



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 075 310** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **A 61 K 9/08, 9/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5001271/14, 24.07.1991

(30) Приоритет: 25.07.1990 US 557234

(46) Дата публикации: 20.03.1997

(56) Ссылки: Патент США N 4743450, кл. А 61 К 31/195, 1988.

(71) Заявитель:
Сандос АГ (CH)

(72) Изобретатель: Брюс Эллен Росс[US],
Ричард Виктор Вивилечия[US]

(73) Патентообладатель:
Сандос АГ (CH)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение касается использования определенных доноров кислоты в качестве стабилизатора в фармацевтических композициях, содержащих АСЕ-ингибитор. В качестве стабилизатора предлагается донор

HCl при весовом соотношении АСЕ-ингибитор: донор HCl (2,5:1)-(1:7). Композиции стойки при хранении при повышенной влажности и температуре. 10 табл.

RU 2 0 7 5 3 1 0 C 1

RU 2 0 7 5 3 1 0 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 075 310** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 9/08, 9/16**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5001271/14, 24.07.1991

(30) Priority: 25.07.1990 US 557234

(46) Date of publication: 20.03.1997

(71) Applicant:
Sandos AG (CH)

(72) Inventor: Brjus Ehllen Ross[US],
Richard Viktor Vivilechija[US]

(73) Proprietor:
Sandos AG (CH)

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to the use of definite oxygen donors as stabilizing agents in pharmaceutical compositions containing "ACE"-inhibitor. The

proposed stabilizing agent is donor HCl at the weight ratio "ACE"-inhibitor : donor HCl = (2.5:1)-(1:7). EFFECT: improved stability of composition at storage at increased humidity and temperature. 10 tbl

RU 2 0 7 5 3 1 0 C 1

RU 2 0 7 5 3 1 0 C 1

Изобретение относится к новой фармацевтической композиции, содержащей ACE-ингибитор и кислотный стабилизатор.

Известно, что многие фармацевтические композиции нестабильны из-за того, что активный компонент разлагается, что снижает их пригодность. Например, известно, что композиции, содержащие ингибитор ACE (Angiotensin Converting Enzyme), имеют этот недостаток, поскольку определенные ингибиторы ACE легко разлагаются в фармацевтических препаратах. Более конкретно, как и в случае других ингибиторов ACE, таких как квинаприл и эналаприл, спираприл может разлагаться в готовом препарате в дикето-пиперазин (продукт внутренней циклизации) и дикислоту (продукт гидролиза эфира). В связи с этим предпринималось много попыток, направленных на преодоление проблемы нестабильности, связанной с композициями, содержащими ингибитор ACE.

Известна фармацевтическая композиция, содержащая ACE-ингибитор (EP N 264888) и включающая в свой состав аскорбиновую кислоту или сочетание ее с фумаровой кислотой, малеиновой кислотой и/или лимонной кислотой в качестве стабилизирующего компонента (компонентов).

В патенте США N 4743450 стабилизируют фармацевтические композиции, содержащие ингибитор ACE, использованием в качестве стабилизатора сочетания соли щелочного или щелочно-земельного металла (предпочтительно карбоната магния) и сахара (предпочтительно маннитола или лактозы).

Однако используемые стабилизаторы недостаточно эффективны.

Задачей настоящего изобретения является создание фармацевтических композиций, обладающих повышенной стабильностью, особенно в присутствии влаги.

Поставленная задача достигается новой фармацевтической композицией, содержащей ACE-ингибитор и кислотный стабилизатор, где в качестве стабилизатора используют донор HCl при весовом соотношении ACE-ингибитор:донор HCl (2,5:1)-(1:7).

Используемый в фармацевтической композиции в качестве стабилизатора донор HCl позволяет предохранить ACE-ингибитор от разложения. Такие композиции хранятся более длительное время, а также они могут быть менее чувствительны к влаге, и даже стабильность может повышаться при увеличении влажности, и/или они могут проявлять меньшее обесцвечивание через значительный период времени, и/или они могут проявлять меньшую нестабильность при их применении в присутствии окрашивающих веществ.

В качестве стабилизатора можно использовать любое вещество, продуцирующее соляную кислоту. Предпочтительными донорами кислоты являются гидрохлориды аминокислот, такие как гидрохлорид глицина, гидрохлорид глутаминовой кислоты, гидрохлорид бетаина, гидрохлорид аланина, гидрохлорид валина, гидрохлорид лизина, гидрохлорид аргинина, гидрохлорид аспартовой кислоты, а также хлорид кислоты Льюиса, такой как феррохлорид, хлорид цинка и хлорид

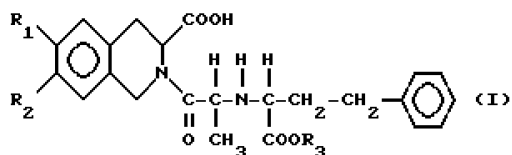
алюминия.

Более предпочтительными донорами кислоты являются гидрохлорид глицина, гидрохлорид глутаминовой кислоты и гидрохлорид бетаина. Наиболее предпочтительным донором кислоты является гидрохлорид глицина.

Другие предпочтительные доноры соляной кислоты могут выбираться, например, на основе измерений давления паров, определяющего освобождение соляной кислоты, например такие, которые обладают свойствами, сходными со свойствами вышеупомянутых предпочтительных доноров кислоты.

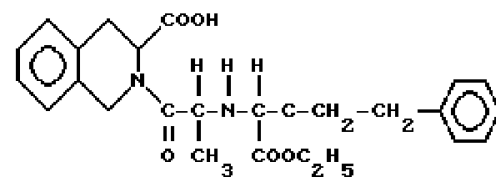
Хотя донор соляной кислоты может применяться в любом количестве, которое предотвратит разложение активного компонента, например, по результатам стандартных тестов на стабильность, например, ингибитора ACE, используемое количество донора соляной кислоты таково, что весовое соотношение ACE-ингибитор:донор HCl составляет (2,5:1)-(1:7).

Одним из классов ингибиторов ACE, входящих в состав настоящей композиции, являются соединения формулы I:



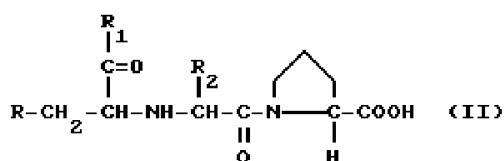
где R₁ и R₂ независимо являются водородом или группой -OC_nH_{2n+1}, где n является числом от 1 до 5 и R₃ водород или группа -C_nH_{2n+1}, где n такой, как определено выше.

В приведенной выше формуле предпочтительным соединениями являются те, которые имеют одинаковые R₁ и R₂. Более предпочтительными из них являются такие соединения, у которых R₁ и R₂ представляют собой водород или метокси, а R₃ водород или метил. Наиболее предпочтительным соединением по вышеприведенной формуле является хинаприл с формулой



Все вышеуказанные соединения известны и описывались ранее, например в патенте США N 4344949, их используют при лечении повышенного давления (гипертензии).

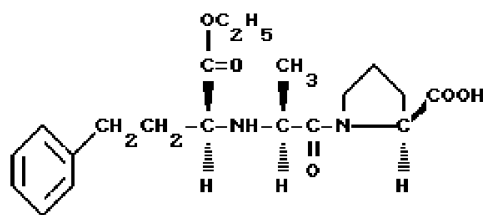
Другим классом ингибиторов ACE, входящих в состав композиции, являются соединения формулы II:



где R C₁-C₆-алкил, бензил, бензилтио,

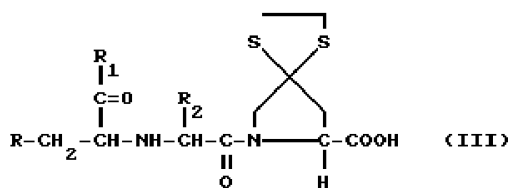
бензилокси, фенилтио, или фенокси,
 R_1 гидрокси или C_1-C_6 -алкокси,
 R_2 водород, C_1-C_6 -алкил или
 C_1-C_6 -аминоалкил.

В вышеприведенной формуле предпочтительными соединениями являются те из них, у которых R является бензилом, R_1 C_1-C_6 -алкокси и R_2 водородом, метилом или аминобутилом. Более предпочтительными соединениями формулы II являются такие, у которых R бензил, R_2 - C_1-C_4 -алкокси и R_2 водород или метил. Еще более предпочтительными являются соединения у которых R - бензил, R_1 этокси и R_2 метил. Наиболее предпочтительным соединением вышеприведенной формулы является эналеприл с формулой



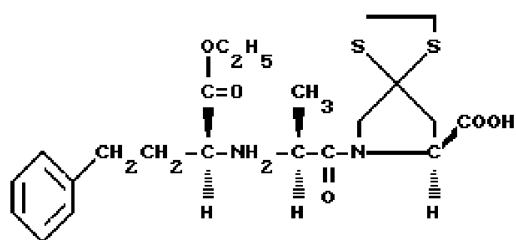
Все вышеуказанные соединения формулы II известны и описывались ранее, например в EP 12.401, их используют при лечении гипертензии.

Особенно предпочтительным классом ингибиторов АСЕ, к которому применимо настоящее изобретение, являются соединения формулы III:



где R, R_1 и R_2 имеют значения, указанные выше для соединения формулы II.

Наиболее предпочтительным соединением формулы III является спираприл формулы



Все указанные соединения формулы III известны, описывались ранее, например в патенте США N 4470972, и использовались при лечении гипертензии.

Все соединения формул I, II и III образуют соли с различными неорганическими и органическими кислотами и основаниями, приготавливаемые обычными методами. Поэтому все такие соли, которые могут быть использованы в качестве стабилизаторов из выбранной группы доноров соляной кислоты, согласуются с настоящим изобретением.

Количество активного компонента,

например ингибитора АСЕ, в фармацевтических композициях по настоящему изобретению составляет 0,5-50% предпочтительно 0,75-25% например от 1 до 25% более предпочтительно от 0,75 до 20% например 1-20% и наиболее предпочтительно от 0,75 и 15% например 1-15% все проценты от общего веса фармацевтической композиции.

Как указано выше, все соединения формул I, II и III известны, и в литературных источниках имеются данные об их полезности в дневных дозировках.

Фармацевтические композиции могут быть в любой форме, предпочтительными являются сухие формы, более предпочтительно таблетки, капсулы и инкапсулированные таблетки.

В дополнение к активным компонентам, например ингибитору АСЕ, и стабилизирующему компоненту, например гидрохлориду глицина, фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель, т.е. такие соединения, которые не содержат групп, которые существенно воздействовали бы на активный компонент или стабилизирующий компонент. Например, вполне пригодны сахара, такие как лактоза, сахароза, маннитол и сорбитол; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и крахмал из тапиоки; целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; фосфаты кальция, например дикальцийфосфат; сульфат натрия и поливиниловый спирт. Соединения такого типа обычно присутствуют в количествах от 5 до 90% предпочтительно от 10 до 80% от общего веса фармацевтической композиции.

Стабилизированные композиции по настоящему изобретению также могут содержать другие различные соединения, которые обычно встречаются в фармацевтических составах, при этом единственным ограничением является то, что они должны быть совместимы с выбранной группой доноров соляной кислоты, так чтобы не мешать их стабилизирующему действию. Типичными такими ингредиентами являются смазывающие вещества, например тальк, стеараты щелочно-земельных металлов, такие как стеарат магния и стеарат кальция, насыщенные (гидрогенированные) растительные масла, такие как масло из хлопкового семени; связующие, такие как поливинилпирролидон (повидон) и желатин; дезинтегранты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, поперечно связанный поливинилпирролидон и альгиновая кислота. Другие возможные ингредиенты это наполнители, вещества для связывания влаги, буферы, консерванты, антиоксиданты, красители и вкусовые агенты. Общее количество этих необязательных ингредиентов в стабилизированных композициях по настоящему изобретению не имеет существенного значения. Их общее количество зависит от количества активного компонента, стабилизатора и фармацевтически приемлемого носителя, то есть их общее количество будет эквивалентно остатку фармацевтической композиции.

Стабилизированные композиции по настоящему изобретению могут быть

получены посредством любых стандартных применяемых технологий, например методом влажного гранулирования. Эту технологию предпочтительно выбирают для обеспечения гомогенного распределения активного компонента и донора соляной кислоты поперек или среди частиц активного компонента. Донор соляной кислоты удобно распределять в жидком виде, например с использованием водного раствора в качестве грануляционной жидкости.

Примерами других рассматриваемых активных компонентов являются соединения с группой NH-CH-CO-N-C-COON , как в вышеприведенных формулах I, II и III, например дикислотная форма "спираприла", спираприлат. Такие соединения включают рамиприл, преиндоприл, индолаприл, лизиноприл, алацеприл, трандолаприл, беназаприл, либензаприл, делаприл и цилизаприл.

Нижеследующие примеры даны только с целью иллюстрации и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1. Ниже приведены стабилизированные композиции в соответствии с настоящим изобретением в виде белых таблеток (табл. 1).

Пример 2. Следующие композиции A-D представляют стабилизированные композиции в соответствии с настоящим изобретением в виде белых таблеток, тогда как композиция E не содержит стабилизатора по настоящему изобретению (табл. 2).

Пример 3. Для того, чтобы продемонстрировать эффективность стабилизаторов по настоящему изобретению против дополнительной влажности, были получены следующие результаты с композициями по примеру 2A-2D, которые хранили 3 месяца при 30 °C и 75%-ной относительной влажности (табл. 3).

Пример 4. Чтобы продемонстрировать эффективность стабилизаторов по настоящему изобретению против повышения температуры, были получены следующие результаты, когда композиции по примерам 2A и 2C хранили при 50°C различные сроки. Внизу для сравнения даны результаты, полученные с композицией по примеру 2E, которую хранили при 50°C три месяца (табл. 4).

Пример 5. Следующие композиции A, B и D представляют собой стабилизированные композиции в соответствии с настоящим изобретением в виде окрашенных таблеток, тогда как композиция C содержит малеиновую кислоту, раскрытый в более ранних публикациях подкислитель (табл. 5).

Примерный способ получения. Партию в 1,6 млн. таблеток по примеру 5D изготавливают следующим образом: гидрохлорид спираприла (4,8 кг), 79,576 кг лактозы, 18 кг крахмала и 2,4 кг повидона раздельно просеивают (обычно на сите 1600 μm) и смешивают все вместе в высокоскоростной мешалке. Окись железа (0,024 кг) и лактозу (0,24 кг) смешивают вместе, просеивают и добавляют к смеси,

полученной выше.

2,4 кг гидрохлорида глицина в 13,40 деминерализованной воды заливают в смесь, полученную на предыдущей стадии, перемешивают и месят до готовности для процесса гранулирования. Гранулы сушат в сушилке с оживленным слоем при 60°C, пока не достигается потеря при сушке около 2,1% а затем просеивают (обычно 1000 μm). Получают партию гранул 107,44 кг.

Аналогично изготавливают вторую партию 107,44 кг, и обе партии смешивают с получением 214,88 кг.

В другой емкости смешивают 20,8 кг альгиновой кислоты, 2,4 кг коллоидного SiO_2 , а затем просеивают (обычно 1000 μm), и просеивают почти со всем гранулятом, полученным выше.

Смешивают вместе 1,92 кг стеарата магния, и оставшуюся часть гранулята просеивают (обычно 1000 μm) и соединяют с вышеполученной смесью. Таким образом, получают 240 кг таблеточной смеси, которую прессуют в таблетки.

Пример 6. Для того, чтобы продемонстрировать эффективность стабилизаторов по настоящему изобретению против повышения температуры в присутствии красителей, были получены следующие результаты, когда окрашенные кармином композиции по примерам 5A и 5B хранили при 50°C в течение трех месяцев (табл. 6).

Пример 7. Для того, чтобы показать превосходство фармацевтических композиций по настоящему изобретению, были получены следующие результаты, когда композиции по примерам 5A и 5C хранили при 50°C различные сроки (табл. 7).

Пример 8. Следующие композиции A-D представляют собой стабилизированные композиции в соответствии с настоящим изобретением в виде белых таблеток, тогда как композиция E не содержит стабилизатора по настоящему изобретению (табл. 8).

Пример 9. Чтобы продемонстрировать эффективность фармацевтических композиций по настоящему изобретению против повышения температуры и дополнительной влаги, следующие результаты были получены, когда композиции по примерам 8A-8D хранили 72 часа. Для сравнения приведены результаты, полученные, когда композицию по примеру 8E хранили 72 часа при тех же условиях (табл. 9).

Пример 10. Чтобы продемонстрировать более продолжительные сроки хранения стабилизированных композиций по настоящему изобретению, следующие результаты были получены, когда композицию по примеру 5A хранили длительный срок при различных условиях (табл. 10).

Формула изобретения:

Фармацевтическая композиция, содержащая ACE-ингибитор и кислотный стабилизатор, отличающаяся тем, что в качестве стабилизатора она содержит донор HCl при массовом соотношении ACE-ингибитор: донор HCl 2,5 1 1 7.

Таблица 1

Ингредиент	Количество (мг)	
	А	В
Хинаприла гидрохлорид	40.0	-
Эналаприла гидрохлорид	-	40.0
Глицина гидрохлорид	40.0	40.0
Лактоза	277.5	277.5
Кукурузный крахмал	25.0	25.0
Тальк	15.0	15.0
Стеарат магния	2.5	2.5
	400.0	400.0

Таблица 2

Ингредиент	Количество (мг)				
	А	В	С	Д	Е
Спирраприла гидрохлорид	3,06	3,06	3,06	3,06	3,19
Лактоза, NF	99,94	94,74	99,94	94,74	80,21
Крахмал, NF	19,50	19,50	19,50	19,50	12,00
Повидон, USP	2,60	2,60	2,60	2,60	2,00
Глицина гидрохлорид	-	-	2,60	2,60	-
Гидрохлорид глютаминовой кислоты	2,60	2,60	-	-	-
Силикагель, NF	-	5,20	-	5,20	1,90
Коллоидная окись кремния SiO ₂ , NF	1,30	1,30	1,30	1,30	0,10
Стеарат магния, NF	1,00	1,00	1,00	1,00	0,60
Всего	130,0	130,0	130,0	130,0	100,0

Таблица 3

	% по опыту *	Дикето	Дикислота
Пример 2А	99,6	0,0	0,1
Пример 2В	100,0	0,0	0,2
Пример 2С	99,6	0,0	0,1
Пример 2Д	99,9	0,0	0,2

* - проценты от исходного содержания гидрохлорида Спирраприла.

Таблица 4

	Срок (месяцы)	% по опыту *	Дикето	Дикислота
Пример 2А	1	99,0	0,2	0,1
	2	100,8	0,6	0,3
	3	99,1	0,9	0,3
Пример 2С	1	100,3	0,1	0,2
	2	101,3	0,8	0,2
	3	98,4	1,5	0,3
Пример 2Е	3	91,2	7,3	0,4

*) проценты исходного содержания Спираприла.

Таблица 5

Ингредиент	Количество (мг)			
	А	В	С	Д
Спираприла гидрохлорид	3,06	3,06	3,06	6,0
Лактоза	96,94	96,94	96,94	99,77
Крахмал	19,50	19,50	19,50	22,50
Повидон	2,60	2,60	2,60	3,0
Альгиновая кислота	-	-	-	13,0
Глицина гидрохлорид	2,60	-	-	3,0
Глутаминовой к-ты гидрохлорид	-	2,60	-	-
Малеиновая кислота	-	-	2,60	-
Кармин	3,60	3,00	3,00	-
Окись железа, красная	-	-	-	0,03
Коллоидный SiO ₂	1,30	1,30	1,30	1,5
Стеарат магния	1,00	1,00	1,00	1,2
Всего	130,00	130,00	130,00	150,00

Таблица 6

	% по опыту *	Дикето	Дикислота
Пример 5А	96,3	2,7	++
Пример 5В	96,0	1,8	++

* - проценты от исходного содержания Спираприла

+ - наличие вмешательства красителя

Таблица 7

	Срок (месяцы)	% по опыту *	Дикето	Дикислота
Пример 5А	1	98,4	1,1	+
	1	15,2	3,1	++
	3	96,3	2,7	++
Пример 5С	1	91,6	5,1	+
	2	89,2	14,8	++
	3	84,6	10,0	++

* - проценты от исходного содержания Спираприла

+ - вмешательство красителя

Таблица 8

Ингредиент	Количество (мг)				
	А	В	С	Д	Е
Спираприла гидрохлорид	3,0	3,3	3,3	3,3	3,3
Лактоза, NF	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0
Глицина гидрохлорид	20,0	-	-	-	-
Хлорид железа	-	20,0	-	-	-
Бетаина гидрохлорид	-	-	20,0	-	-
Гидрохлорид глутаминовой кислоты	-	-	-	20,0	-
Коллоидный SiO ₂ , NF	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Стеариновая кислота, NF	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
Всего	400,3	400,3	400,3	400,3	380,3

RU 2075310 C1

RU 2075310 C1

Таблица 9

	Темп., °С	% воды	% по опыту *	Дикето	Дикислота
Пример 8А	0	0	94	0,1	0,10
	65	0	91	0,6	0,05
	65	5	-	-	-
	65	10	92	0,7	0,10
Пример 8В	0	0	62	0,3	0,80
	65	0	66	0,4	0,60
	65	5	72	0,7	1,40
	65	10	66	1,3	3,10
Пример 8С	0	0	94	0,	0,40
	65	0	91	4,0	0,03
	65	5	94	0,9	0,07
	65	10	95	0,8	0,14
Пример 8Д	0	0	95	0,2	0,03
	65	0	91	3,6	0,03
	65	5	97	0,4	0,10
	65	10	94	0,4	0,20
Пример 8Е	0	0	93	0,1	0,05
	65	0	87	6,0	0,04
	65	5	79	9,0	0,20
	65	10	65	17,0	0,30

Таблица 10

Срок (месяцы)	30°С		40°С		50°С		30°С/75 % RH	
	ДК	ДА	ДК	ДА	ДК	ДА	ДК	ДА
0	0,4	0,0	-	-	-	-	-	-
3	0,4	0,1	1,3	0,2	2,5	0,2	0,4	0,1
6	0,5	0,2	1,7	0,2	3,0	0,1	0,5	0,1
9	0,9	0,2	-	-	-	-	-	3-
12	1,1	0,2	2,6	0,1	-	-	-	-
24	1,5	0,2	-	-	-	-	-	-

ДК = дикетопиперазин

ДА = дикислота

RU 2075310 C1

RU 2075310 C1