующего вещества, по меньшей мере одного разбавителя с низким содержанием влаги, способного связывать по меньшей мере 6 мас.% влаги при 25°C и относительной влажности 90%, и возможно дополнительных эксципиентов, таких как дезинтегранты;

(ii) необязательно путем примешивания других эксципиентов, выбранных из разбавителей, дезинтегрантов, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ;

(iii) путем прессования гранулята или смеси с получением ядра;

(iv) необязательно путем нанесения пленочной оболочки на полученное ядро.

Предпочтительной является температура плавления низкоплавкого связующего вещества ниже 80°C, в частности ниже 70°C, и наиболее предпочтительно ниже 60°C. Примеры низкоплавких связующих веществ включают сложные глицериды, такие как Gelucire, полоксамеры, сложные эфиры сахаров, полиэтиленгликоли, обладающие средней молекулярной массой в диапазоне от 1500 до 10000, и т.п.

Указанный способ по настоящему изобретению может дополнительно включать этапы сушки. Согласно одному из воплощений настоящего изобретения смесь активного агента по меньшей мере с одним эксципиентом необязательно может быть высушена перед прессованием или компактированием. Сушку также можно использовать для ядер таблеток, изготовленных прямым прессованием, или для гранулята, и/или таблеток, полученных способами сухой грануляции, такими как компактирование на роликовом прессе или комкование. Подходящие способы сушки в целом известны в данной области техники и включают сушку путем пропускания сухого воздуха (предпочтительно воздуха, содержащего менее 3 г воды на 1 кг воздуха) или сухого азота через высушиваемую смесь, гранулят или таблетку, сушку при повышенной температуре при нормальном или пониженном давлении воздуха или микроволновую сушку. Предпочтительно сушку продолжают, пока остаточная влага (определяемая потерей при сушке галогенным сушильным аппаратом, как описано выше) в высушиваемой смеси, грануляте или таблетке не составит менее 2,5 мас.%, предпочтительно менее 2,0 мас.%.

Согласно конкретному воплощению настоящего изобретения эксципиент с низким содержанием влаги может быть получен путем сушки эксципиента, обладающего нормальным содержанием влаги, такого как микрокристаллическая целлюлоза с содержанием влаги от 3 до 5 мас.%, способами сушки, в целом известными в данной области техники, такими как любой из способов сушки, описанных выше, перед введением в твердую фармацевтическую композицию.

Способ получения твердой лекарственной формы или упакованной твердой лекарственной формы необязательно может быть осуществлен в условиях пониженной относительной влажности окружающей среды, например в условиях, при которых относительная влажность окружающей среды составляет ниже 40%, предпочтительно ниже 35%, для предотвращения поглощения влаги окружающей среды композицией.

Указанный способ необязательно может быть осуществлен в темноте или при красном свете для сведения к минимуму распада активного вещества под действием света.

Для избежания окислительного распада активного агента или других компонентов, склонных к указанному распаду, лекарственная форма может быть упакована в первичную упаковку, такую как первичная упаковка с низкой проницаемостью для газов, в инертной атмосфере, такой как азот, аргон или ксенон. Это обеспечит уменьшенную концентрацию кислорода в среде, окружающей лекарственную форму в первичной оболочке, такой как, например, блистер, стрип, стеклянный или пластмассовый контейнер, такой как контейнер с высокой защитой (securitainer). В настоящем описании термин "уменьшенная концентрация кислорода" означает, что концентрация кислорода в среде, окружающей индивидуальную лекарственную форму, такую как таблетка или капсула, ниже 10 об.%, в частности ниже 7,5 об.%, более предпочтительно ниже 5 об.% и наиболее предпочтительно ниже 2,5 об.%.

В соответствии с конкретным аспектом настоящее изобретение относится к активному агенту, выбранному из группы, включающей розувастатин и его фармацевтически приемлемые соли, обладающие низкой способностью связывать влагу, как определено выше, т.е. указанный активный агент связывает не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 8 мас.% и наиболее предпочтительно не более 5 мас.% влаги при 25°C и относительной влажности 90%, кальциевая соль розувастатина и, в частности, аморфный розувастатин кальция, наиболее предпочтительны. Было обнаружено, что активные агенты, обладающие низкой способностью связывать влагу, наиболее подходят для получения твердых фармацевтических композиций.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров.

### Примеры

Получение аморфного розувастатина кальция.

Пример 1.

В целом, следуя способу, описанному в EP 0521471, пример 7, натриевую соль розувастатина (101 г, 200 ммоль) растворяли в воде (1011 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Медленно добавляли 1 М CaCl<sub>2</sub> (202 мл) (1 мл/мин) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осажденный продукт собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом (2 ч, 50°C). Получали порошкообразную аморфную кальциевую соль розувастатина (100 г, 100%). Определяли средний размер частиц, который составлял 224 мкм.

На фиг. 1 показан ИК-спектр с преобразованием Фурье аморфного розувастатина кальция, полученного выше. Данный спектр фиксировали с помощью системы ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье SPECTRUM GX Perkin Elmer в парафиновом масле [диапазон: 4000-400 см<sup>-1</sup>, разрешение: 4 см<sup>-1</sup>].

Пример 1A.

Затем полученное соединение измельчали на мельнице-смесителе MM 200 Retsch при 20 Гц (1200 об/мин) в течение 20 мин.

Дифрактограмма XRD измельченного соединения (показана на фиг. 3) была идентична дифрактограмме XRD указанного соединения до измельчения (показана на фиг. 2). Обе дифрактограммы XRD фиксировали на дифрактометре Phillips PW3040/60 X'Pert PRO с использованием излучения CuK<sub>α</sub> (1,541874 Å).

Гигроскопичность соединения до и после измельчения определяли динамической сорбцией пара (DVS) (2 цикла, ОВ 0-90%, T=25°C, шаг dm/dt=0,002 (%/мин)). До измельчения аморфный розувастатин кальция, полученный выше, обладал поглощением влаги, равным 34,23%, при 25°C и ОВ 90%. После измельчения на шаровой мельнице определяли поглощение влаги аморфным розувастатином кальция, которое составляло 4,77% при 25°C и ОВ 90%.

Распределение частиц аморфного розувастатина кальция, полученного выше, по размерам определяли методом рассеяния лазерного излучения с использованием устройства Malvern-Mastersizer 2000, оснащенного дисперсионной камерой Hydro 200S с силиконовой жидкостью F10 в качестве разбавляющей среды. 100-800 мг вещества диспергировали в 5-10 мл неполярного диспергатора, а затем подвергали определению размера. На фиг. 4 и 5 показаны частицы до и после измельчения соответственно.

Пример 1B.

Затем аморфный розувастатин кальция, полученный согласно примеру 1 выше, измельчали с использованием мельницы Homoloid® FitzPatrick модель JT. Определяли средний размер частиц измельченного соединения, который составлял 29 мкм. 10 об.% частиц были меньше 3,4 мкм, 50 об.% частиц были больше 15,6 мкм, 90 об.% частиц были меньше 49,1 мкм.

Определяли удельную площадь поверхности измельченного соединения, которая составляла 2,5 м<sup>2</sup>/г. Удельную площадь поверхности активного агента измеряли с использованием системы сорбции газа на основе поглощения азота, с использованием 6-точечного метода Брунауэра, Эммета и Теллера (BET).

На фиг. 6 показано распределение частиц измельченного соединения, полученного, как указано выше, по размеру. Распределение частиц измельченного соединения по размеру определяли методом

рассеяния лазерного излучения с использованием устройства Malvern-Mastersizer 2000 с силиконовой жидкостью F10 в качестве разбавляющей среды.

На фиг. 7 представлена микрофотография частиц, полученных согласно примеру 1В. Данную микрофотографию получали на сканирующем электронном микроскопе Zeiss Supra 35VP с использованием увеличения 10,00 КХ.

Пример 1С.

Затем аморфный розувастатин кальция, полученный согласно примеру 1 выше, измельчали с использованием мельницы MC JETMILL® 50. Определяли средний размер частиц измельченного соединения, который составлял 5 мкм. 10 об.% частиц были меньше 1,0 мкм, 50 об.% частиц были больше 2,3 мкм, 90 об.% частиц были меньше 7,0 мкм.

Определяли удельную площадь поверхности измельченного соединения, которая составляла 16 м<sup>2</sup>/г. Удельную площадь поверхности активного агента измеряли с использованием системы сорбции газа на основе поглощения азота с использованием 6-точечного метода Брунауэра, Эммета и Теллера (BET).

На фиг. 8 представлена микрофотография частиц, полученных согласно примеру 1С. Данную микрофотографию получали на сканирующем электронном микроскопе Zeiss Supra 35VP с использованием увеличения 10,00 КХ.

Фармацевтические композиции розувастатина кальция.

Пример 2.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем прямого прессования гомогенной смеси компонентов, как показано в таблице ниже.

|                          | Количество<br>[мг] | Масс.%<br>в композиции |
|--------------------------|--------------------|------------------------|
| Аморфный розувастатин Са | 41,67              | 13,89                  |
| Фарматоза DCL-22         | 164,65             | 54,88                  |
| Авицел PH-112            | 54,92              | 18,31                  |
| Гидроталькит             | 20,00              | 6,67                   |
| Кроскармеллоза-Na        | 15,00              | 5,00                   |
| Стеарат Mg               | 3,76               | 1,25                   |

Пример 3.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем прямого прессования гомогенной смеси компонентов, как показано в таблице ниже.

|                          | Количество<br>[мг] | Масс.%<br>в композиции |
|--------------------------|--------------------|------------------------|
| Аморфный розувастатин Са | 41,67              | 13,89                  |
| Фарматоза DCL-22         | 184,65             | 61,55                  |
| Авицел PH-112            | 54,92              | 18,31                  |
| Кроскармеллоза-Na        | 15,00              | 5,00                   |
| Стеарат Mg               | 3,76               | 1,25                   |

Пример 4.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем прямого прессования гомогенной смеси компонентов, как показано в таблице ниже.

|                          | Количество<br>[мг] | Масс.%<br>в композиции |
|--------------------------|--------------------|------------------------|
| Аморфный розувастатин Са | 43,34              | 14,35                  |
| Аэросил                  | 0,66               | 0,22                   |
| Авицел PH-200LM          | 140,00             | 46,36                  |
| Фарматоза DCL-22         | 100,00             | 33,11                  |
| Коллидон CL              | 15,00              | 4,97                   |
| Стеарат Mg               | 3,00               | 0,99                   |

Пример 5.

Фармацевтические композиции, полученные согласно примерам 2-4, сравнивали с продуктом, продающимся в настоящее время под названием Крестор® (покрытые пленочной оболочкой таблетки 40 мг), содержащим композицию, описанную в EP 1223918 B1.

После ускоренной схемы испытания на устойчивость композиции без покрытия хранили при 80°C и

85°C/ОВ 75% в течение 4 дней.

Как перед ( $t=0$ ), так и после подвергания условиям ускоренного испытания на устойчивость определяли количество общих примесей, присутствующих в указанных композициях, с использованием ВЭЖХ (площадь-%).

Разница в количестве общих примесей приведена в следующей таблице.

|                | Разница [%] по сравнению с $t = 0$ общих примесей, измеренных путем ВЭЖХ |             |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                | 80°C                                                                     | 85°C/ОВ 75% |
|                | 4 дня                                                                    | 4 дня       |
|                | Пример 2                                                                 | Пример 4    |
|                | 0,7                                                                      | 1,11        |
| Пример 4       | 0,63                                                                     | 2,53        |
| Крестор® 40 мг | 3,14                                                                     | 2,61        |

Пример 6.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем прямого прессования гомогенной смеси компонентов, как показано в таблице ниже.

|                          | Количество [мг] |                | Масс % в композиции | Количество [мг] |                | Масс % в композиции | Количество [мг] | Масс % в композиции |
|--------------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                          | Таблетки 80 мг  | Таблетки 40 мг |                     | Таблетки 20 мг  | Таблетки 10 мг |                     | Таблетки 5 мг   |                     |
| Аморфный розувастатин Са | 83,16           | 41,58          | 13,86               | 20,79           | 10,40          | 6,93                | 5,20            | 3,47                |
| Аэросил                  | 1,32            | 0,66           | 0,22                | 0,66            | 0,33           | 0,22                | 0,33            | 0,22                |
| Авицел РН-200LM          | 329,52          | 164,76         | 54,92               | 175,55          | 87,77          | 58,51               | 90,47           | 60,31               |
| Фарматоза DCL-22         | 160             | 80             | 26,67               | 90              | 45             | 30,00               | 47,5            | 31,67               |
| Коллидон CL              | 20              | 10             | 3,33                | 10              | 5              | 3,33                | 5               | 3,33                |
| Стеарат Mg               | 6               | 3              | 1,00                | 3               | 1,5            | 1,00                | 1,5             | 1,00                |
| Масса ядра [мг]          | 600             | 300            |                     | 300             | 150,00         |                     | 150,00          |                     |
| Пленочная оболочка       | 18              | 9              |                     | 9               | 4,5            |                     | 4,5             |                     |
| Общая масса [мг]         | 618             | 309            |                     | 309             | 154,50         |                     | 154,50          |                     |

Компоненты смешивали в следующем порядке:

аморфный розувастатин кальция и Аэросил,  
авицел РН-200 LM,  
фарматоза DCL-22 и коллидон CL,  
стеарат Mg.

Полученную гомогенную смесь прессовали с получением ядер таблеток на таблетировающей машине. Затем на полученные ядра наносили пленочную оболочку с массой покрытия, соответствующей примерно 3 мас.% массы ядра таблетки, как описано в примере 6А или примере 6В ниже.

Пример 6А.

На ядра, полученные согласно примеру 6, наносили пленочную оболочку Опадри (Opadry AMB) (готовая к применению суспензия на воде для нанесения пленочной оболочки, содержащая 18 мас.% твердых веществ).

Пример 6В.

На ядра, полученные согласно примеру 6, наносили дисперсию для покрытия, обладающую следующей композицией.

|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| Эудрагит Е 100                  | 2,5 масс. %  |
| 30 масс. % пигментная суспензия | 7,5 масс. %* |
| Ацетон                          | 7,0 масс. %  |
| Изопропанол                     | 81,5 масс. % |
| Вода                            | 1,5 масс. %  |

\* Рассчитано по массе сухих веществ

Композиция 30 мас.% пигментной суспензии.

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| Тальк                      | 16% |
| Диоксид титана             | 4%  |
| Макрогол 6000              | 4%  |
| Красный оксид железа (III) | 6%  |
| Вода                       | 6%  |
| Изопропанол                | 64% |

Пример 7А/В.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем компактирования активного компонента и микрокристаллической целлюлозы (Авицел РН-112), а затем путем смешивания и прессования с остальными компонентами.

|                          | Количество [мг] |          | Масс % в композиции | Количество [мг] |          | Масс % в композиции | Количество [мг] | Масс % в композиции |
|--------------------------|-----------------|----------|---------------------|-----------------|----------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                          | Таблетки        | Таблетки |                     | Таблетки        | Таблетки |                     |                 |                     |
|                          | 80 мг           | 40 мг    |                     | 20 мг           | 10 мг    |                     |                 |                     |
| Аморфный розувастатин Са | 83,16           | 41,58    | 13,86               | 20,79           | 10,40    | 6,93                | 5,20            | 3,47                |
| Аэросил                  | 1,32            | 0,66     | 0,22                | 0,66            | 0,33     | 0,22                | 0,33            | 0,22                |
| Авицел РН-112            | 329,52          | 164,76   | 54,92               | 175,55          | 87,77    | 58,51               | 90,47           | 60,31               |
| Фарматоза DCL-22         | 160             | 80       | 26,67               | 90              | 45       | 30,00               | 47,5            | 31,67               |
| Коллидон CL              | 20              | 10       | 3,33                | 10              | 5        | 3,33                | 5               | 3,33                |
| Стеарат Mg               | 6               | 3        | 1,00                | 3               | 1,5      | 1,00                | 1,5             | 1,00                |
| Масса ядра [мг]          | 600             | 300      |                     | 300             | 150,00   |                     | 150,00          |                     |
| Пленочная оболочка       | 30              | 15       |                     | 15              | 4,5      |                     | 7,5             |                     |
| Общая масса [мг]         | 630             | 315      |                     | 315             | 154,50   |                     | 157,50          |                     |

Фармацевтическую композицию получали следующим образом:

смешивали аморфный розувастатин кальция, Аэросил и Авицел РН-112, смесь компактировали на роликовом прессе и затем измельчали с получением гранулята;  
полученный гранулят смешивали с фарматозой DCL-22 и коллидоном CL;  
к полученной смеси примешивали стеарат Mg.

Полученную гомогенную смесь прессовали с получением ядер таблеток на таблетирующей машине. Затем на полученные ядра наносили пленочную оболочку с массой покрытия, соответствующей примерно 5 мас.% массы ядра таблетки, аналогично способу, описанному для примера 6А (пример 7А) или примера 6В (пример 7В).

Пример 8А/В.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем прямого прессования гомогенной смеси компонентов, как показано в таблице ниже.

|                          | Количество [мг] |          | Масс % в композиции | Количество [мг] |          | Масс % в композиции | Количество [мг] | Масс % в композиции |
|--------------------------|-----------------|----------|---------------------|-----------------|----------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                          | Таблетки        | Таблетки |                     | Таблетки        | Таблетки |                     |                 |                     |
|                          | 80 мг           | 40 мг    |                     | 20 мг           | 10 мг    |                     |                 |                     |
| Аморфный розувастатин Са | 83,16           | 41,58    | 13,86               | 20,79           | 10,40    | 6,93                | 5,20            | 3,47                |
| Аэросил                  | 1,32            | 0,66     | 0,22                | 0,66            | 0,33     | 0,22                | 0,33            | 0,22                |
| Авицел РН-200 LM         | 329,52          | 164,76   | 54,92               | 175,55          | 87,77    | 58,51               | 90,47           | 60,31               |
| Фарматоза DCL-22         | 150             | 75       | 25,00               | 85              | 42,5     | 28,33               | 45              | 30,00               |
| Гидроталькит             | 10              | 5        | 1,67                | 5               | 2,5      | 1,67                | 2,5             | 1,67                |
| Коллидон CL              | 20              | 10       | 3,33                | 10              | 5        | 3,33                | 5               | 3,33                |
| Стеарат Mg               | 6               | 3        | 1,00                | 3               | 1,5      | 1,00                | 1,5             | 1,00                |
| Масса ядра [мг]          | 600             | 300      |                     | 300             | 150      |                     | 150,00          |                     |
| Пленочная оболочка       | 18              | 9        |                     | 9               | 4,5      |                     | 4,5             |                     |
| Общая масса [мг]         | 618             | 309      |                     | 309             | 154,5    |                     | 157,50          |                     |

Компоненты смешивали в следующем порядке:

аморфный розувастатин кальция, гидроталькит и Аэросил, Авицел РН-200 LM, фарматоза DCL-22 и коллидон CL, стеарат Mg.

Полученную гомогенную смесь прессовали с получением ядер таблеток на таблетирующей машине. Затем на полученные ядра наносили пленочную оболочку с массой покрытия, соответствующей примерно 3 мас.% массы ядра таблетки, аналогично способу, описанному для примера 6А (пример 8А) или примера 6В (пример 8В).

Пример 9А/В.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем компактирования активного компонента, микрокристаллической целлюлозы (Авицел РН-112) и гидроталькита, а затем путем смешивания и прессования с остальными компонентами.

|                          | Количество [мг] |                | Масс % в композиции | Количество [мг] |                | Масс % в композиции | Количество [мг] | Масс % в композиции |
|--------------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                          | Таблетки 80 мг  | Таблетки 40 мг |                     | Таблетки 20 мг  | Таблетки 10 мг |                     | Таблетки 5 мг   |                     |
| Аморфный розувастатин Са | 83,16           | 41,58          | 13,86               | 20,79           | 10,40          | 6,93                | 5,20            | 3,47                |
| Аэросил                  | 1,32            | 0,66           | 0,22                | 0,66            | 0,33           | 0,22                | 0,33            | 0,22                |
| Авицел PH-200 LM         | 329,52          | 164,76         | 54,92               | 175,55          | 87,77          | 58,51               | 90,47           | 60,31               |
| Фарматоза DCL-22         | 150             | 75             | 25                  | 85              | 42,5           | 28,33               | 45              | 30,00               |
| Гидроталькит             | 10              | 5              | 1,67                | 5               | 2,5            | 1,67                | 2,5             | 1,67                |
| Коллидон CL              | 20              | 10             | 3,33                | 10              | 5              | 3,33                | 5               | 3,33                |
| Стеарат Mg               | 6               | 3              | 1,00                | 3               | 1,5            | 1,00                | 1,5             | 1,00                |
| Масса ядра [мг]          | 600             | 300            |                     | 300             | 150            |                     | 150,00          |                     |
| Пленочная оболочка       | 18              | 9              |                     | 9               | 4,5            |                     | 4,5             |                     |
| Общая масса [мг]         | 618             | 309            |                     | 309             | 154,5          |                     | 157,50          |                     |

Фармацевтическую композицию получали следующим образом:

смешивали аморфный розувастатин кальция, гидроталькит, Аэросил и Авицел РН-112, смесь компактировали на роликовом прессе и затем измельчали с получением гранулята;

полученный гранулят смешивали с фарматозой DCL-22 и коллидоном CL;  
к полученной смеси примешивали стеарат Mg.

Полученную гомогенную смесь прессовали с получением ядер таблеток на таблетирующей машине. Затем на полученные ядра наносили пленочную оболочку с массой покрытия, соответствующей примерно 3 мас.% от массы ядра таблетки, аналогично способу, описанному для примера 6А (пример 9А) или примера 6В (пример 9В).

Пример 10А/В.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем прямого прессования гомогенной смеси компонентов, как показано в таблице ниже.

|                          | Количество |
|--------------------------|------------|
|                          | [мг]       |
| Аморфный розувастатин Са | 20,79      |
| Аэросил                  | 0,66       |
| Авицел PH-200 LM         | 175,55     |
| Маннит DC                | 85         |
| Гидроталькит             | 5          |
| Коллидон CL              | 10         |
| Стеарат Mg               | 3          |
| Масса ядра [мг]          | 300        |
| Пленочная оболочка       | 9          |
| Общая масса [мг]         | 309        |

Компоненты смешивали в следующем порядке:  
аморфный розувастатин кальция и гидроталькит,  
Аэросил и Авицел PH-200 LM,  
маннит DC и коллидон CL,  
стеарат Mg.

Полученную гомогенную смесь прессовали с получением ядер таблеток на таблетирующей машине. Затем на полученные ядра наносили пленочную оболочку с массой покрытия, соответствующей примерно 3 мас.% от массы ядра таблетки, аналогично способу, описанному для примера 6А (пример 10А) или примера 6В (пример 10В).

Пример 11А/В.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем прямого прессования гомогенной смеси компонентов, как показано в таблице ниже.

|                          | Количество |
|--------------------------|------------|
|                          | [мг]       |
| Аморфный розувастатин Са | 20,79      |
| Аэросил                  | 0,66       |
| Авицел PH-200 LM         | 155,55     |
| Маннит DC                | 85         |
| Гидроталькит             | 5          |
| L-HPC LH-11              | 30         |
| Стеарат Mg               | 3          |
| Масса ядра [мг]          | 300        |
| Пленочная оболочка       | 9          |
| Общая масса [мг]         | 309        |

Компоненты смешивали в следующем порядке:  
аморфный розувастатин кальция и гидроталькит,  
Аэросил и Авицел PH-200 LM, Манит DC и L-HPC LH-11,  
Стеарат Mg.

Полученную гомогенную смесь прессовали с получением ядер таблеток на таблетирующей машине. Затем на полученные ядра наносили пленочную оболочку с массой покрытия, соответствующей примерно 3 мас.% массы ядра таблетки, аналогично способу, описанному для примера 6А (пример 11А) или примера 6В (пример 11В).

Пример 12.

Твердые фармацевтические композиции в форме таблеток получали путем прямого прессования гомогенной смеси компонентов, как показано в таблице ниже.

|                          | Количество [мг] |                | Масс % в композиции | Количество [мг] |                | Масс % в композиции | Количество [мг] | Масс % в композиции |
|--------------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                          | Таблетки 80 мг  | Таблетки 40 мг |                     | Таблетки 20 мг  | Таблетки 10 мг |                     | Таблетки 5 мг   |                     |
| Аморфный розувастатин Са | 83,32           | 41,66          | 13,89               | 20,83           | 10,42          | 6,95                | 5,21            | 3,47                |
| Аэросил                  | 1,32            | 0,66           | 0,22                | 0,66            | 0,33           | 0,22                | 0,33            | 0,22                |
| Авицел PH-200LM          | 337,84          | 168,92         | 56,31               | 179,75          | 89,88          | 59,92               | 95,08           | 63,39               |
| Фарматоза DCL-22         | 140,00          | 70,00          | 23,33               | 80,00           | 40,00          | 26,67               | 40,00           | 26,67               |
| Коллидон CL              | 30,00           | 15,00          | 5,00                | 15,00           | 7,50           | 5,00                | 7,50            | 5,00                |
| Стеарат Mg               | 7,52            | 3,76           | 1,25                | 3,76            | 1,88           | 1,25                | 1,88            | 1,25                |
| Масса ядра [мг]          | 600             | 300            |                     | 300             | 150            |                     | 150             |                     |
| Пленочная оболочка       | 18              | 9              |                     | 9               | 4,5            |                     | 4,5             |                     |
| Общая масса [мг]         | 618             | 309            |                     | 309             | 154,5          |                     | 154,5           |                     |

Компоненты смешивали в следующем порядке:

аморфный розувастатин кальция и Аэросил, Авицел PH-200 LM, фарматоза DCL-22 и коллидон CL, стеарат Mg.

Полученную гомогенную смесь прессовали в ядра таблеток на таблетирующей машине. Затем на полученные ядра наносили пленочную оболочку с массой покрытия, соответствующей примерно 3 мас.% массы ядра таблетки, как описано в примерах 12А-Н ниже.

Пример 12А.

На ядра, полученные согласно примеру 12, наносили суспензию для покрытия, обладающую следующей композицией:

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Эудрагит Е 12.5 | 17,4 масс. % |
| Лактоза 200     | 3,9 масс. %  |
| ПЭГ 6000        | 1,8 масс. %  |
| Диоксид титана  | 1,0 масс. %  |
| Изопропанол     | 74,0 масс. % |
| Вода            | 1,9 масс. %  |

ПЭГ 6000 растворяли в воде. Диоксид титана и лактозу гомогенизировали в изопропанол с помощью диспергатора Ultraturrax (Turax). Во время гомогенизации дисперсии диоксида титана, лактозы и изопропанола, медленно добавляли водный раствор ПЭГ 6000 и гомогенизацию продолжали в течение 5 мин. Добавляли раствор Эудрагита Е 12.5 и полученную суспензию тщательно смешивали. Во время нанесения пленочной оболочки смешивали полученную суспензию.

Пример 12В.

На ядра, полученные согласно примеру 12, наносили суспензию для покрытия согласно примеру 12А, которая дополнительно содержала один из красителей, выбранных из индигокармина (Е132), красного очаровательного (Е129), куркумина (Е100) и кармина (Е120).

ПЭГ 6000 и один из красителей растворяли в воде. Диоксид титана и лактозу гомогенизировали в изопропанол с помощью Turax. Во время гомогенизации дисперсии диоксида титана, лактозы и изопропанола, медленно добавляли водный раствор ПЭГ 6000 и красителя, и гомогенизацию продолжали в течение 5 мин. Добавляли раствор Эудрагита Е 12.5 и полученную суспензию тщательно смешивали. Во время нанесения пленочной оболочки смешивали полученную суспензию.

## Пример 12С.

На ядра, полученные согласно примеру 12, наносили пленочную оболочку Опадри (Opadry AMB) (готовая к применению суспензия на воде для нанесения пленочной оболочки), обладающую следующим составом:

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| ПЭГ 3000        | 1,2 масс. %  |
| Диоксид титана  | 3,6 масс. %  |
| НРМС            | 6,0 масс. %  |
| Лактоза 200 меш | 3,3 масс. %  |
| Триацетин       | 0,9 масс. %  |
| Вода            | 85,0 масс. % |

## Пример 12D.

На ядра, полученные согласно примеру 12, наносили суспензию для покрытия согласно примеру 12С, которая дополнительно содержала один из красителей, выбранных из индигокармина (Е132), красного очаровательного (Е129), куркумина (Е100) и кармина (Е120).

## Пример 12Е.

На ядра, полученные согласно примеру 12, наносили суспензию для покрытия, обладающую следующей композицией:

|                        |              |
|------------------------|--------------|
| ПЭГ 6000               | 1,3 масс. %  |
| Клуцель EF (Klucel EF) | 4,4 масс. %  |
| Диоксид титана         | 1,1 масс. %  |
| Лактоза 200 меш        | 3,1 масс. %  |
| Очищенная вода         | 2,1 масс. %  |
| Изопропанол            | 44,0 масс. % |
| Этанол 98%             | 44,0 масс. % |

ПЭГ 6000 растворяли в воде. Клуцель EF растворяли в 98% этаноле. Диоксид титана и лактозу гомогенизировали в изопропанол с помощью Тигтах. Во время гомогенизации дисперсии диоксида титана, лактозы и изопропанола, медленно добавляли водный раствор ПЭГ 6000 и гомогенизацию продолжали в течение 5 мин. Во время нанесения пленочной оболочки смешивали полученную суспензию.

## Пример 12F.

На ядра, полученные согласно примеру 12, наносили суспензию для покрытия согласно примеру 12Е, которая дополнительно содержала один из красителей, выбранных из индигокармина (Е132), красного очаровательного (Е129), куркумина (Е100) и кармина (Е120).

## Пример 12G.

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| ПЭГ 6000        | 1,2 масс. %  |
| Клуцель EF      | 1,0 масс. %  |
| Диоксид титана  | 1,0 масс. %  |
| Лактоза 200 меш | 2,0 масс. %  |
| Эудрагит Е 12.5 | 33,9 масс. % |
| Очищенная вода  | 2,0 масс. %  |
| Изопропанол     | 58,9 масс. % |

ПЭГ 6000 растворяли в воде. Клуцель EF растворяли в части изопропанола. Диоксид титана и лактозу гомогенизировали в изопропанол с помощью Тигтах. Во время гомогенизации дисперсии диоксида титана, лактозы и изопропанола, медленно добавляли водный раствор ПЭГ 6000 и гомогенизацию продолжали в течение 5 мин. Добавляли раствор Эудрагита Е 12.5 и полученную суспензию тщательно смешивали. Во время нанесения пленочной оболочки смешивали полученную суспензию.

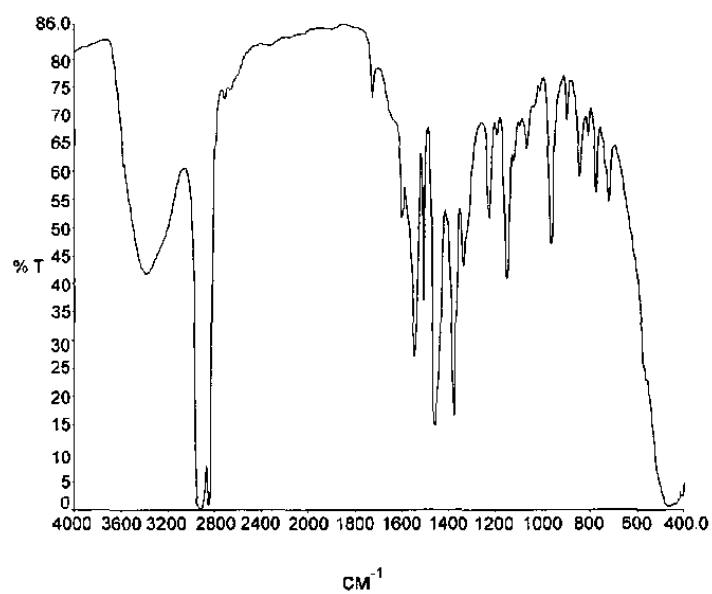
## Пример 12Н.

На ядра, полученные согласно примеру 12, наносили суспензию для покрытия согласно примеру 12F, которая дополнительно содержала один из красителей, выбранных из индигокармина (Е132), красного очаровательного (Е129), куркумина (Е100) и кармина (Е120).

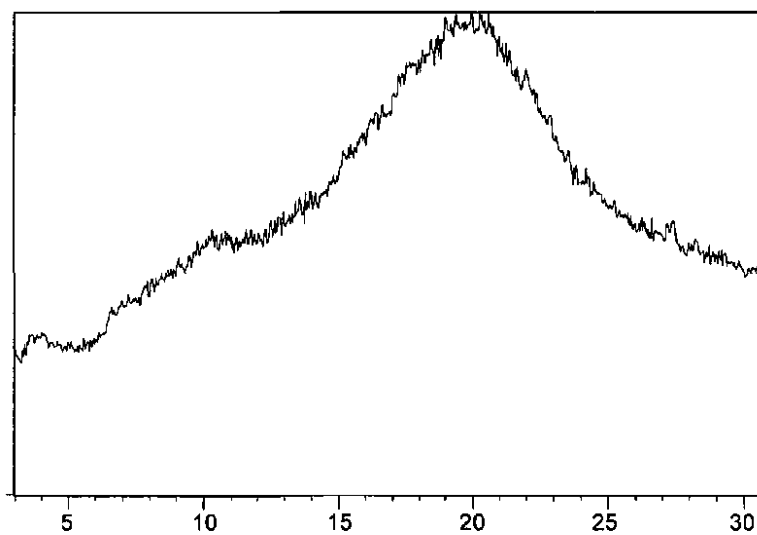
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая лекарственная форма, полученная смешиванием:
  - (а) активного агента, выбранного из розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей,
  - (б) фармацевтически приемлемого эксципиента с низким содержанием влаги, содержание влаги в котором составляет менее 3 мас.%, где фармацевтически приемлемый эксципиент с низким содержанием влаги включает несиликатированную микрокристаллическую целлюлозу и безводную лактозу, и прессованием полученной смеси в отсутствие растворителя, причем твердая лекарственная форма включает по меньшей мере 50 мас.% фармацевтически приемлемого эксципиента с низким содержанием влаги и не содержит щелочные стабилизаторы.
2. Твердая лекарственная форма по п.1, включающая дополнительные эксципиенты, выбранные из группы, состоящей из разбавителей, дезинтегрантов, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ.
3. Твердая лекарственная форма по п.1 или 2, в которой активный агент представляет собой аморфный розувастатин кальция.
4. Твердая лекарственная форма по любому из пп.1-3, в которой активный агент связывает не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 8 мас.% и наиболее предпочтительно не более 5 мас.% влаги при 25°C и относительной влажности 90%.
5. Твердая лекарственная форма по любому из пп.1-4, в которой фармацевтически приемлемый эксципиент с низким содержанием влаги обладает содержанием влаги менее 2,5 мас.%, в частности менее 2,0 мас.%, наиболее предпочтительно менее 1,5 мас.%.
6. Твердая лекарственная форма по любому из пп.1-5, в которой фармацевтически приемлемый эксципиент с низким содержанием влаги связывает по меньшей мере 6 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 9 мас.% влаги при 25°C и относительной влажности 90%.
7. Твердая лекарственная форма по любому из пп.1-6, содержащая по меньшей мере 60 мас.% фармацевтически приемлемого эксципиента с низким содержанием влаги.
8. Упакованная твердая лекарственная форма, содержащая твердую лекарственную форму по любому из пп.1-7 в первичной упаковке с низкой проницаемостью для газов.
9. Способ получения твердой лекарственной формы по любому из пп.1-8, включающий прессование активного агента по меньшей мере с одним эксципиентом в отсутствие растворителя.
10. Способ по п.9, включающий нанесение покрытия на полученную твердую лекарственную форму.
11. Способ по п.9 или 10, при котором осуществляют прямое прессование гомогенной смеси активного агента и эксципиента с низким содержанием влаги.
12. Способ по п.9, при котором осуществляют предварительное гранулирование смеси активного агента и фармацевтически приемлемого эксципиента с низким содержанием влаги, содержание влаги в котором составляет менее 3 мас.%, где фармацевтически приемлемый эксципиент с низким содержанием влаги включает несиликатированную микрокристаллическую целлюлозу и безводную лактозу, в отсутствие растворителя и прессование данной предварительно гранулированной смеси.
13. Способ по п.11 или 12, где смесь включает дополнительные эксципиенты, выбранные из группы, состоящей из разбавителей, дезинтегрантов, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ.

024554

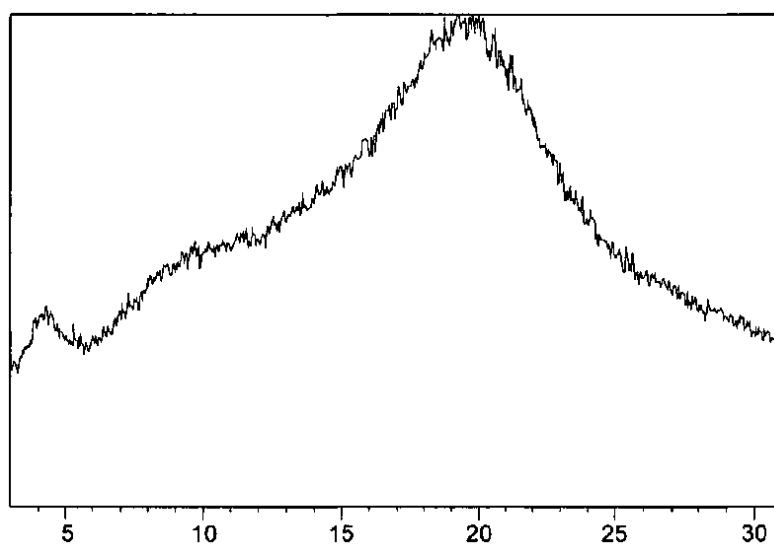


Фиг. 1



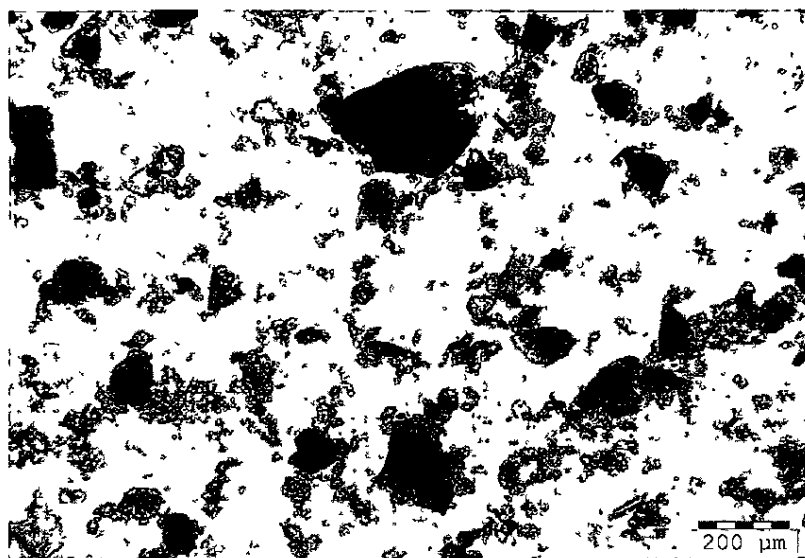
Положение [°2Тета]

Фиг. 2

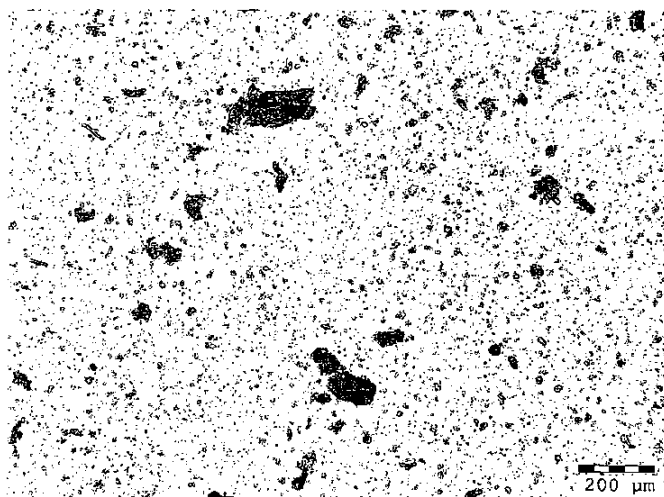


Положение [°2Тета]

Фиг. 3

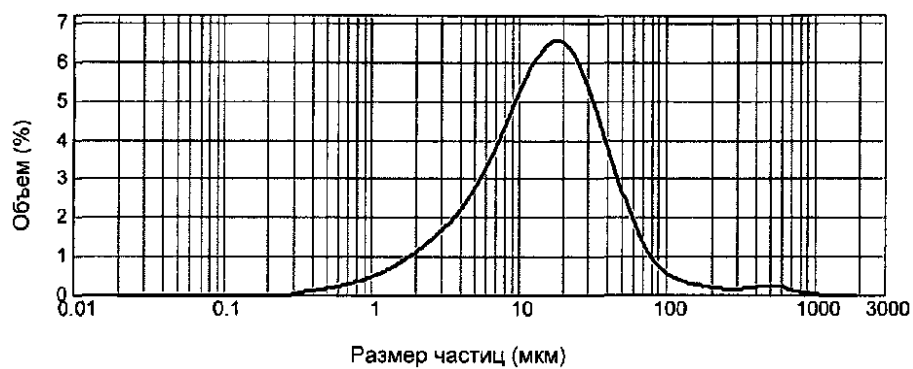


Фиг. 4



Фиг. 5

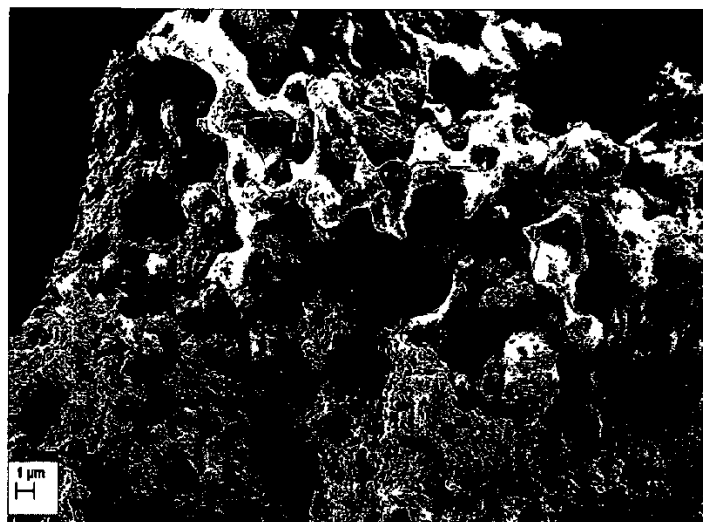
## Распределение частиц по размерам



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2