



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86015** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**

A61K 31/4439 (2008.01)

A61K 31/155

A61K 47/38

A61K 47/30

A61K 9/36 (2008.01)

A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ПОКРИТТЯМ

1

(21) а200508346
(22) 28.01.2004
(24) 25.03.2009
(86) РСТ/JP2004/000754, 28.01.2004
(31) 2003-020925
(32) 29.01.2003
(33) JP
(31) 2003-276894
(32) 18.07.2003
(33) JP
(31) 2004-001128
(32) 06.01.2004
(33) JP
(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.
(72) ОХКУЧИ КАЗУХІРО, КОЙКЕ МАСАХІКО, КОЯ-
МА ХІРОЙОШІ, ХАМАГУЧИ НАОРУ
(73) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІ-
ТЕД
(56) US B1 6403121 11.06.2002
WO A1 0135940 25.05.2001
(57) 1. Спосіб одержання твердої лікарської фор-
ми, який включає нанесення покриття з водної
дисперсії гідрохлориду піоглітазону, що містить
матеріал для покриття, який вибирають з групи,
що містить
(а) гідроксипропілцелюлозу, 5 % (ваг./об.) водний
розчин якої має в'язкість 24 мПа·с при 20 °С і/або 2
% (ваг./об.) водний розчин має в'язкість 3,0-5,9
мПа·с при 20 °С;
(б) гідроксипропілцелюлозу, 5% (ваг./об.) водний
розчин якої має в'язкість 8 мПа·с при 20 °С і/або 2
% (ваг./об.) водний розчин має в'язкість 2,0-2,9
мПа·с при 20 °С;
(в) привитий співполімер полівініловий спирт-
поліетиленгліколь, 5 % (ваг./об.) водний розчин
якого має в'язкість не більше ніж 35 мПа·с при 20
°С.
2. Спосіб одержання за пунктом 1, в якому ядро,
що містить активний інгредієнт, покривають вод-
ною дисперсією гідрохлориду піоглітазону, що міс-

2

тить матеріал для покриття, який вибирають з гру-
пи, що містить
(а) гідроксипропілцелюлозу, 5 % (ваг./об.) водний
розчин якої має в'язкість 24 мПа·с при 20 °С і/або 2
% (ваг./об.) водний розчин має в'язкість 3,0-5,9
мПа·с при 20 °С;
(б) гідроксипропілцелюлозу, 5 % (ваг./об.) водний
розчин якої має в'язкість 8 мПа·с при 20 °С і/або 2
% (ваг./об.) водний розчин має в'язкість 2,0-2,9
мПа·с при 20 °С;
(в) привитий співполімер полівініловий спирт-
поліетиленгліколь, 5 % (ваг./об.) водний розчин
якого має в'язкість не більше ніж 35 мПа·с при 20
°С.
3. Спосіб одержання за пунктом 2, в якому актив-
ним компонентом є терапевтичний агент для ліку-
вання діабету.
4. Спосіб одержання за пунктом 3, в якому терапе-
втичний агент для лікування діабету є бігуанідом.
5. Спосіб одержання за пунктом 4, в якому бігуанід
є гідрохлоридом метформіну.
6. Спосіб одержання за пунктом 2, в якому актив-
ним компонентом є терапевтичний агент для ліку-
вання гіперліпідемії.
7. Спосіб одержання за пунктом 6, в якому терапе-
втичний агент для лікування гіперліпідемії є інгібі-
тором ГМГ-КоА редуктази.
8. Спосіб одержання за пунктом 1 або 2, де мате-
ріалом покриття є привитий співполімер полівіні-
ловий спирт-поліетиленгліколь, 5 % водний розчин
якого має в'язкість 18 мПа·с при 20 °С.
9. Спосіб підвищення розчинності гідрохлориду
піоглітазону з лікарської форми, покритої гідрох-
лоридом піоглітазону, який включає, при виробни-
цтві такої лікарської форми, нанесення покриття з
використанням водної дисперсії гідрохлориду піог-
літазону, що містить матеріал для покриття, який
вибирають з групи, що містить
(а) гідроксипропілцелюлозу, 5 % (ваг./об.) водний
розчин якої має в'язкість 24 мПа·с при 20 °С і/або 2

(19) **UA** (11) **86015** (13) **C2**

% (ваг./об.) водний розчин має в'язкість 3,0-5,9 мПа·с при 20 °С;

(б) гідроксипропілцелюлозу, 5 % (ваг./об.) водний розчин якої має в'язкість 8 мПа·с при 20 °С і/або 2 % (ваг./об.) водний розчин має в'язкість 2,0-2,9 мПа·с при 20 °С;

(в) привитий співполімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь, 5 % (ваг./об.) водний розчин якого має в'язкість не більше ніж 35 мПа·с при 20 °С.

10. Спосіб за пунктом 9, де матеріалом покриття є привитий співполімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь, 5 % водний розчин якого має в'язкість 18 мПа·с при 20 °С.

Даний винахід стосується способу одержання рецептури, покритої гідрохлоридом піоглітазону, який є корисним у якості терапевтичного агента при діабеті і т.п.

Існують наступні публікації щодо фармацевтичних композицій, які містять інсулін сенсibiliзуючий агент, такий як тіазолідиндіон і подібні, і бігуанід.

1) Доповідали про фармацевтичний агент, який містить інсулін сенсibiliзуючий засіб у комбінації із принаймні одним компонентом, вибраним з інгібітора α -глюкозидази, інгібітора альдозредуктази, бігуаніду, статину, інгібітора синтезу сквалєну, фібрату, агента, що посилює катаболізм ЛНЩ, а також інгібітора ангіотензин-перетворюючого ензиму (див. EP-749751 A).

2) Доповідали про фармацевтичну композицію, яка містить інсулін сенсibiliзуючий агент, бігуанідний антигіперглікемічний агент і фармацевтично прийнятний носій (див., WO98/57634).

3) Доповідали про фармацевтичну композицію, яка містить тіазолідиндіон, гідрохлорид метморфіну і фармацевтично прийнятний носій, в якій тіазолідиндіон нанесений на поверхню гідрохлориду метморфіну (див., WO01/35940).

4) Фармацевтична композиція, яка містить тіазолідиндіон, гідрохлорид метморфіну і фармацевтично прийнятний носій, в якій тіазолідиндіон і гідрохлорид метморфіну відповідно дисперговані у фармацевтично прийнятних носіях (див., WO01/35941).

5) Доповідали про рецептуру з ядром, яка включає (а) перший шар, який містить гідрохлорид піоглітазону або його фармацевтично прийнятну сіль у якості активного компонента, та (б) ядро, яке містить бігуанід у якості активного компонента, в якій принаймні частина ядра покрита вказаним першим шаром (див., WO01/82875).

6) Доповідали про рецептуру з ядром, яка включає перший шар, який містить гідрохлорид піоглітазону, і який покриває принаймні частину ядра, яке містить бігуанід, в якій або перший шар, або ядро, або обидва дисперговані в модулюючому вивільненні агенті, такому як полісахариди і т.п. (див., патент США 6403121).

11. Тверда лікарська форма, одержана відповідно до способу одержання за пунктом 1.

12. Тверда лікарська форма за пунктом 11, яка вивільняє не менше ніж 50 % гідрохлориду піоглітазону за 15 хвилин у дослідженні на розчинність з використанням методу сітки, що обертається, із використанням буфера соляна кислота-хлорид калію (рН 2,0) як тестового розчину при 37 °С та 100 об./хв.

13. Тверда лікарська форма, за пунктом 11, яка вивільняє не менше ніж 50 % гідрохлориду піоглітазону за 15 хвилин у дослідженні на розчинність з використанням "лопатевого" методу із використанням буфера соляна кислота-хлорид калію (рН 2,0) як тестового розчину при 37 °С та 50 об./хв.

Метою цього винаходу є забезпечення способу одержання рецептури, покритої гідрохлоридом піоглітазону, який є корисним як терапевтичний агент при діабеті і подібних захворюваннях, і має кращі характеристики стабільності при зберіганні, а також характеристики одержання, такі як здатність до розчинення гідрохлориду піоглітазону.

При приготуванні рецептури, покритої гідрохлоридом піоглітазону, винахідники виявили, що рецептури із покриттям, в яких гідрохлорид піоглітазону має кращу здатність до розчинення (зокрема здатність до розчинення протягом 15 хв. з моменту початку дослідження на розчинність), можна одержати шляхом покриття водною дисперсією гідрохлориду піоглітазону, яка містить матеріал для покриття із низькою в'язкістю. Ґрунтуючись на цьому відкритті, винахідники провели додаткові дослідження і завершили цей винахід.

Відповідно, даний винахід стосується:

1) способу одержання рецептури з покриттям, який включає покриття водною дисперсією гідрохлориду піоглітазону, яка містить матеріал для покриття із низькою в'язкістю;

2) рецептури з покриттям, одержаної відповідно до способу одержання за пунктом 1);

3) способу одержання за пунктом 1), в якому матеріал для покриття із низькою в'язкістю в 5% водному розчині має в'язкість не більше, ніж 35 [МПа·сек.] при 20°С;

4) спосіб одержання за пунктом 1), в якому матеріал для покриття із низькою в'язкістю є гідроксипропілцелюлозою SL, гідроксипропілцелюлозою SSL або привитим співполімером полівініловий спирт-поліетиленгліколь;

5) спосіб одержання за пунктом 1), в якому ядро, яке містить активний компонент, покритою водною дисперсією гідрохлориду піоглітазону, яка включає матеріал для покриття із низькою в'язкістю;

6) спосіб одержання за пунктом 5), в якому активним компонентом є терапевтичний агент для лікування діабету;

7) спосіб одержання за пунктом 6), в якому терапевтичний агент для лікування діабету є бігуанідом;

8) спосіб одержання за пунктом 7), в якому бігуанід є гідрохлоридом метморфіну;

9) спосіб одержання за пунктом 5), в якому активним компонентом є терапевтичний агент для лікування гіперліпідемії;

10) спосіб одержання за пунктом 9), в якому терапевтичний агент для лікування гіперліпідемії є інгібітором ГМГ-КоА редуктази;

11) спосіб підвищення розчинності гідрохлориду піоглітазону з рецептури, покритої гідрохлоридом піоглітазону, який включає, при одержанні такої рецептури, покриття водною дисперсією гідрохлориду піоглітазону, яка містить матеріал для покриття із низькою в'язкістю;

12) рецептура із покриттям, одержана відповідно до способу одержання за пунктом 1), яка вивільняє не менше, ніж 50% гідрохлориду піоглітазону за 15 хвилин у дослідженні на розчинність використовуючи метод сітки, що обертається, із застосуванням буферу соляна кислота-хлорид калію (pH 2,0) як тестового розчину при 37°C, 100 об./хв.;

13) рецептура із покриттям відповідно до способу одержання за пунктом 1), яка вивільняє не менше, ніж 50% гідрохлориду піоглітазону за 15 хвилин у дослідженні на розчинність використовуючи „лопатовий” метод із використанням буферу соляна кислота-хлорид калію (pH 2,0) як тестового розчину при 37°C, 50 об./хв.; і подібне.

Середній розмір часточок гідрохлориду піоглітазону, який використовується у цьому винаході, складає переважно 0,5 - 500 мкм, більш переважно 1-150 мкм.

Водна дисперсія для використання у цьому винаході може бути водним розчином або водною суспензією.

Концентрація гідрохлориду піоглітазону у водній дисперсії складає, наприклад, 1 - 25% (вага/вага), переважно 1 - 15% (вага/вага). Концентрація в цих межах є переважно з огляду на придатність для покриття, однаковості вмісту гідрохлориду піоглітазону в одержаній рецептурі з покриттям і т.п.

„Водна дисперсія гідрохлориду піоглітазону” (у деяких випадках термін скорочений як дисперсія за цим винаходом) містить матеріал для покриття із низькою в'язкістю.

Як він вживається тут, під терміном „матеріал для покриття із низькою в'язкістю” розуміють, наприклад, матеріал для покриття, 5% (вага/об'єм) водний розчин якого має в'язкість не більше, ніж 35 [МПа·сек.] (переважно не більше, ніж 30 [МПа·сек.], більш переважно не більше, ніж 25 [МПа·сек.]) при 20°C. В'язкість матеріалу для покриття може змінюватись, якщо концентрація матеріалу для покриття у водному розчині, умови визначення, такі як температура, при якій здійснюють визначення, і подібні є іншими. Якщо умови визначення є іншими, всі матеріали для покриття із показником в'язкості, який знаходиться у вищевизначених межах в'язкості, при перерахунку на в'язкість 5% (вага/об'єм) водного розчину при 20°C охоплені терміном „матеріал для покриття із низькою в'язкістю” за цим винаходом.

Як приклад „матеріалу для покриття із низькою в'язкістю”, можна зазначити, наприклад, гідроксипропілцелюлозу (Класу: SL, SSL (товарний знак); Nippon Soda Co., Ltd.); гідроксипропілметилцелюлозу (Класу: MW, E, EW (товарний знак); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)(Класу: E-3 (товарний знак); Nippon Soda Co., Ltd.); завчасно приготовану суміш (Класу: SSM (товарний знак), Nippon Soda Co., Ltd.) гідроксипропілцелюлози (Класу: SSL, Nippon Soda Co., Ltd.) і гідроксипропілметилцелюлози (Класу: E-3); привитий співполімер полівінілового спирт-поліетиленгліколь [Kollicoat IR (товарний знак), BASF, Німеччина] і подібні.

Вищезазначений матеріал для покриття може бути сумішшю двох його видів у відповідному співвідношенні. Якщо суміш матеріалу для покриття одержують шляхом об'єднання одного або більшої кількості матеріалів для покриття, вибраних з вищезазначених, та одного або більшої кількості видів матеріалів для покриття, які мають високий ступінь в'язкості, у відповідному співвідношенні, вона є „матеріалом для покриття, 5% (вага/об'єм) водний розчин якого має в'язкість не більше, ніж 35 [МПа·сек.] при 20°C”, таку суміш можна використовувати як „матеріал для покриття із низькою в'язкістю” за цим винаходом. Як він вживається тут, під терміном „матеріал для покриття із високим ступенем в'язкості” розуміють, наприклад, матеріал для покриття, 5% (вага/об'єм) водний розчин якого має в'язкість більше, ніж 35 [МПа·сек.] при 20°C. Окремими прикладами такого матеріалу є гідроксипропілцелюлоза (Класу: L (товарний знак); Nippon Soda Co., Ltd.) (Класу: Klucel EF, Klucel LF (товарний знак); Aqualon (США)); гідроксипропілметилцелюлоза (Класу: R (товарний знак); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.); і подібні.

Матеріал для покриття із низькою в'язкістю переважно включає гідроксипропілцелюлозу SL (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: приблизно 24 [МПа·сек.]; та/або в'язкість 2% водного розчину при 20°C: 3,0 - 5,9 [МПа·сек.]), гідроксипропілцелюлозу SSL (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: приблизно 8 [МПа·сек.]; та/або в'язкість 2% водного розчину при 20°C: 2,0-2,9 [МПа·сек.]), привитий співполімер полівінілового спирт-поліетиленгліколь [Kollicoat IR (товарний знак), BASF, Німеччина] (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: приблизно 18 [МПа·сек.]) і подібні.

Матеріал для покриття із низьким ступенем в'язкості можна розчинити або суспендувати у дисперсії за цим винаходом. Для ефективного одержання рецептури із покриттям, яка є кращою за однорідністю вмісту гідрохлориду піоглітазону і ефективності рецептури, матеріал для покриття переважно розчиняють у дисперсії за цим винаходом.

Дисперсія за цим винаходом може додатково містити домішку для покриття. У вигляді домішки для покриття можуть використовуватись, наприклад, пігменти та/або фарбники, такі як оксид титану, тальк, оксид заліза і подібні; пластифікатори, такі як поліетиленгліколь, триетилцитрат, касторове масло, полісорбати і подібні; органічні кислоти такі як лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, аскорбінова кислота і подібні; лактоза, D-

маніт, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, кармелоза кальцію, кросповідон і подібні.

Якщо домішка для покриття не є розчинною, середній розмір її часточок складає переважно не більше, ніж 500 мкм, більш переважно не більше, ніж 150 мкм, особливо переважно не більше, ніж 75 мкм. При використанні домішки для покриття із таким розміром часточок, можна ефективно одержати рецептуру із покриттям, яка є кращою за однорідністю вмісту гідрохлориду піоглітазону і ефективності рецептури.

Концентрація матеріалу для покриття із низькою в'язкістю в дисперсії за цим винаходом складає, наприклад, 1 - 30% (вага/вага), переважно 1 - 25% (вага/вага), більш переважно 2-25% (вага/вага). Концентрація у цих межах є переважною з огляду на кращу придатність для покриття, однорідність вмісту гідрохлориду піоглітазону в одержаній рецептурі із покриттям, і т.п.

Концентрація домішки для покриття в дисперсії за цим винаходом є, наприклад, 0,2 - 35% (вага/вага), переважно 0,2 - 30% (вага/вага), більш переважно 0,5 - 15% (вага/вага). Концентрація у цих межах є переважною з огляду на кращу придатність для покриття, однорідність вмісту гідрохлориду піоглітазону в одержаній рецептурі із покриттям, і т.п.

Ядро, яке покривають водною дисперсією гідрохлориду піоглітазону, яка містить матеріал для покриття із низькою в'язкістю (яке часто скорочено називають ядром за цим винаходом), може бути, наприклад, твердими рецептурами, такими як таблетки, капсули, гранули, порошок, пастилки і подібні. Тверда рецептура може бути рецептурою із контрольованим вивільненням, такою як рецептура негайного вивільнення, рецептура уповільненого вивільнення і подібні. Тверда рецептура може містити домішку, відому у фармацевтичній галузі, і може бути також одержана відомою методикою. У якості домішки можна зазначити, наприклад, екципієнт, дезінтегруючий агент, зв'язуючий агент, змащуючий агент, фарбник, агент, який регулює рівень рН, поверхнево-активну речовину, агент уповільненого вивільнення, стабілізатор, підкислюючий агент, ароматизатор, склеюючий агент і подібні. Такі домішки використовують у кількості, яку звичайно застосовують у фармацевтичній галузі.

У якості екципієнту можна зазначити, наприклад, крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, частково попередньо желатинизований крохмаль, попередньо желатинизований крохмаль, пористий крохмаль і подібні; цукри і цукрові спирти, такі як лактоза, фруктоза, глюкоза, D-маніт, сорбіт і подібні; безводний фосфат кальцію, кристалічна целюлоза, осаджений карбонат кальцію, силікат кальцію і подібні.

У якості дезінтегруючого агента можна використати, наприклад, карбоксиметилцелюлозу, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилкрохмаль, кроскармелозу натрію, кросповідон, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілкрохмаль і подібні. Кількість дезінтегруючого агента, яка використовується, відповідає пе-

реважно 0,5 - 25 частинам від ваги, більш переважно 1-15 частинам від ваги, на 100 частин від ваги твердої рецептури.

У якості зв'язуючого агента можна зазначити, наприклад, кристалічну целюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, гуміарабік у формі порошку і подібні. Кількість зв'язуючого агента, яка використовується, складає переважно 0,1 - 50 частин від ваги, більш переважно 0,5 - 40 частин від ваги, на 100 частин від ваги твердої рецептури.

Переважними прикладами змащуючого агента є стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, естери цукрози і жирних кислот, стеарилфумарат натрію і подібні.

У якості барвника можна зазначити, наприклад, харчові фарбники, такі як Харчовий фарбник Жовтий № 5, Харчовий фарбник Червоний № 2, Харчовий фарбник Синій № 2 і подібні, харчові кольорові лаки, оксид заліза і подібні.

Як агент, що регулює рівень рН, можна вказати цитрат, фосфат, карбонат, тартрат, фумарат, ацетат, сіль амінокислоти і подібні.

У якості поверхнево-активної речовини можна зазначити, лаурилсульфат натрію, полісорбат 80, поліоксиетилен (160) поліоксипропілен (30) гліколь і подібні.

Як агент уповільненого вивільнення можна вказати, наприклад, целюлозні полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (переважно гідроксипропілметилцелюлоза 2910, гідроксипропілметилцелюлоза 2208 і подібні), ацетат целюлози (переважно ацетат целюлози із вмістом ацетилю 39,3 - 40%), діацетат целюлози, триацетат целюлози, пропіонат ацетат целюлози, етилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кристалічна целюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і подібні; альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозний полімер; полімери акрилової кислоти, такі як аміноалкілметакрилатний співполімер RS [Eudragit RS (товарний знак), Rohm Pharma], суспензія співполімерів етилакрилат-метилметакрилат [Eudragit NE (товарний знак), Rohm Pharma] і подібні; можна додати і подібні. Агент уповільненого вивільнення може містити, наприклад, підсилювачі сльоновиділення (наприклад, хлорид натрію, хлорид калію, цукроза, сорбіт, D-маніт, поліетиленгліколь (переважно поліетиленгліколь 400 і подібні), пропіленгліколь, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлози фталат, фтапат ацетат целюлози, полівініловий спирт, полімер метакрилової кислоти), пластифікатори (наприклад, триацетин, ацетильований моногліцерид, масло виноградних зерен, оливкове масло, кунжутне масло, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат, гліцеринсорбіт, диетилосапат, диетилмалеат, диетилфумарат, дибутилсукцинат, диетилмалонат, діоктилфталат, дибутилсебацат, триетилцитрат, трибутилцитрат, гліцерин трибутират) і подібні. Переважними прикладами агента уповільненого вивільнення є (1) покриття у вигляді напівпроникної мембрани із вмістом ацетату целюлози (переважно ацетату целюлози із вмістом ацетилю 39,3 - 40%), поліетиленгліколю (переважно поліетиленгліколю 400 і подібного) і

триацетину; (2) композиція уповільненого вивільнення із вмістом натрій карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози 2910, гідроксипропілметилцелюлози 2208 і мікрокристалічної целюлози; і подібних.

Як стабілізатор можна вказати, наприклад, токоферол, едетат тетранатрію, нікотинамід, циклодекстрини і подібні.

Підкислюючим агентом можуть бути, наприклад, аскорбінова кислота, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота і подібні.

Як ароматизатор, наприклад, можна використати ментол, масло м'яти перцевої, лимонне масло, ванілін і подібні.

У якості склеюючого агента можна вказати, наприклад, світлу безводну кремнієву кислоту, гідрований діоксид кремнію і подібні.

Вищевказані домішки можна використовувати у суміші двох або більшої кількості їх видів у відповідному співвідношенні.

Ядро за цим винаходом переважно містить активний компонент. Як він вживається тут, у якості активних компонентів можна зазначити, терапевтичні агенти для лікування діабету, терапевтичні агенти для лікування ускладнень внаслідок діабету, терапевтичні агенти для лікування гіперліпідемії, протигіпертонічні агенти, засоби проти ожиріння, сечогінні засоби, антитромботичні засоби і подібні. Такі активні агенти можуть бути сполуками із низькою молекулярною масою, поліпептидом або антибіотом, вакциною і т.п. Активний компонент може бути сумішшю двох або більшої кількості компонентів у відповідному співвідношенні.

Застосування у такий спосіб ядра, яке містить активний компонент, у якості ядра за цим винаходом зумовлює досягнення кращих результатів, таких як 1) покращення дії гідрохлориду піоглітазону або активного компонента (синергічний ефект на дію фармацевтичного агента), 2) зменшення дози гідрохлориду піоглітазону або активного компонента (досягнення зменшення дози фармацевтичного агента у порівнянні із одноразовим введенням лікарського засобу), 3) зменшення побічної дії (наприклад, збільшення маси тіла, кетоз, ацидоз) гідрохлориду піоглітазону або активного компонента, і подібні.

Прикладами терапевтичних агентів для лікування діабету є інсулінові рецептури (наприклад, рецептури інсуліну тваринного походження, екстрагованого з підшлункової залози великої рогатої худоби, свиней; рецептури інсуліну людини, синтезовані за допомогою методик генетичної інженерії із використанням *Escherichia coli* або дріжджів; цинковий інсулін; протамін-цинк інсулін; фрагменти або похідні інсуліну (наприклад, INS-1 і т.д.) і подібні), інсулін сенсibiliзуючі агенти (наприклад, піоглітазон або його сіль (переважно гідрохлорид), розіглітазон або його сіль (переважно малеат), GI-262570, регліксан (JTT-501), нетоглітазон (MCC-555), YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, сполуки, описані в WO99/58510 (наприклад, (E)-4-[4-(5-метил-2-феніл-4-оксазолілметилокси)бензилоксиіміно]-4-фенілмасляна кислота), раглітазар (NN-622),

тезаглітазар (A2-242), BMS-298585, ONO-5816, LM-4156, BM-13-1258, MBX-102, GW-1536, LY-519818 і т.д.), інгібітори α -глюкозидази (наприклад, вогілбоз, акарбоза, міглітол, еміглітат і т.д.), бігуаніди (наприклад, фенформін, метформін, буформін, або їх солі (наприклад, гідрохлорид, фумарат, сукцинат) і т.д.), засоби, що підвищують секрецію інсуліну [сульфонілсечовини (наприклад, тольбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід, гліметвурдин, гліпізид, глібузол і т.д.), репаглінід, натеглінід, мітглінід або його гідрат солі кальцію, GLP-1 і т.д.], інгібітори дипептидилпептидази IV (наприклад, NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DDP-728, LAF237, і т.д.), β 3 агоністи (наприклад, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 і т.д.), агоністи аміліну (наприклад, прамлінтид і т.д.), інгібітори фосфотирозинфосфатази (наприклад, ванадат натрію і т.д.), інгібітори гліюконеогенезу (наприклад, інгібітори гліюгенфосфорилази, інгібітори гліюкози-6-фосфатази, антагоністи гліюкагону і т.д.) та інгібітори SGLUT (натрій-гліюкоза співтранспортер) (наприклад, T-1095 і т.д.).

Прикладами терапевтичних агентів для лікування ускладнень внаслідок діабету є інгібітори альдозредуктази (наприклад, тольрестат, епальрестат, зенарестат, зопольрестат, міналрестат, фідарестат (SNK-860), CT-112 і т.д.), нейротрофічні фактори (наприклад, NGF, NT-3, BDNF і т.д.), промотори вироблення-секреції нейротрофіну [наприклад, промотори вироблення-секреції нейротрофіну, описані в WO01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідазоліл)-5-(3-(2-метилфеноксипропіл)оксазол і подібні)], інгібітори РКС (наприклад, LY-333531 і т.д.), інгібітори AGE (наприклад, ALT946, пімагедин, піратоксантин, бромід N-фенацилтіазолію (ALT766), EXO-226 і т.д.), поглиначі активного кисню (наприклад, тіоктова кислота і т.д.) і церебральні вазодилатори (наприклад, тіаприд, мексилетин і т.д.).

Прикладами терапевтичних агентів для лікування гіперліпідемії є інгібітори ГМГ-КоА редуктази (наприклад, правастатин, сімвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, ліпантил, церівастатин, ітавастатин, розувастатин (ZD-4522), або їх солі (наприклад, солі натрію, солі кальцію і т.д.), і т.д.), фібрати (наприклад, бензафібрат, беклофібрат, бініфібрат, ципрофібрат, клінофібрат, клофібрат, клофіброва кислота, етофібрат, фенофібрат, гемфіброзил, нікофібрат, піріфібрат, роніфібрат, симфібрат, теофібрат і т.д.), інгібітори скваленсинтази (наприклад, сполуки описані в WO97/10224 (наприклад, 1-[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропіл)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагідро-4,1-бензооксазепін-3-іл]ацетил]піперидин-4-оцтова кислота, і т.д.), інгібітори АСАТ (наприклад, Авасиміб, Ефлуциміб і т.д.), аніон-обмінні смоли (наприклад, коlestирамін і т.д.), пробукол, лікарські засоби на основі нікотинової кислоти (наприклад, нікомол, ніцеритол і т.д.), етилкозапентат, рослинні стероли (наприклад, соєвий стерол, γ -оризанол і т.д.) і подібні.

Прикладами антигіпертензивних агентів є інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, (на-

приклад, каптоприл, еналаприл, делаприл і т.д.), антагоністи ангіотензину II (наприклад, кардесартан, цилексетил, лозартан, епросартан, валсартан, тельмісартан, ірбесартан, тасосартан і т.д.), антагоністи кальцію (наприклад, манідипін, ніфедипін, нікардипін, амлодипін, ефонідипін і т.д.), відкривач калієвих каналів (наприклад, левкромакалім, L-27152, AL0671, NIP-121 і т.д.), клонідин і подібні.

Прикладами агентів проти ожиріння є агенти проти ожиріння, які впливають на центральну нервову систему (наприклад, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сибутрамін, амфепрамон, дексамфетамін, мазиндол, фенілпропаноламін, клобензорекс і т.д.), інгібітори панкреатичної ліпази (наприклад, орлістат і т.д.), агоністи $\beta 3$ (наприклад, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 і т.д.), пептидні анорексанти (наприклад, лептин, CNTF (циліарний нейротропний фактор) і т.д.), агоністи холецистокініну (наприклад, лінтитрипт, FPL-15849 і т.д.) і подібні.

Прикладами сечогінних засобів є похідні ксантину (наприклад, саліцилат натрію і теобромін, саліцилат кальцію і теобромін і т.д.), рецептури на основі тіазиду (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлу-метіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутизид, політіазид, метиклотіазид і т.д.), рецептури на основі антиальдостерону (наприклад, спіронолактол, триаметрен і т.д.), інгібітори карбонатдегідратази (наприклад, ацетазоламід і т.д.), рецептури на основі хлорбензолсульфонамідів (наприклад, хлорталідон, мефрузид, індапамід і т.д.), азосемід, ізосорбід, етакринова кислота, піретанід, буметанід, фуросемід і подібні.

Прикладами антитромботичних агентів є гепарин (наприклад, гепарин натрій, гепарин кальцій, дальтепарин натрій і т.д.), варфарин (наприклад, варфарин калій і т.д.), лікарські засоби на основі антитромбіну (наприклад, арагатробан і т.д.), тромболітичні агенти (наприклад, урокіназа, тізокіназа, альтеплаза, натепаза, монтеплаза, памітеплаза і т.д.), інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, гідрохлорид тиклопідину, цилостазол, етилікозапентат, берапрост натрій, гідрохлорид сарпогрелату і т.д.) і подібні.

Активним компонентом є, переважно, терапевтичний агент для лікування діабету, більш переважно бігуанід, особливо переважно метформін або його сіль (переважно гідрохлорид метморфіну).

Крім того, в якості активного компонента є також переважним застосуванням терапевтичний агент для лікування гіперліпідемії є більш переважно інгібітором ГМГ-КоА редуктази. Зокрема, сим-вастатин і подібні є переважними.

Кількість активного компонента у ядрі за цим винаходом складає, наприклад, 0,1 -100 частин від ваги, переважно 1-99 частин від ваги, на 100 частин від ваги ядра за цим винаходом.

Ядро за цим винаходом є переважно таблеткою, що містить активний компонент (переважно терапевтичний агент для лікування діабету, більш переважно бігуанід, особливо переважно гідрох-

лорид метморфіну). Форма таблетки може бути будь-якою: круглою, у вигляді капсули, продовгуютою і т.д. Таблетку можна одержати, наприклад, шляхом змішування або гранулювання активного компонента із вищезазначеними домішками, з наступним пресуванням-формуванням одержаної суміші або гранул після перемішування способами, які звичайно використовуються у фармацевтиці.

У цьому винаході змішування виконують за допомогою, наприклад, змішувача, такого як V-подібного змішувача, барабанного змішувача і подібних, і гранулювання виконують за допомогою, наприклад, високошвидкісного змішувача-гранулятора, гранулятора псевдорозрідженого шару і подібних. Для пресування-формування, штамповку здійснюють звичайно при тиску 5-35 кН/см² із застосуванням одноштампової машини для таблетування, ротаційної машини для таблетування і подібних.

Якщо активний компонент, який знаходиться у ядрі за цим винаходом, не є фармацевтичним агентом для одноразового застосування на добу (наприклад, у випадку фармацевтичного агента для приймання двічі або тричі на день), ядро, яке містить вказаний активний компонент, є переважно рецептурою уповільненого вивільнення.

Якщо сумісність гідрохлориду піоглітазону і активного компонента, який знаходиться в ядрі, є поганою, ядро, яке містить активний компонент, може бути покрите вищевказаним матеріалом для покриття і подібними.

Ядро за цим винаходом є більш переважно рецептурою уповільненого вивільнення (переважно у формі таблетки), що містить бігуанід (переважно гідрохлорид метморфіну). Прикладом такої рецептури може бути, наприклад, таблетка із контрольованим вивільненням фармацевтичного агента, описана у публікації WO99/47125, двохарова система доставки контрольованого вивільнення, описана в публікації WO99/47128, фармацевтичний агент із контрольованим вивільненням для перорального введення, описаний у патенті США 6340475 і подібні.

Рецептурою уповільненого вивільнення із вмістом бігуаніду може бути:

(1) таблетка, яка містить бігуанід, покрита напівпроникним мембранним покриттям, що містить ацетат целюлози (переважно ацетат целюлози із вмістом ацетилену 39,3 - 40%), поліетилеогліколь (переважно поліетилеогліколь 400 і подібні) і триацетин (вказана напівпроникна мембрана може мати отвори або пори);

(2) таблетка, одержана в результаті змішування композиції уповільненого вивільнення із вмістом натрій карбоксиметилцелюлози, гідрокси-пропілметилцелюлози 2910, гідроксипропілметилцелюлози 2208 і кристалічної целюлози з бігуанідом, з наступним пресуванням-формуванням, і подібні є переважними.

У способі одержання за цим винаходом, покриття наносять відомими методиками. Наприклад, покриття наносять за допомогою пристроїв для нанесення покриття у вигляді плівки.

Крім того, покриття наносять таким чином, що ядро за цим винаходом складає звичайно 50-99 частин від ваги, переважно 70-99 частин від ваги, більш переважно 70 - 98 частин від ваги, на 100 частин від ваги одержаної рецептури з покриттям.

До того ж, "рецептура, покрита гідрохлоридом піоглітазону", одержана відповідно до способу одержання за цим винаходом (надалі часто назва скорочена до рецептури із покриттям за цим винаходом), може бути покрита з метою покращення ефективності рецептури, уникнення гіркого присмаку, підвищення резистентності до світла, збереження кольору і т.п. рецептури із покриттям. Таке покриття можна наносити відомою методикою із застосуванням, наприклад, вищезазначеного матеріалу для покриття і подібних.

Одиничною дозованою формою рецептури із покриттям за цим винаходом може бути, наприклад, таблетка, капсула, гранула, порошок, пігулка і подібні. Одиничною дозованою формою рецептури із покриттям є переважно таблетка. Форма таблетки може бути будь-якою: круглою, у формі капсули, продовгуватою і т.д. Крім того, знак або літера можуть наноситись на таблетку для її ідентифікації, та роздільна смуга може бути зроблена для сприяння розділенню.

Кількість активного компонента у рецептурі із покриттям за цим винаходом складає, наприклад, звичайно 0,01 - 99 частин від ваги, переважно 0,1 - 99 частин від ваги, на 100 частин від ваги рецептури із покриттям. Зокрема, якщо активним компонентом є бігуанід (переважно гідрохлорид метморфіну), кількість бігуаніду у рецептурі із покриттям складає, наприклад, звичайно 5 - 98 частин від ваги, переважно 15-96 частин від ваги, на 100 частин від ваги рецептури із покриттям.

Кількість гідрохлориду піоглітазону у рецептурі із покриттям за цим винаходом складає, наприклад, звичайно 0,01 - 30 частин від ваги, переважно 0,5 - 25 частин від ваги, більш переважно 0,5-10 частин від ваги, на 100 частин від ваги рецептури із покриттям.

Рецептура із покриттям за цим винаходом може вводиться перорально і безпечно ссавцям (наприклад, мишам, пацюкам, кролям, котам, собакам, великій рогатій худобі, коням, мавпам, людям і т.д.).

Рецептура із покриттям за цим винаходом має кращі характеристики одержання, такі як здатність до розчинення (особливо, здатність до розчинення одразу після введення у тіло, або протягом 15 хв. з початку дослідження на розчинність) гідрохлориду піоглітазону і подібних, і є корисною як профілактичний або терапевтичний агент для лікування, наприклад, діабету (наприклад, діабету типу 1, діабету типу 2, гестаційного діабету і т.д.), гіперліпідемії (наприклад, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеролемії, гіпо-HDL-емії, гіперліпідемії після прийому їжі і т.д.), порушення толерантності до глюкози [IGT (Impaired Glucose Tolerance)], ускладнення внаслідок діабету [наприклад, нейропатії, нефропатії, ретинопатії, катаракти, макроангіопатії, остеопенії, гіперосмолярної діабетичної коми, інфекційних захворювань (наприклад, респіраторної інфекції, інфекції сечового тракту, шлунково-

кишкової інфекції, інфекції шкіри і м'яких тканин, інфекції нижніх кінцівок і т.д.), діабетичної гангрені, ксеростомії, гіпоакузії, серцево-судинних розладів, порушення периферичної циркуляції крові і т.д.], ожиріння, остеопорозу, кахексії (наприклад, ракової кахексії, туберкульозної кахексії, діабетичної кахексії, кахексії при захворюваннях крові, кахексії при ендокринних захворюваннях, кахексії при інфекційних захворюваннях, або кахексії внаслідок синдрому набутого імунodefіциту), жирової інфільтрації печінки, гіпертензії, синдрому полікістозу яєчника, захворювань нирок (наприклад, діабетичної нефропатії, гломерулонефриту, гломерулосклерозу, нефротичного синдрому, гіпертензивного нефросклерозу, кінцевої стадії захворювань нирок і т.д.), м'язової дистрофії, інфаркту міокарду, стенокардії, церебрально-васкулярних нападів (наприклад, інсульту, апоплексії мозку), синдрому інсулін-резистентності, Синдрому Х, гіперінсулінемії, індукованої гіперінсулінемією втрати чутливості, пухлин (наприклад, лейкемії, раку грудей, раку передміхурової залози, раку шкіри і т.д.), синдрому подразненої товстої кишки, гострої або хронічної діареї, запальних захворювань [наприклад, хвороби Альцгеймера, хронічного ревматоїдного артриту, деформуючого спондиліту, деформуючого остеоартриту, люмбаго, подагри, післяопераційного або травматичного запалення, досягнення ремісії пухлини, невралгії, фаринголарингіту, циститу, гепатиту (включно із неалкогольним стеатогепатитом), запалення легень, панкреатиту, запального захворювання кишечнику, виразкового коліту, і т.д.], вісцерального типу ожиріння, артеріосклерозу (наприклад, атеросклерозу і т.д.) і подібних.

Рецептура із покриттям за цим винаходом також є корисною для вторинної профілактики (наприклад, вторинної профілактики серцево-судинного нападу, такого як інфаркт міокарду і т.д.) а також пригнічення розвитку (наприклад, пригнічення розвитку порушення толерантності до глюкози при діабеті, пригнічення розвитку артеріосклерозу у діабетиків) різноманітних вищевказаних захворювань.

Доза рецептури із покриттям за цим винаходом складає 7,5 - 60 мг/день, переважно 15-60 мг/день, більш переважно 15-45 мг/день, в залежності від кількості гідрохлориду піоглітазону, для дорослого (вага тіла 60 кг).

Якщо рецептуру із покриттям за цим винаходом одержують на основі ядра, яке містить активний компонент, рецептура із покриттям переважно містить ефективну кількість активного компонента. Наприклад, ефективною кількістю, якщо активним компонентом є бігуанід (переважно гідрохлорид метморфіну), є 125 - 2550 мг/день, переважно 250 - 2550 мг/день, для дорослого (вага тіла 60 кг). Крім того, ефективна кількість, якщо активним компонентом є інгібітор ГМГ-КоА редуктази (переважно симвастатин, кальцій аторвастатин, натрій флувастатин), складає 1-100 мг/день, переважно 5-80 мг/день, для дорослого (вага тіла 60 кг).

Рецептуру із покриттям за цим винаходом можна використовувати у комбінації із одним або більшою кількістю фармацевтичних агентів, виб-

раних з терапевтичних агентів для лікування діабету, терапевтичних агентів для лікування ускладнень внаслідок діабету, терапевтичних агентів для лікування гіперліпідемії, антигіпертензивних агентів, агентів проти ожиріння, сечогінних засобів, антитромботичних агентів і подібних (надалі у деяких місцях згадуваних як супутній лікарський засіб). У якості таких супутніх лікарських засобів можна використати вказані вище активні компоненти. Час введення рецептури із покриттям за цим винаходом і супутнього лікарського засобу є необмеженим, і вони можуть вводитись пацієнту одночасно, або у певні проміжки часу. Дозу супутнього лікарського засобу можна відповідно визначити зважаючи на дозу, яка використовується клінічно. Окрім того, співвідношення суміші рецептури із покриттям за цим винаходом і супутнього лікарського засобу можна легко визначити зважаючи на пацієнта, шлях введення, хворобу, стан, комбінації і подібних факторів. Наприклад, якщо пацієнтом є людина, супутній лікарський засіб можна використовувати у кількості від 0,01 до 100 частин від ваги на 1 частину від маси рецептури із покриттям.

Застосування супутнього лікарського засобу таким чином забезпечує певні переваги, такі як 1) покращення дії рецептури із покриттям за цим винаходом або супутнього лікарського засобу (синергічний ефект на дію фармацевтичних агентів), 2) зменшення дози рецептури із покриттям за цим винаходом або супутнього лікарського засобу (зменшення дози фармацевтичних агентів у порівнянні із одноразовим прийомом лікарського засобу), 3) зменшення побічної дії (наприклад, набрання ваги, кетоз, ацидоз) рецептури із покриттям за цим винаходом або супутнього лікарського засобу, і подібні.

Даний винахід також стосується "способу підвищення розчинності гідрохлориду піоглітазону з рецептури, покритої гідрохлоридом піоглітазону, який включає, при одержанні такої рецептури, покриття водною дисперсією гідрохлориду піоглітазону, яка містить матеріал для покриття із низькою в'язкістю".

При застосуванні способу одержання за цим винаходом при приготуванні рецептури, покритої гідрохлоридом піоглітазону, можна одержати рецептуру із покриттям, яка має кращі характеристики розчинності (особливо, характеристики розчинності одразу після введення у тіло або протягом 15 хв. після початку дослідження на розчинність) гідрохлориду піоглітазону.

Даний винахід також стосується "рецептури із покриттям, одержаної способом одержання за цим винаходом, яка вивільняє не менше, ніж 50% гідрохлориду піоглітазону за 15 хвилин у дослідженні на розчинність використовуючи метод сітки, що обертається, із використанням буферу соляна кислота-хлорид калію (pH 2,0) як тестового розчину при 37°C, 100 об./хв.". Як він вживається тут, дослідження на розчинність проводять відповідно до способу, описаного у Японській Фармакопеї, 14-е видання. "Буфер соляна кислота-хлорид калію (pH 2,0)", що застосовується як тестовий розчин, можна одержати відомим методом. Кількість бу-

феру соляна кислота-хлорид калію, застосованого як тестовий розчин, є звичайно 900мл.

"Рецептуру із покриттям, одержану відповідно до способу одержання за цим винаходом, яка вивільняє не менше, ніж 50% гідрохлориду піоглітазону за 15 хвилин у дослідженні на розчинність використовуючи метод сітки, що обертається, із використанням буферу соляна кислота-хлорид калію (pH 2,0) як тестового розчину при 37°C, 100 об./хв." можна вводити перорально і безпечно ссавцям (наприклад, мишам, пацюкам, кролям, котам, собакам, великій рогатій худобі, коням, мавпам, людям і т.д.) таким же чином, що і вищевказану рецептуру із покриттям за цим винаходом, якщо захворювання, доза і подібні фактори є тими ж, що і для рецептури із покриттям за цим винаходом.

Даний винахід також стосується "рецептури із покриттям, одержаної способом одержання за цим винаходом, яка вивільняє не менше, ніж 50% гідрохлориду піоглітазону за 15 хвилин у дослідженні на розчинність використовуючи "лопатевий" метод із використанням буферу соляна кислота-хлорид калію (pH 2,0) як тестового розчину при 37°C, 50 об./хв.". Як він вживається тут, дослідження на розчинність проводять відповідно до способу, описаного у Японській Фармакопеї, 14-е видання. "Буфер соляна кислота-хлорид калію (pH 2,0)", що застосовується як тестовий розчин, можна одержати відомим методом. Кількість буферу соляна кислота-хлорид калію, застосованого як тестовий розчин, є звичайно 900 мл.

"Рецептуру із покриттям, одержану способом одержання цим винаходом, яка вивільняє не менше, ніж 50% гідрохлориду піоглітазону за 15 хвилин у дослідженні на розчинність використовуючи "лопатевий" метод із використанням буферу соляна кислота-хлорид калію (pH 2,0) як тестового розчину при 37°C, 50 об./хв." можна вводити перорально і безпечно ссавцям (наприклад, мишам, пацюкам, кролям, котам, собакам, великій рогатій худобі, коням, мавпам, людям і т.д.) таким же чином, що і вищевказану рецептуру із покриттям за цим винаходом, якщо захворювання, доза і подібні фактори є тими ж, що і для рецептури із покриттям за цим винаходом.

Цей винахід більш детально описаний далі із посиланнями на Приклади, Контрольні приклади, Порівняльні приклади та Експериментальні приклади, які наведені не з метою обмеження об'єму винаходу.

Домішки рецептури (наприклад, D-маніт, кукурудзяний крохмаль, гідроксипропілцелюлоза, стеарат магнію, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000, оксид титану, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, тальк, кальцій карбоксиметилцелюлоза), застосовані у наступних Прикладах, Контрольних прикладах, Порівняльних прикладах та Експериментальних прикладах, були використані як такі, які відповідають стандартам Японської Фармакопеї, 14-е видання. Як триетилцитрат, жовтий оксид заліза, оксид заліза і водна суспензія етилцелюлози, були використані ті, які відповіда-

ють стандартам Японських фармацевтичних експертів (1998).

Приклад 1

Пдроксипропілцелюлозу (26,4 г, Класу SSL, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 8 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,32 г), оксид титану (2,64 г) і гідрохлорид піоглітазону (16,5 г) диспергували у воді (297 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (300 г), одержані у Контрольному прикладі 1, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 70°C з одержанням рецептури із покриттям масою 260,9 мг на таблетку.

Приклад 2

Пдроксипропілцелюлозу (24 г, Класу SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 24 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,2 г), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15 г) диспергували у воді (344,7 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 75°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 381 мг на таблетку.

Приклад 3

Пдроксипропілцелюлозу (24 г, Класу SSL, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 8 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,2 г), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15 г) диспергували у воді (344,7 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 75°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 382 мг на таблетку.

Приклад 4

Гідроксипропілметилцелюлозу (24 г, Класу MW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 21 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,2 г), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15 г) диспергували у воді (310 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 70°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 382 мг на таблетку.

Приклад 5

Гідроксипропілметилцелюлозу (24 г, Класу EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 12 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,2 г), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15 г) диспергували у воді (344,7 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 70°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 382 мг на таблетку.

Приклад 6

Привитий співполімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь (товарний знак: Kollicoat IR, 24 г, BASF, Німеччина) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 18 [МПа·сек.]), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15 г) диспергували у воді (200 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 75°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 380,5 мг на таблетку.

Приклад 7

Пдроксипропілцелюлозу (48,0 г, Класу SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 24 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (2,4 г), оксид титану (4,8 г) і гідрохлорид піоглітазону (30,0 г) диспергували у воді (540 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 4, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 90°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 459 мг на таблетку.

Приклад 8

Привитий співполімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь (товарний знак: Kollicoat IR, 48,0 г, BASF, Німеччина) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 18 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (2,4 г), оксид титану (4,8 г) і гідрохлорид піоглітазону (30,0 г) диспергували у воді (540 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 4, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 90°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 461 мг на таблетку.

Приклад 9

Привитий співполімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь (товарний знак: Kollicoat IR, 18,0 г, BASF, Німеччина) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 18 [МПа·сек.]), оксид титану (1,8 г), низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (товарний знак: L-HPC 31, 3,6 г, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) і гідрохлорид піоглітазону (11,3 г) диспергували у воді (207 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (30 таблеток), одержані у Контрольному прикладі 5, і таблетки (240 г, приблизно 800 таблеток), одержані у Контрольному прикладі 3, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для пок-

риття при температурі на вході 95°C. Зважаючи на зовнішній вигляд одержаних таблеток, рецептури із покриттям (479 мг на таблетку) що включали таблетку, одержану у Контрольному прикладі 5, вибирали у якості ядра.

Приклад 10

Гідроксипропілцелюлозу (24.0 г, Класу SSL, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 8 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,2 г), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15,0 г) диспергували у воді (350 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки Глюкофаж XR (товарний знак, 30 таблеток, таблетка уповільненого вивільнення із вмістом 500 мг гідрохлориду метморфіну) (Bristol-Myers Squibb Company) і таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 3, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 70°C. Зважаючи на зовнішній вигляд одержаних таблеток, вибирали рецептури із покриттям (вага на таблетку: 1,086 г) із вмістом таблетки Глюкофаж XR у якості ядра і гідрохлориду метморфіну 500 мг/гідрохлориду піоглітазону 16,53 мг на таблетку.

Приклад 11

Привитий співполімер полівініловий спирт-поліетиленгліколь (товарний знак: KoniCoat IR, 36.0 г, BASF, Німеччина) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 18 [МПа·сек.]), оксид титану (3,6 г) і гідрохлорид піоглітазону (22,5 г) диспергували у воді (300 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки Глюкофаж XR (товарний знак, 30 таблеток, таблетка уповільненого вивільнення із вмістом 500 мг гідрохлориду метморфіну) (виробництва Bristol-Myers Squibb Company) і таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 3, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 70°C. Зважаючи на зовнішній вигляд одержаних таблеток, одержували рецептури із покриттям (вага на таблетку: 1,082 г), які включали Глюкофаж XR таблетку у якості ядра і гідрохлорид метморфіну 500 мг/гідрохлорид піоглітазону 16,53 мг на таблетку.

Приклад 12

Гідроксипропілцелюлозу (24.0 г, Класу SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 24 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,2 г), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15,0 г) диспергували у воді (350 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетку Ліповас 20 (товарний знак, 30 таблеток, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., головна вісь 14,0 мм, мала вісь 7,5 мм, вага 400 мг) із вмістом сімвастатину у якості активного компонента і таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 9, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 70°C. Зважаючи на зовнішній вигляд одержаних таблеток, одержували рецептури із покриттям (вага на таблетку: 449 мг)

із вмістом сімвастатину 20 мг/гідрохлориду піоглітазону 17,78 мг на таблетку.

Приклад 13

Гідроксипропілцелюлозу (72 г, Класу SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 24 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (3,6 г), оксид титану (7,2 г) і гідрохлорид піоглітазону (45 г) диспергували у воді (1050 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (30 таблеток), одержані у Контрольному прикладі 10, і таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 9, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 80°C. Зважаючи на зовнішній вигляд одержаних таблеток, одержували рецептури із покриттям (вага на таблетку: 349 мг) із вмістом сімвастатину 15 мг/гідрохлориду піоглітазону 16,25 мг на таблетку.

Приклад 14

Гідроксипропілцелюлозу (72 г, Класу SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 24 [МПа·сек.]), поліетиленгліколь 6000 (3,6 г), оксид титану (7,2 г) і гідрохлорид піоглітазону (45 г) диспергували у воді (1050 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (30 таблеток), одержані у Контрольному прикладі 11, і таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 9, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 80°C. Зважаючи на зовнішній вигляд одержаних таблеток, одержували рецептури із покриттям (вага на таблетку: 349 мг) із вмістом аторвастатину кальцію 21 мг/гідрохлориду піоглітазону 16,93 мг на таблетку.

Контрольний приклад 1

D-маніт (2176 г) і кукурудзяний крохмаль (918 г) завантажували у гранулятор псевдорозрідженого шару (FD-3S, вироблений POWREX CORPORATION) і гранулювали при розпиленні водного розчину (1700 г), який містив гідроксипропілцелюлозу (102 г), з наступним висушуванням з одержанням гранул. Мікрокристалічну целюлозу (160,2 г) і стеарат магнію (32 г) додавали до одержаного порошку гранул (3012 г) і перемішували. Одержану суміш порошку гранул таблетували на машині для таблетування (Correct 19K, виробництва Kikusui Seisakusho Ltd.) (розмір таблетки: 8,5 мм ф, тиск пресування 9 кН/пуансон) з одержанням таблеток вагою 400 мг на таблетку 2

Контрольний приклад 2

Лактозу (2470 г), кукурудзяний крохмаль (315 г) і кармелозу кальцію (157,5 г) завантажували у гранулятор псевдорозрідженого шару (FD-3S, виробництва POWREX CORPORATION) і гранулювали при розпиленні водного розчину (1575 г), що містив гідроксипропілцелюлозу (94,5 г), з наступним висушуванням з одержанням гранул. Кармелозу кальцію (89,3 г) і стеарат магнію (17,9 г) додавали до одержаного порошку гранул (2868 г) і перемішували. Одержану суміш порошку гранул таблетували на машині для таблетування (Correct

19K, виробництва Kikusui Seisakusho Ltd.) (розмір таблетки: основна вісь 12 мм, мала вісь 7 мм, тиск пресування 15кН/пуансон) з одержанням таблеток вагою 350 мг на таблетку.

Контрольний приклад 3

Лактозу (1976 г), кукурудзяний крохмаль (252 г) і кальцій карбоксиметилцелюлозу (126 г) завантажували у гранулятор псевдорозрідженого шару (FD-3S, виробництва POWREX CORPORATION) і гранулювали при розпиленні водного розчину (1260 г), що містив гідроксипропілцелюлозу (75,6 г), з наступним висушуванням з одержанням гранул. Кальцій карбоксиметилцелюлозу (71,4 г) і стеарат магнію (14,3 г) додавали до одержаного порошку гранул (2294 г) і перемішували. Одержану суміш порошку гранул таблетували на машині для таблетування (Correct 19K, виробництва Kikusui Seisakusho Ltd.) (розмір таблетки: 9 мм ф, тиск пресування 7 кН/пуансон) з одержанням таблеток вагою 300 мг на таблетку.

Контрольний приклад 4

Таблетки (400 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.), покривали розчином для покриття, який містив водну дисперсію етилцелюлози (товарний знак: Aquacoat, Asahi Kasei Corporation, 148,2 г), тальк (2,2 г), триетилцитрат (13,3 г), жовтий оксид заліза (0,36 г) і воду (231,1 г) при температурі на вході 90°C, внаслідок чого одержували таблетки вагою 391 мг на таблетку. Крім того, таблетку покривали розчином гідроксипропілметилцелюлози (47,3 г), поліетиленгліколю 6000 (9,5 г), оксиду титану (6,3 г) і оксиду заліза (0,09 г) у воді (473 г) у тих же умовах, що і описані вище, з одержанням таблеток вагою 381,2 мг на таблетку.

Контрольний приклад 5

Таблетки (400 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.), покривали розчином для покриття який містив водну дисперсію етилцелюлози (товарний знак: Aquacoat, Asahi Kasei Corporation, 74,1 г), тальку (1,1 г), триетилцитрату (6,7 г), жовтий оксид заліза (0,18 г) і води (115,6 г) при температурі на вході 58°C, внаслідок чого одержували таблетки вагою 381 мг на таблетку. Крім того, таблетки покривали розчином гідроксипропілметилцелюлози (47,3 г), поліетиленгліколю 6000 (9,5 г), оксиду титану (6,3 г) і оксидом заліза (0,09 г) у воді (473 г) у тих же умовах, що і описані вище з одержанням таблеток вагою 381,2 мг на таблетку.

Контрольний приклад 6

Гідроксипропілцелюлозу (26,4 г, Класу L, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 42 [МПа · сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,32 г), оксид титану (2,64 г) і гідрохлориду піоглітазону (16,5 г) диспергували у воді (297 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (300 г), одержані у Контрольному прикладі 1, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на

вході 70°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 262,1 мг на таблетку.

Контрольний приклад 7

Підроксипропілцелюлозу (24 г, Класу L, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 42 [МПа · сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,2 г), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15 г) диспергували у воді (344,7 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 75°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 382 мг на таблетку.

Контрольний приклад 8

Гідроксипропілметилцелюлозу (24 г, Класу R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 40 [МПа · сек.]), поліетиленгліколь 6000 (1,2 г), оксид титану (2,4 г) і гідрохлорид піоглітазону (15 г) диспергували у воді (270 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 2, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 70°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 381,2 мг на таблетку.

Контрольний приклад 9

Лактозу (41160 г), кукурудзяний крохмаль (5250 г) і кармелозу кальцію (2625 г) завантажували у гранулятор псевдорозрідженого шару (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION) і гранулювали при розпиленні водного розчину (31510 г) із вмістом гідроксипропілцелюлози (1575 г), з наступним висушуванням з одержанням гранул. Кармелозу кальцію (1491 г) і стеарат магнію (298,2 г) додавали до одержаного порошку гранул (47910 г) і перемішували. Одержану суміш порошку гранул таблетували на машині для таблетування (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) (розмір таблетки: 7 мм ф, тиск пресування 5,7 кН/пуансон) з одержанням таблеток вагою 105 мг на таблетку.

Контрольний приклад 10

Таблетки Ліповас 5 мг (товарний знак, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., вага 100 мг) із вмістом сімвастатину у якості активного компонента розтирали у ступці, і 300 мг розтертого порошку, який відповідав 15 мг сімвастатину, таблетували універсальним пристроєм для проведення дослідження (Shimadzu Corporation, UH-10A) (тиск пресування 9,5 кН/пуансон) використовуючи 9,0 мм ф. пуансон з R і матрицею з одержанням 30 таблеток.

Контрольний приклад 11

Таблетки Лінітор 5 мг (товарний знак, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., вага приблизно 72 мг) із вмістом аторвастатину кальцію у якості активного компонента розтирали у ступці, і 300 мг розтертого порошку, який відповідав 21 мг аторвастатину кальцію, таблетували універсальним пристроєм для проведення дослідження (Shimadzu Corporation, UH-10A, тиск пресування

9,5 кН/пуансон) використовуючи 9,0 мм ф пуансон з R і матрицею з одержанням 30 таблеток.

Порівняльний приклад 1

Гідроксипропілцелюлозу (48,0 г, Класу L, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 42 [МПа · сек.]), поліетиленгліколь 6000 (2,4 г), оксид титану (4,8 г) і гідрохлорид піоглітазону (30,0 г) диспергували у воді (540 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 4, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 90°C з одержанням рецептури із покриттям вагою 459 мг на таблетку.

Порівняльний приклад 2

Гідроксипропілцелюлозу (48,0 г, Класу L, Nippon Soda Co., Ltd.) (в'язкість 5% водного розчину при 20°C: 42 [МПа · сек.]), поліетиленгліколь 6000 (2,4 г), оксид титану (4,8 г) і гідрохлорид піоглітазону (30,0 г) диспергували у воді (700 г) з одержанням розчину для покриття.

Таблетки Ліповас 20 (товарний знак, 30 таблеток, Banu Pharmaceutical Co., Ltd., основна вісь 14,0 мм, мала вісь 7,5 мм, вага 400 мг) із вмістом сімвастатину у якості активного компонента і таблетки (250 г), одержані у Контрольному прикладі 9, завантажували у пристрій для нанесення покриття у вигляді плівки (Hicoater-Mini, Freund Industrial Co. Ltd.) і покривали вищевказаним розчином для покриття при температурі на вході 70°C. Зважаючи на зовнішній вигляд одержаних таблеток, одержували рецептури із покриттям (вага на таблетку: 445 мг) із вмістом сімвастатину 20 мг/гідрохлориду піоглітазону 16,23 мг на таблетку.

Експериментальний приклад 1

Рецептури із покриттям, одержані у вищевказаних прикладах, оцінювали на здатність до розчинення гідрохлориду піоглітазону використовуючи метод сітки, що обертається (100 об./хв.), із застосуванням буферу 0,3 М соляна кислота-хлорид калію (900 мл, 37°C, pH 2,0). Результати представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Показники розчинності (%) гідрохлориду піоглітазону

Час	15 хв.	30 хв.	45 хв.	60 хв.
Приклад 10	60,6	77,4	84,3	88,3
Приклад 11	71,2	78,1	84,7	86,9

Як представлено у Таблиці 1, рецептура із покриттям одержана відповідно до способу одержання за цим винаходом продемонструвала кращі характеристики розчинності гідрохлориду піоглітазону.

Експериментальний приклад 2

Рецептури із покриттям, одержані у вищевказаних прикладах і Порівняльному прикладі, оцінювали на здатність до розчинення гідрохлориду піоглітазону використовуючи "лопатевий" метод (50 об./хв.) із застосуванням 0,3 М буферу соляна кислота-хлорид калію (900 мл, 37°C, pH 2,0). Результати представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Показники розчинності (%) гідрохлориду піоглітазону

Час	15 хв.	30 хв.	45 хв.	60 хв.
Приклад 7	62,0	76,5	83,5	86,2
Приклад 8	80,6	89,4	91,5	91,5
Порівняльний приклад 1	29,9	44,2	55,8	65,3

Як представлено у Таблиці 2, рецептури із покриттям за цим винаходом продемонстрували кращі характеристики розчинності гідрохлориду піоглітазону.

Експериментальний приклад 3

Рецептури із покриттям, одержані у вищевказаному Прикладі і Порівняльному прикладі, оцінювали на здатність до розчинення гідрохлориду піоглітазону способом, подібним Експериментальному прикладу 2. Результати представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Показники розчинності (%) гідрохлориду піоглітазону

Час	15 хв.	30 хв.	45 хв.	60 хв.
Приклад 12	66,2	92,5	97,9	98,8
Порівняльний приклад 2	33,8	68,6	83,2	90,6

Як представлено у Таблиці 3, рецептури із покриттям за цим винаходом продемонстрували кращі характеристики розчинності гідрохлориду піоглітазону.

Промислова придатність

Рецептура із покриттям одержана відповідно до способу одержання за цим винаходом корисна у якості терапевтичного агента для лікування діабету і подібних захворювань, має кращі характеристики одержання, такі як здатність до розчинення (особливо, здатність до розчинення одразу

після введення в тіло або протягом 15 хвилин від початку дослідження на розчинність) гідрохлориду піоглітазону і подібних речовин, а також стабільність при зберіганні.

Окрім того, відповідно до способу одержання за цим винаходом, можна легко одержати рецептури, покриті гідрохлоридом піоглітазону. Тому, спосіб одержання за цим винаходом є корисним як промисловий спосіб одержання вищевказаної рецептури із покриттям при масовому виробництві.