



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113858

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 05332</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Таноуе Ютака (JP), Муракава Юсуке (JP), Ішіі Юміко (JP), Такенака Каору (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>19.10.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.03.2017</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2011-232302</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>EP 2 172 200 A1, 07.04.2010</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>21.10.2011</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.07.2014, Бюл.№ 13</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.03.2017, Бюл.№ 6</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/JP2012/077662, 19.10.2012</b>		

**(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ПІОГЛІТАЗОНУ З УПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ****(57) Реферат:**

Забезпечується лікарський засіб з уповільненим вивільненням, який містить піоглітазон або його сіль як активний інгредієнт і проявляє надзвичайну здатність до тривалої дії. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, який містить піоглітазон або його сіль, який проявляє ступінь розчинення піоглітазону в середньому 25-58 % у 2-годинний момент часу і в середньому 60-100 % у 4-годинний момент часу, у тесті на розчинність відповідно до способу з використанням лопатевої бовтничі (Фармакопея США) при 50 об./хв. і з використанням KCl/HCl буферу з рН 2,0 при 37 °С як розчину для тесту.

UA 113858 C2



Галузь винаходу

Представлений винахід стосується лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що містить піоглітазон або його сіль.

(Передумови створення винаходу)

Патентний документ 1 розкриває фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість активної речовини, солюбілізатор та модулятор вивільнення, в якій вивільнення активної речовини і солюбілізатора є синхронізованим. Однак, документ не описує таблетку матричного типу як лікарський засіб з уповільненим вивільненням по відношенню до піоглітазону.

Патентний документ 2 розкриває лікарський засіб, що містить ядро, яке містить щонайменше один водорозчинний активний інгредієнт, ліпідну систему, що містить щонайменше один ліпід, щонайменше один водонерозчинний модифікатор вивільнення, щонайменше один канало-утворювальний агент, в деяких випадках, одну або більше фармацевтичних добавок і один або декілька покривних агентів. Однак, документ не описує таблетку матричного типу як лікарський засіб з уповільненим вивільненням по відношенню до піоглітазону.

Патентний документ 3 розкриває лікарський засіб з уповільненим вивільненням гідрогелевого типу, що містить (1) щонайменше одну активну речовину, (2) добавку для проникнення води до ядра лікарського засобу і (3) полімер, який утворює гідрогель, де згаданий лікарський засіб здатний практично до завершення гелеутворення протягом його знаходження у верхньому відділі травного тракту, включаючи шлунок і тонку кишку, та здатний до вивільнення активної речовини у нижньому відділі травного тракту, включаючи товсту кишку. Однак, документ не описує таблетку матричного типу як лікарський засіб з уповільненим вивільненням по відношенню до піоглітазону.

Лікарський засіб, описаний у патентному документі 3, забезпечує стабільний ефект уповільненого вивільнення, оскільки активна речовина розчиняється і також гарно всмоктується у товстій кишці. Оскільки піоглітазон проявляє низьку всмоктуваність у товстій кишці, він є непридатним для безпосереднього застосування.

[Перелік документів]

[патентні документи]

Патентний документ 1: JP-A-2008-540451

Патентний документ 2: WO2007/054976

Патентний документ 3: WO94/06414

СКОРОЧЕНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Проблеми, що вирішуються винаходом

Гідрохлорид піоглітазону широко використовувався у клінічній практиці протягом багатьох років як антидіабетичний засіб, набагато кращий, як з точки зору терапевтичного ефекту, так і безпеки, і набув високої оцінки. Особливо його застосовують у клінічній практиці як лікарський засіб з негайним вивільненням.

Застосування гідрохлориду піоглітазону може передбачатися для затримки початку хвороби Альцгеймера. Винахідники даного винаходу дослідили лікарський засіб з уповільненим вивільненням, з урахуванням довготривалого призначення пацієнтам гідрохлориду піоглітазону, включаючи профілактичне використання проти хвороби Альцгеймера.

Лікарські засоби з уповільненим вивільненням надійно забезпечують наступні ефекти.

(1) Може бути забезпечене уповільнене вивільнення медикамента; навіть при низькій дозі, може бути забезпечена стабільна ефективність, оскільки медикамент вивільнюється в уповільнений спосіб.

(2) Максимальна концентрація активної речовини (тут надалі іноді вказується як  $C_{\max}$ ) може бути контрольованою (наприклад, вона може бути зменшена до рівня, нижчого, ніж у випадку лікарського засобу з негайним вивільненням).

(3) При поєднанні з площею, обмеженою кривою, що виражає залежність концентрації активної речовини в плазмі крові від часу (тут надалі іноді вказується як AUC), що еквівалентна площі для лікарського засобу з негайним вивільненням, може бути забезпечена достатня ефективність.

(4) Вважається, що лікарський засіб здатний забезпечити стійкість до фізичної стимуляції при прийомі їжі (нечутливість до стимуляції при прийомі їжі).

Задача даного винаходу полягає у забезпеченні лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що містить піоглітазон або його сіль, що забезпечує визначені вище ефекти (1) - (4).

Засоби вирішення проблем

Винахідники даного винаходу здійснили інтенсивні дослідження, намагаючись вирішити визначені вище проблеми, і виявили, що лікарський засіб, що містить піоглітазон або його сіль, полімер, який утворює гель, і активатор гелеутворення, може вирішити визначену вище проблему, що в результаті приводить до завершення представленого винаходу. Крім того, винахідники також виявили, лікарський засіб, який містить піоглітазон або його сіль, і що має наведену нижче особливу властивість розчинятись, є особливо переважним, виходячи з аспектів профілактики та/або лікування хвороби Альцгеймера.

Таким чином, представлений винахід стосується наступного.

[1] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що містить піоглітазон або його сіль, який проявляє ступінь розчинення піоглітазону в середньому 25-58% у 2-годинний момент часу, і в середньому 60-100% у 4-годинний момент часу, переважно в середньому 25-58% у 2-годинний момент часу, в середньому 60-100% у 4-годинний момент часу і в середньому 80-110% у 6-годинний момент часу, в тесті на розчинність відповідно до способу з використанням лопатевої бовтничі згідно з Фармакопеею США, при 50 об./хв. та з використанням KCl/HCl буферу, pH 2,0 при 37°C як розчину для тесту.

[2] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [1], що містить 0,1 – 8 мг піоглітазону; або сіль піоглітазону, у кількості, що відповідає 0,1 - 8 мг у перерахунку на піоглітазон.

[3] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [1], що містить 0,1 мг, 0,3 мг, 0,5 мг, 0,8 мг, 2,8 мг або 5,2 мг піоглітазону; або сіль піоглітазону, у кількості, що відповідає 0,1 мг, 0,3 мг, 0,5 мг, 0,8 мг, 2,8 мг або 5,2 мг у перерахунку на піоглітазон.

[4] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [1] – [3], де піоглітазон або його сіль є гідрохлоридом піоглітазону.

[5] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [1] – [4], що додатково містить полімер, який утворює гель, і активатор гелеутворення.

[6] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [5], де полімер, який утворює гель є поліетиленоксидом.

[7] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [6], де поліетиленоксид

1) міститься таким чином, що продукт середньомасової молекулярної маси  $x \cdot 1/10000$  і вмістом (%) поліетиленоксиду у лікарському засобі, складає від  $(7 \times M + 1500)$  до  $(14,5 \times M + 5410)$ , де  $M$  означає величину, розраховану середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду  $x \cdot 1/10000$ , коли використовують один вид поліетиленоксиду; або

2) міститься таким чином, що продукт середньомасової молекулярної маси  $x \cdot 1/10000$  і вмістом (%) поліетиленоксиду, що має найвищу середню молекулярну масу у лікарському засобі, складає від  $(14 \times M - 300)$  до  $(17 \times M + 7700)$ , де  $M$  означає величину, розраховану середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду, що має найвищу середню молекулярну масу поміж використовуваних поліетиленоксидів  $x \cdot 1/10000$ , коли використовують два або декілька видів поліетиленоксидів, що мають різні середні молекулярні маси.

[8] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [5] – [7], де активатор гелеутворення є водорозчинною гідрофільною основою або водонерозчинною гідрофільною основою.

[9] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [8], де водорозчинна гідрофільна основа є одним видом або комбінацією двох або декількох видів, вибраних з лактози, глюкози, маніту та трехалози, а водонерозчинна гідрофільна основа є одним видом або комбінацією двох або декількох видів, вибраних з крохмалю, частково прежелатинізованого крохмалю, кросповідону, кристалічної целюлози, кармелози кальцію та кармелози.

[10] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [1] – [9], який є таблеткою.

[11] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [10], маса таблетки якого складає 60 - 600 мг.

[12] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [1] – [11], де піоглітазон або його сіль має середній розмір частинки 1 - 25 мкм.

[13] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що містить піоглітазон або його сіль, полімер, який утворює гель, і активатор гелеутворення.

[14] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [13], де полімер, який утворює гель є поліетиленоксидом.

[15] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [14], де поліетиленоксид

1) міститься таким чином, що продукт середньомасової молекулярної маси  $x$   $1/10000$  і вмістом (%) поліетиленоксиду у лікарському засобі, складає від  $(7 \times M + 1500)$  до  $(14,5 \times M + 5410)$ , де  $M$  означає величину, розраховану середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду  $x$   $1/10000$ , коли використовують один вид поліетиленоксиду; або

2) міститься таким чином, що продукт середньомасової молекулярної маси  $x$   $1/10000$  і вмістом (%) поліетиленоксиду, що має найвищу середню молекулярну масу у лікарському засобі, складає від  $(14 \times M - 300)$  до  $(17 \times M + 7700)$ , де  $M$  означає величину, розраховану середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду, що має найвищу середню молекулярну масу поміж використовуваних поліетиленоксидів  $x$   $1/10000$ , коли використовують два або декілька видів поліетиленоксидів, що мають різні середні молекулярні маси.

[16] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [14], де поліетиленоксид має середньомасову молекулярну масу не менше ніж 1000000 і менше ніж 4000000, і міститься у співвідношенні 10 - 90 мас.% від загальної маси лікарського засобу.

[17] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [14], де поліетиленоксид має середньомасову молекулярну масу не менше ніж 1000000 і менше ніж 4000000, і міститься у співвідношенні 50 - 80 мас.% від загальної маси лікарського засобу.

[18] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [14], де поліетиленоксид має середньомасову молекулярну масу не менше ніж 4000000 і не більше ніж 10000000, і міститься у співвідношенні 5 - 70 мас.% від загальної маси лікарського засобу.

[19] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [13] – [18], де активатор гелеутворення є водорозчинною гідрофільною основою або водонерозчинною гідрофільною основою.

[20] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [19], де водорозчинна гідрофільна основа є одним видом або комбінацією двох або декількох видів вибраних з лактози, глюкози, маніту і трехалози, а водонерозчинна гідрофільна основа є одним видом або комбінацією двох або декількох видів вибраних з крохмалю, частково прежелатинізованого крохмалю, кросповідону, кристалічної целюлози, кармелози кальцію та кармелози.

[21] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [13] – [20], який є таблеткою.

[22] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [21], маса таблетки якого складає 60 - 600 мг.

[23] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [13] – [22], що містить 0,1 - 8 мг піоглітазону; або сіль піоглітазону, у кількості, що відповідає 0,1 - 8 мг у перерахунку на піоглітазон.

[24] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у пункті [23], що містить 0,1 мг, 0,3 мг, 0,5 мг, 0,8 мг, 2,8 мг або 5,2 мг піоглітазону; або сіль піоглітазону, у кількості, що відповідає 0,1 мг, 0,3 мг, 0,5 мг, 0,8 мг, 2,8 мг або 5,2 мг у перерахунку на піоглітазон.

[25] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [1] – [24], де піоглітазон або його сіль є гідрохлоридом піоглітазону.

[26] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [13] – [25], де піоглітазон або його сіль має середній розмір частинки 1 - 25 мкм.

[27] Спосіб одержання лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що включає стадію гранулювання суміші, що містить піоглітазон або його сіль, активатор гелеутворення і полімер, який утворює гель, під час розпилення водного розчину або дисперсії, що містить активатор гелеутворення, та формування пресуванням одержаної суміші;

стадію гранулювання суміші, що містить активатор гелеутворення і полімер, який утворює гель, під час розпилення водного розчину або дисперсії, що містить активатор гелеутворення, змішування одержаних гранул з піоглітазоном або його сіллю, та формування пресуванням одержаної суміші; або

стадію формування пресуванням суміші, що містить піоглітазон або його сіль, активатор гелеутворення і полімер, який утворює гель.

[28] Спосіб одержання лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що включає стадію гранулювання суміші, що містить піоглітазон або його сіль, активатор гелеутворення та поліетиленоксид, під час розпилення водного розчину або дисперсії, що містить активатор гелеутворення, та формування пресуванням одержаних гранул;

стадію гранулювання суміші, що містить активатор гелеутворення та поліетиленоксид, під час розпилення водного розчину або дисперсії, що містить активатор гелеутворення, змішування одержаних гранул з піоглітазоном або його сіллю, та формування пресуванням одержаної суміші; або

5 стадію формування пресуванням суміші, що містить піоглітазон або його сіль, активатор гелеутворення та поліетиленоксид.

[29] Лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [1] – [26], який використовують для профілактики та/або лікування (включаючи затримання початку і пригнічення прогресування) хвороби Альцгеймера.

10 [30] Способу профілактики та/або лікування (включаючи затримання початку і пригнічення прогресування) хвороби Альцгеймера, що включає введення лікарського засобу з уповільненим вивільненням, визначеного вище у будь-якому з пунктів [1] - [26], суб'єктові, який цього потребує.

Ефект винаходу

15 Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, що містить піоглітазон або його сіль, згідно з представленим винаходом, забезпечує наступні ефекти. (1) Може бути забезпечене уповільнене вивільнення медикамента; навіть при низькій дозі, може бути забезпечена стабільна ефективність, оскільки медикамент вивільнюється в уповільнений спосіб. (2) Максимальна концентрація активної речовини ( $C_{max}$ ) може бути контрольованою (наприклад, вона може бути нижчою, ніж у випадку лікарського засобу з негайним вивільненням). (3) Може бути забезпечена площа, обмежена кривою, що виражає залежність концентрації активної речовини в плазмі крові від часу (AUC), що еквівалентна площі для лікарського засобу з негайним вивільненням. (4) Вважається, що лікарський засіб здатний забезпечити стійкість до фізичної стимуляції при прийомі їжі (нечутливість до стимуляції при прийомі їжі).

25 СКОРОЧЕНИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1 ілюструє результати в Експериментальному прикладі 1.

Фіг. 2 ілюструє результати в Експериментальному прикладі 2.

Фіг. 3 ілюструє результати в Експериментальному прикладі 3.

Фіг. 4 ілюструє результати в Експериментальному прикладі 4.

30 Фіг. 5 ілюструє результати в Експериментальному прикладі 5.

Фіг. 6 ілюструє результати в Експериментальному прикладі 10.

Фіг. 7 ілюструє результати в Експериментальних прикладах 11 і 12.

Фіг. 8 ілюструє результати в Експериментальних прикладах 11 і 12.

Опис втілень

35 Представлений винахід детально пояснюється нижче.

У виразі “піоглітазон або його сіль”, використовуваний у лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, приклади солі піоглітазону включають фармакологічно прийнятні солі, такі як солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, солі з кислотами амінокислотами і т.п..

40 Переважні приклади солей з неорганічними кислотами включають солі з хлорводневою кислотою, бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т.п.

45 Переважні приклади солей з органічними кислотами включають солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фумаровою кислотою, щавелевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, сукциновою кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою і т.п.

Переважні приклади солей з кислотами амінокислотами включають солі з аспарагіною кислотою, глютаміною кислотою і т.п.

50 Крім того, піоглітазон може бути ангідридом або гідратом, який може бути також мічений ізотопом (наприклад,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) і т.п.

Піоглітазон або його сіль особливо переважно є гідрохлоридом піоглітазону.

Піоглітазон або його сіль може бути розведений розбавником, що звичайно використовується у медичній сфері, харчовій галузі та їм подібних, і т.п.

55 Загалом, оскільки порошок являє собою сукупність частинок, що мають різноманітні розміри, розмір частинки представлений середнім розміром частинки. Як середній розмір частинки використовують, медіанний розмір, модальний розмір діаметра, середньоарифметичний розмір діаметра і т. п. Медіанний розмір також позначається як  $d_{50}$  і означає, що у масовому розподіленні або показнику розподілення частинки за розміром поділяються як 50%

крупнозернистих гранул і 50% дрібнозернистих гранул. Використовуваний у представленому описі середній розмір частинки найбільш представлений медіанним розміром.

Спосіб аналізу порошку включає спосіб лазерної дифракції, спосіб динамічного розсіювання світла, спосіб осадження при центрифугуванні, спосіб фракціонування в потоці при наявності поля (FFF спосіб), кондуктометричний спосіб аналізу розподілення частинок за розміром і т.п. Прилади для аналізу розподілення частинок за розміром за допомогою способу лазерної дифракції включають Mastersizer 2000 (виробництва Malvern Instruments Ltd.), HELOS&RODOS (виробництва SYMPATEC), SALD2200 (виробництва Shimadzu Corporation), LA-920 (виробництва Horiba, Ltd.) і т.п.. Середній розмір частинок у представленому описі є величиною, вимірюваною з використанням Mastersizer 2000 на основі способу лазерної дифракції.

У лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, середній розмір частинок піоглітазону або його солі, використовуваних як активна речовина, як правило, складає 1 - 25 мкм, переважно 2 - 21 мкм, більш переважно 2 - 10 мкм. Використовуючи частинки такого середнього розміру, можна одержати лікарський засіб з надзвичайною здатністю до всмоктваності.

Частинки з зазначеним вище переважним середнім розміром застосовують відносно піоглітазону або його солі використовуваних як активна речовина (включаючи перетворені на порошок продукти, одержані за допомогою подрібнення у порошок у процесі одержання лікарського засобу з уповільненим вивільненням і т.п..) для одержання лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом. Тобто, середній розмір частинок піоглітазону або його солі може змінюватись за межами визначеного вище діапазону через коагуляцію та подібні процеси піоглітазону або його солі в процесі одержання лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, або в процесі зберігання лікарського засобу з уповільненим вивільненням після його одержання. Перетворення на порошок здійснюють з використанням фармацевтичного обладнання, такого як фармацевтична дробарка, струминний млин, молотковий млин, млин з ситами і т.п.

В той же час вміст піоглітазону або його солі в лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, змінюється в залежності від виду препаративної форми лікарського засобу з уповільненим вивільненням, виду захворювання, тяжкості захворювання, і т.п., його кількість, як правило, відповідає 0,1 - 45 мг, переважно 0,1 - 30 мг, більш переважно 0,1 - 15 мг, ще більш переважніше 0,1 - 10 мг, найбільш переважніше 0,1 - 8 мг, у перерахунку на піоглітазон. Такий вміст є прийнятним для профілактики та/або лікування, наприклад, хвороби Альцгеймера. Лікарський засіб необхідно тільки вводити 1 - 3 рази (переважно один) на добу.

Більш конкретно, лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, являє собою лікарський засіб, який містить 0,1 мг, 0,3 мг, 0,5 мг, 0,8 мг, 2,8 мг або 5,2 мг піоглітазону; або сіль піоглітазону, у кількості, що відповідає 0,1 мг, 0,3 мг, 0,5 мг, 0,8 мг, 2,8 мг або 5,2 мг у перерахунку на піоглітазон. Лікарський засіб переважним чином вводиться один раз на добу.

Вміст піоглітазону або його солі в лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, як правило, складає 0,05 - 20 мас.%, переважно 0,06 - 15 мас.%, більш переважно 0,08 - 10 мас.%, у перерахунку на піоглітазон.

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може забезпечити препарат, що містить піоглітазон або його сіль, який проявляє ступінь розчинення піоглітазону в середньому 25-58% у 2-годинний момент часу і в середньому 60-100% у 4-годинний момент часу, переважно в середньому 25-58% у 2-годинний момент часу, в середньому 60-100% у 4-годинний момент часу і в середньому 80-110% у 6-годинний момент часу, у тесті на розчинність, відповідно до способу з використанням лопатевої бовтниць при 50 об./хв. (Фармакопея США) і з використанням KCl/HCl буферу, pH 2,0 при 37°C як розчину для тесту.

Завдяки такій особливій властивості розчинятись, може бути забезпечений лікарський засіб, що проявляє визначені вище ефекти (1) - (4) і придатний для профілактики та/або лікування хвороби Альцгеймера.

Представлений винахід також стосується лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що містить піоглітазон або його сіль, полімер, який утворює гель, та активатор гелеутворення.

Приклади полімеру, який утворює гель, використовуваного у представленому винаході, включають поліетиленоксид, гіпромелозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, кроскармелозу натрію та їм подібні, з надаванням переваги поліетиленоксиду.

Поліетиленоксид, використовуваний представленим винаході, має середньомасову молекулярну масу, як правило, 100000 - 10000000, переважно 300000 - 8000000.

У представленим винаході, поліетиленоксид може бути комерційно доступним продуктом. Приклади його включають Polyox WSR-308 (середня молекулярна маса: 8000000, в'язкість: 10000-15000 сПз (1% водний розчин 25°C)), Polyox WSR-303 (середня молекулярна маса: 7000000, в'язкість: 7500-10000 сПз (1% водний розчин 25°C)), Polyox WSR коагулянт (середня молекулярна маса 5000000, в'язкість: 5500-7500 сПз (1% водний розчин 25°C)), Polyox WSR-301 (середня молекулярна маса: 4000000, в'язкість: 1650-5500 сПз (1% водний розчин 25°C)), Polyox WSR N-60K (середня молекулярна маса: 2000000, в'язкість: 2000-4000 сПз (2% водний розчин 25°C)), Polyox WSR N-12K (середня молекулярна маса: 1000000, в'язкість: 400-800 сПз (2% водний розчин 25°C)), Polyox WSR-1105 (середня молекулярна маса: 900000, в'язкість: 8800 - 17600 сПз (5 % водний розчин 25°C)), Polyox WSR 205 (середня молекулярна маса: 600000, в'язкість: 4500 - 8800 сПз (5 % водний розчин 25°C)), Polyox WSR N-750 (середня молекулярна маса: 300000, в'язкість: 600 - 1200 сПз (5% водний розчин 25°C)), Polyox WSR N-80 (середня молекулярна маса: 200,000, в'язкість: 65 - 115 сПз (5 % водний розчин 25°C)), Polyox WSR N-10 (середня молекулярна маса: 100000, в'язкість: 30 - 50 сПз (5 % водний розчин 25°C)), UCARFLOC Полімер 310 (середня молекулярна маса: 10000000, в'язкість: не менше ніж 15000 сПз (1% водний розчин 25°C)), UCARFLOC Полімер 309 (середня молекулярна маса: 8000000, в'язкість: 10000-15000 сПз (1% водний розчин 25°C)), UCARFLOC Полімер 304 (середня молекулярна маса: 7000000, в'язкість: 7500-10000 сПз (1% водний розчин 25°C)), UCARFLOC Полімер 302 (середня молекулярна маса: 5000000, в'язкість: 5500-7500 сПз (1% водний розчин 25°C)), UCARFLOC Полімер 300 (середня молекулярна маса: 4000000, в'язкість: 1650-5500 сПз (1% водний розчин 25°C)) і т.п.

У представленим винаході, коли використовують один вид поліетиленоксиду і одержують лікарський засіб з уповільненим вивільненням, що проявляє ступінь розчинення піоглітазону "в середньому 25-58% у 2-годинний момент часу, в середньому 60-100% у 4-годинний момент часу і в середньому 80-110% у 6-годинний момент часу" (тут надалі іноді скорочується як "Швидкорозчинна рецептура"), поліетиленоксид у лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, використовують у такій кількості, яка встановлює 1) верхню межу продукту середньомасової молекулярної маси  $x \cdot 1/10000$  і вмісту (%) поліетиленоксиду у лікарському засобі, переважно до  $(14,5 \times M + 5410)$ , більш переважно до  $(14,5 \times M + 4970)$ , ще більш переважніше до  $(14,5 \times M + 4530)$ , найбільш переважніше до  $(14,5 \times M + 4090)$ , і 2) їх нижню межу, переважно до  $(7 \times M + 1500)$ , більш переважно до  $(7 \times M + 1545)$ , ще більш переважніше до  $(7 \times M + 1590)$ , і найбільш переважніше до  $(7 \times M + 1600)$ , де  $M$  означає величину, розраховану "середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду"  $x \cdot 1/10000$ .

Наприклад, коли середньомасова молекулярна маса поліетиленоксиду складає 1000000 ( $M=100$ ), верхня межа продукту середньомасової молекулярної маси  $x \cdot 1/10000$  і вмістом (%) поліетиленоксиду у лікарському засобі найбільш переважніше складає  $14,5 \times 100 + 4090 = 5540$ , а його нижня межа найбільш переважніше складає  $7 \times 100 + 1600 = 2300$ . У лікарському засобі з уповільненим вивільненням (Приклад 1), де середньомасова молекулярна маса поліетиленоксиду складає 1000000 і вміст поліетиленоксиду у лікарському засобі складає 30%, продукт середньомасової молекулярної маси  $x \cdot 1/10000$  і вмістом (%) поліетиленоксиду у лікарському засобі складає  $1000000 \times 1/10000 \times 30 (\%) = 3000$ , і він входить до діапазону 2300-5540.

У представленим винаході, коли два або декілька видів поліетиленоксидів, що мають різні середні молекулярні маси, використовують у комбінації, і одержують лікарський засіб з уповільненим вивільненням, що проявляє ступінь розчинення піоглітазону "в середньому 25-58% у 2-годинний момент часу, в середньому 60-100% у 4-годинний момент часу та в середньому 80-110% у 6-годинний момент часу", поліетиленоксид, що має найвищу середню молекулярну масу поміж поліетиленоксидів, використовуваних у лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, використовують у такій кількості, яка встановлює 1) верхню межу продукту середньомасової молекулярної маси  $x \cdot 1/10000$  і вмісту (%) поліетиленоксиду, що має найвищу середню молекулярну масу поміж використовуваних поліетиленоксидів у лікарському засобі переважно до  $(17 \times M + 7700)$ , більш переважно, до  $(17 \times M + 6400)$ , ще більш переважніше, до  $(17 \times M + 5100)$ , і найбільш переважніше, до  $(17 \times M + 3500)$ , і 2) його нижню межу переважно до  $(14 \times M - 300)$ , більш переважно до  $(14 \times M - 100)$ , ще більш переважніше до  $(14 \times M + 90)$  і найбільш переважніше, до  $(14 \times M + 270)$ , де  $M$  означає величину, розраховану "середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду, що



має найвищу середню молекулярну масу поміж використовуваних поліетиленоксидів" х "1/10000".

Вміст поліетиленоксиду в лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, як правило, складає 10-90 мас.%, переважно 20-80 мас.%, більш переважно 30-80 мас.%, від загальної маси лікарського заобу.

Гіпромелоза, використовувана представленому винаході, має середньомасову молекулярну масу, як правило, 20000 – 500000, переважно 20000 – 250000.

У представленому винаході, гіпромелоза може бути комерційно доступним продуктом і можуть бути зазначені, наприклад, METHOCEL K100 (середня молекулярна маса: 26000, 2% в'язкість: 100 мПа • сек.), METHOCEL K4M (середня молекулярна маса: 86000, 2% в'язкість: 4000 мПа • сек.), METHOCEL K15M (середня молекулярна маса: 120000, 2% в'язкість: 15000 мПа • сек.), METHOCEL K100M (середня молекулярна маса: 246000, 2% в'язкість: 100000 мПа • сек.) і т.п..

Коли одержують лікарський засіб з уповільненим вивільненням, що проявляє ступінь розчинення піоглітазону "в середньому 25-58% у 2-годинний момент часу, в середньому 60-100% у 4-годинний момент часу і в середньому 80-110% у 6-годинний момент часу", вміст гіпромелози, з середньою молекулярною масою 26000, в лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, складає 10 - 60 мас.% (більш переважно 30 - 50 мас.%, ще більш переважніше 30 - 40 мас.%); з середньою молекулярною масою 86000, вміст складає 10 - 50 мас.% (більш переважно 20 - 40 мас.%, ще більш переважніше 20 - 30 мас.%); з середньою молекулярною масою 120000, вміст складає 10 - 50 мас.% (більш переважно 20 - 40 мас.%, ще більш переважніше 20 - 30 мас.%); і з середньою молекулярною масою 246000, вміст складає 10 - 50 мас.% (більш переважно 10 - 30 мас.%, ще більш переважніше 10 - 20 мас.%).

Коли одержують лікарський засіб з уповільненим вивільненням, де ступінь розчинення піоглітазону показує характер розчинення лікарського засобу Прикладу 4, проілюстрованого в Експериментальному прикладі 2, описаного надалі (тут надалі іноді скорочується як Рецептūra помірної розчинності), поліетиленоксид переважно має середню молекулярну масу не менш ніж 1000000 і менш ніж 4000000, і міститься у лікарському засобі, переважним чином у пропорції 50 - 80 мас.%.

Коли одержують лікарський засіб з уповільненим вивільненням, де ступінь розчинення піоглітазону показує характер розчинення лікарського засобу Прикладу 5, проілюстрованого в Експериментальному прикладі 2, описаного надалі (тут надалі іноді скорочується як Рецептūra повільного розчинення), поліетиленоксид переважно має середню молекулярну масу не менш ніж 4000000 і не більш ніж 10000000, і міститься у лікарському засобі, переважним чином у пропорції 5 - 70 мас.%.

У представленому описі винаходу активатор гелеутворення означає ексціпієнт, що сприяє проникненню води у лікарський засіб, до того як відбувається гелеутворення полімеру, який утворює гель, і особливим чином його вибір не обмежується, за умови, якщо він проявляє таку ж дію. У лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, активатор гелеутворення також діє як модифікатор поверхні.

У представленому описі винаходу, модифікатор поверхні особливим чином не обмежується, за умови, що він прискорює гелеутворення полімеру, за допомогою модифікування поверхні полімеру, який утворює гель.

Приклади активатора гелеутворення, використовуваного у представленому винаході включають водорозчинну гідрофільну основу і водонерозчинну гідрофільну основу.

Приклади водорозчинної гідрофільної основи, використовуваної у представленому винаході, включають цукор і цукрові спирти, такі як лактоза, глюкоза, маніт, трехалоза, D-сорбіт, ксиліт, цукроза, мальтоза, лактулоза, D-фруктоза, декстран, глюкоза і т.і., водорозчинні полімери, такі як поліетиленгліколь (наприклад, макрогол 400, макрогол 1500, макрогол 4000, макрогол 6000, макрогол 20000 (всі виробництва NOF Corporation)), полівінілпіролідон (наприклад, ПВП (зареєстрована торгова марка) K30 (виробництва BASF)) і т.і., поверхнево-активні речовини, такі як поліоксиетильована гідрогенезована рицинова олія (наприклад, Cremophor (зареєстрована торгова марка) RH40 (виробництва BASF), HCO-40, HCO-60 (виробництва Nikko Chemicals)), поліоксиетиленполіоксипропіленгліколь (наприклад, Pluronic (зареєстрована торгова марка) F68 (виробництва Asahi Denka Kogyo Co., Ltd.) і т.п.), естер поліоксиетиленсорбітану і вищої жирної кислоти (наприклад, Tween 80 (виробництва KANTO KAGAKU) і т.п.) і т.і., солі, такі як хлорид натрію, хлорид магнію і т.і., органічні кислоти, такі як лимонна кислота, винна кислота і т.і., амінокислоти, такі як гліцин, β-аланін, гідрохлорид лізину і

т.і., аміноцукри, такі як меглумін і т.п., і т.і., та один або декілька видів можуть використовуватись у комбінації.

Приклади водонерозчинної гідрофільної основи, використовуваної у представленому винаході, включають крохмаль, зернове борошно, що містить крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль), частково прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілкрохмаль, кросповідон, кристалічну целюлозу (CEOLUS KG801, KG802, PH101, PH102, PH301, PH302, PH-F20, RC-A591NF, KG1000, PH101D, PH301D, PH301Z, UF702, UF711 (торгові найменування, виробництва Asahi Kasei Chemicals Corporation), ті, що називають мікрокристалічною целюлозою), тонкодисперсну безводну кремнієву кислоту (легку безводну кремнієву кислоту без гідрофобізаційної обробки або тонкодисперсні частинки аморфного діоксиду кремнію з розміром частинки не більше ніж 0,1 мікронів), карбоксиметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу кальцію (кармелозу кальцію), карбоксиметилкрохмаль натрію, кармелозу натрію, кроскармелозу натрію, кармелозу, кармелозу кальцію, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу [переважно, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, таку як LH-11, LH-21, LH-31, LH-22, LH-32, LH-20, LH-30, LH-33, LH-B1, NBD-020, NBD-021, NBD-022 (торгові найменування, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) і т.і., які мають вміст гідроксипропоксигрупи 5 - 16 мас.%) і т.і., та один або декілька видів можуть використовуватись у комбінації.

Вміст активатора гелеутворення в лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, складає, як правило, 2,5 - 80 мас.%, переважно 5 - 80 мас.%, більш переважно 15 - 80 мас.%.

У лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, значення  $C_{\max}$  після введення оральним шляхом лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що містить 1 мг піоглітазону, собаці породи бігль, натщесерце (обробка введенням пентагастрину), переважно знаходиться в межах діапазону, як правило, 5 - 90%, більш переважно 10 - 80%, ще більш переважніше 20 - 70%, у порівнянні з таблетками з негайним вивільненням. За подібних умов, значення AUC знаходиться переважно в межах діапазону 30 - 150%, більш переважно 40 - 120%, ще більш переважніше 50 - 110%, у порівнянні з таблетками з негайним вивільненням.

У лікарському засобі з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, крім того, значення  $C_{\max}$  після введення оральним шляхом лікарського засобу з уповільненим вивільненням, що містить 1 мг піоглітазону, собаці породи бігль, за умов годування (після голодування протягом не менш ніж 18 год. від попереднього дня введення надають сухий корм (приблизно 50 г), просочений водою (приблизно 80 мл), приблизно через 1 год. після годування, за допомогою зонду вводять таблетку, і напувають водою (60 мл)), знаходиться переважно в межах діапазону, як правило, 10 - 120%, більш переважно 30 - 120%, ще більш переважніше 50 - 120%, у порівнянні з таблетками з негайним вивільненням. За подібних умов, значення AUC знаходиться переважно в межах діапазону 50 - 150%, більш переважно 60 - 140%, ще більш переважніше 70 - 130%, у порівнянні з таблетками з негайним вивільненням.

Зазначені вище числові величини розраховують на основі результатів оцінки лікарського засобу, наведеного нижче Порівняльного прикладу 1, у вигляді таблетки з негайним вивільненням і лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, відповідно до способу здійснення тесту, описаного в Експериментальних прикладах 3 і 4.

Середнє значення максимальної концентрації активної речовини ( $C_{\max}$ ), коли лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, (що містить 1 мг піоглітазону) вводять оральним шляхом собаці породи бігль натщесерце, якій був введений пентагастрин, складає 10 - 130 (нг/мл), і середнє значення площі, обмеженої кривою, що виражає залежність концентрації активної речовини в плазмі крові від часу (AUC) складає переважно 70 - 470 (нг хв./мл).

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, необов'язково містить добавку, що стандартно використовуються в галузі одержання фармацевтичних препаратів. Приклади добавки включають ексціпієнт, дезінтегрувальний агент, зв'язувальну речовину, змащувальний агент, барвник, коригувач рН, поверхнево-активну речовину, стабілізуючий агент, речовину, що коригує смак, підсолоджувач, ароматизатор, агент, що сприяє текучості, антистатичний агент, світлозахисний агент, антиоксидант, відновлювальний агент, хелатоутворювальний агент і т.п. Ці добавки використовують у кількості, яку стандартно використовують в галузі одержання фармацевтичних препаратів. Крім того, два або декілька видів цих добавок можуть бути змішані у відповідному співвідношенні і використані.

Приклади ексципієнта включають кристалічну целюлозу, безводний фосфат кальцію, безводний двоосновний фосфат кальцію, гідрофосфат кальцію, осаджений карбонат кальцію, силікат кальцію, порошок целюлози, желатин, легку безводну кремнієву кислоту (наприклад, легку безводну кремнієву кислоту без гідрофобізаційної обробки або тонкодисперсний аморфний діоксид кремнію з розміром частинки більше ніж 0,1 мікронів), синтетичний силікат алюмінію, алюмометасилікат магнію, оксид магнію, фосфат кальцію, карбонат кальцію і сульфат кальцію. Поміж них, перевага надається кристалічній целюлозі.

Приклади кристалічної целюлози включають CEOLUS KG801, KG802, PH101, PH102, PH301, PH302, PH-F20, RC-A591NF (торгові найменування, виробництва Asahi Kasei Chemicals Corporation), включаючи ті, що називаються мікрокристалічною целюлозою.

Приклади дезінтегровального агента включають карбоксиметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу кальцію (кармелозу кальцію), карбоксиметилкрохмаль натрію, кармелозу натрію, кроскармелозу натрію, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу [переважно, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, що має вміст гідроксипропоксигрупи 5 - 16 мас.%, таку як LH-11, LH-21, LH-31, LH-22, LH-32, LH-20, LH-30, LH-33, LH-B1, NBD-020, NBD-021, NBD-022 (торгові найменування, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) і т.і.].

Приклади зв'язувальної речовини включають гідроксипропілцелюлозу [переважно, HPC-SSL, SL, L (торгові найменування, NIPPON SODA CO., LTD.)], гідроксипропілметилцелюлозу, повідон (полівінілпіролідон), порошок аравійської камеді, желатин, пулулан, метилцелюлозу, кристалічну целюлозу, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу [переважно, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, що має вміст гідроксипропоксигрупи 5 - 16 мас.%, таку як LH-11, LH-21, LH-31, LH-22, LH-32, LH-20, LH-30, LH-33, LH-B1, NBD-020, NBD-021, NBD-022 (торгові найменування, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) і т.і.], декстран і полівініловий спирт.

Приклади змащувального агента включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, естери цукрози і жирних кислот, стеарилфумарат натрію, воски, DL-лейцин, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, макрогол і легку безводну кремнієву кислоту (легку безводну кремнієву кислоту без гідрофобізаційної обробки або тонкодисперсний аморфний діоксид кремнію з розміром частинки більше ніж 0,1 мікронів). Поміж них, перевага надається стеарилфумарату натрію.

Приклади барвника включають харчові барвники, такі як барвник харчовий жовтий № 5 (сансет-жовтий, який відповідає барвнику харчовому жовтому № 6 у США), барвник харчовий червоний № 2, барвник харчовий синій № 2 і т.і., харчові фарбові лаки, оксид заліза жовтий (пігмент залізоокисний жовтий), оксид заліза червоний (пігмент залізоокисний червоний), оксид заліза чорний (пігмент залізоокисний чорний), рибофлавін, естер органічної кислоти і рибофлавіну (наприклад, естер масляної кислоти і рибофлавіну), рибофлавіну фосфат або його сіль з лужним або лужно-земельним металом, фенолфталеїн, оксид титану, лікопін і бета-каротин.

Приклади коригоувача рН включають цитрат, фосфат, карбонат, тартрат, фумарат, ацетат та сіль амінокислоти.

Приклади поверхнево-активної речовини включають лаурилсульфат натрію, полісорбат 80, поліоксиетилен(160)поліоксипропілен(30)гліколь, поліоксиетилен(196)поліоксипропілен(67)гліколь і поліоксиетильовану гідрогенезовану рицинову олію 60.

Приклади стабілізуючого агента включають аскорбат натрію, токоферол, едетат тетранатрію, амід нікотинової кислоти, циклодекстрини; сіль лужно-земельного металу (наприклад, карбонат кальцію, гідроксид кальцію, карбонат магнію, гідроксид магнію, силікат магнію, алюмінат магнію) та бутилгідроксианізол.

Приклади коригента включають аскорбінову кислоту, (безводну) лимонну кислоту, винну кислоту та яблучну кислоту.

Приклади підсолоджувача включають аспартам, ацесульфам калію, тауматин, сахарин натрію і гліциризинат дикалію.

Приклади ароматизатора включають ментол, олію перцевої м'яти, олію лимону та ванілін.

Приклади засобу, що сприяє текучості, включають легку безводну кремнієву кислоту (легку безводну кремнієву кислоту без гідрофобізаційної обробки або тонкодисперсний аморфний діоксид кремнію з розміром частинки більше ніж 0,1 мікронів) і водний діоксид кремнію. Причому, легка безводна кремнієва кислота як основний компонент містить тільки водний діоксид кремнію ( $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) (де  $n$  дорівнює цілому числу), а конкретні її приклади включають Sylysia 320 (торгове найменування, Fuji Silysia Chemical Ltd.), AEROSIL 200 (торгове найменування, NIPPON AEROSIL) і т.п.

Приклади антистатичного агента включають тальк і легку безводну кремнієву кислоту (легку безводну кремнієву кислоту без гідрофобізаційної обробки або тонкодисперсний аморфний діоксид кремнію з розміром частинки більше ніж 0,1 мікронів).

Приклади світлозахисного агента включають оксид титану.

5 Приклади антиоксиданта включають бутилгідрокситолуол (БГТ), бутилгідроксианізол (БГА), токоферол, естер токоферолу (наприклад, токоферолу ацетат), аскорбінову кислоту або її сіль з лужним або лужно-земельним металом, лікопін і бета-каротин.

Приклади відновлювального агента включають цистин і цистеїн.

10 Приклади хелатоутворювального агента включають EDTA або її сіль з лужним або лужно-земельним металом.

Форма лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, особливим чином не обмежується, і може бути будь-якої форми, наприклад, круглої, капсулоподібної форми таблетки, форми коржика, довгастої форми і т.п.

15 Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може бути одержаний за допомогою способу, що стандартно використовують в галузі одержання фармацевтичних препаратів та з використанням визначених вище різноманітних добавок.

Наприклад, лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може бути одержаний шляхом змішування піоглітазону або його солі (наприклад, гідрохлориду піоглітазону), активатора гелеутворення (наприклад, D-маніту, лактози), полімеру, який утворює гель (наприклад, поліетиленоксиду), та ексціпієнта, що додають при необхідності, гранулювання суміші під час розпилення водного розчину або дисперсії активатора гелеутворення (наприклад, D-маніту, лактози), сушіння гранул, їх просіювання, якщо це необхідно, примішування при необхідності до одержаної суміші змащувального агента (наприклад, стеарилфумарату натрію) та формування пресуванням одержаних гранул або суміші.

У наведеному вище способі, піоглітазон або його сіль, і ексціпієнт, що додають при необхідності, можуть бути додані після зазначених вище гранулювання і сушіння.

Наприклад, лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може бути одержаний шляхом змішування піоглітазону або його солі (наприклад, гідрохлориду піоглітазону), активатора гелеутворення (наприклад, D-маніту, лактози), полімеру, який утворює гель (наприклад, поліетиленоксиду), і ексціпієнта, що додають при необхідності, примішування до одержаної суміші змащувального агента, що додають при необхідності (наприклад, стеарилфумарату натрію), і формування пресуванням одержаної суміші.

Змішування може бути здійснене, за допомогою змішувальної машини, такої як V-подібний змішувач, барабанний змішувач і т.п. Гранулювання може бути здійснене за допомогою, наприклад, високошвидкісного змішувача-гранулятора, сушарки-гранулятора з псевдозрідженим шаром і т.п. Формування пресуванням може бути здійснене шляхом штампування з використанням, наприклад, таблетувальної машини з одним пуансоном, роторної таблетувальної машини і т.п.

40 Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, навіть у формі таблетки з ядром може забезпечити достатньо уповільнене вивільнення. При необхідності, може бути нанесене покриття за допомогою способу, що стандартно використовують в галузі одержання фармацевтичних препаратів. Крім того, можуть застосовуватись надруковані мітки або літери для ідентифікування, або також розділювальна

45 ризика для поділу таблетки. Приклади основи для нанесення покриття включають цукрову основу для покриття, водорозчинну плівкову основу для покриття, ентросоліюбильну плівкову основу для покриття, плівкову основу для покриття з уповільненим вивільненням і т.п.

50 Як цукрову основу для покриття, використовують цукрозу, а також, можуть використовуватись один або декілька видів, вибраних з тальку, осажденного карбонату кальцію, желатину, аравійської камеді, пулулану, карнаубського воску і т.і. у комбінації.

Приклади водорозчинної плівкової основи для покриття включають полімери целюлози, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, метилгідроксиетилцелюлоза і т.і.; синтетичні полімери, такі як полівініловий спирт, діетиламіноацетат полівінілацеталу, спів-полімер Е аміноалкілметакрилату [Eudragit E (торгове найменування)], полівінілпіролідон і т.і.; полісахариди, такі як пулулан і т.і.; і т.п.

60 Приклади ентросоліюбильної плівкової основи для покриття включають полімери целюлози, такі як фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, карбоксиметилетилцелюлозу, ацетатфталат целюлози і т.і.; полімери акрилової кислоти, такі як спів-полімер L метакрилової кислоти [Eudragit L (торгове найменування)], спів-полімер LD

метакрилової кислоти [Eudragit L-30D55 (торгове найменування)], спів-полімер S метакрилової кислоти [Eudragit S (торгове найменування)] і т.і.; природні речовини, такі як шелак і т.і.; і т.п.

Приклади плівкової основи для покриття з уповільненим вивільненням включають полімери целюлози, такі як етилцелюлоза, ацетилцелюлоза і т.і.; полімери акрилової кислоти, такі як спів-полімер RS аміноалкілметакрилату [Eudragit RS (торгове найменування)], суспензія спів-полімеру етилакрилат-метилметакрилату [Eudragit NE (торгове найменування)] і т.і.; і т.п.

Два або більше видів зазначених вище основ для покриття можуть бути змішані у відповідному співвідношенні і потім використані. Крім того, при нанесенні покриття можуть використовуватись добавки для покривної основи.

Приклади добавок до покривної основи включають світлозахисний агент та/або барвник, такий як оксид титану, тальк, оксид заліза червоний і т.і.; пластифікатори, такі як поліетиленгліколь, триетилцитрат, рицинова олія, полісорбати і т.і.; і т.п.

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, у на додаток до надзвичайного ефекту, розкритого вище, має також наступний ефект.

Швидкість вивільнення лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може контролюватись зміненням кількості та молекулярною масою полімеру, який утворює гель, такого як поліетиленоксид і т.п.

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може бути зменшений у розмірі і забезпечує профіль вивільнення активної речовини нульового порядку.

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може покращити стабільність піоглітазону або його солі за допомогою додавання компонента з поганою взаємною змішуваністю (наприклад, лимонної кислоти) як зовнішнього компонента гранули.

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може забезпечити швидке гелеутворення, оскільки його функція гелеутворення покращена інкапсулюванням компонента, який запобігає проникненню води (гідроксиполімер, зв'язувальна речовина і т.і.) у гранули, і шлях проникнення води захищений покривним компонентом, який запобігає проникненню води модифікатором поверхні. В результаті чого, можливо забезпечити профіль вивільнення активної речовини нульового порядку. Крім того, може бути досягнута необхідна міцність для забезпечення стійкості до фізіологічної стимуляції в організмі через прийом їжі.

Якщо лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, містить як полімер, який утворює гель, поліетиленоксид, розкладання поліетиленоксиду через оксидування може бути пригнічено за допомогою активатора гелеутворення, здатного знизити тенденцію поліетиленоксиду до оксидування.

Хоча маса лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, особливим чином не обмежується, вона, як правило, складає 60 - 600 мг, переважно 60 - 480 мг, більш переважно 60 - 200 мг, найбільш переважно 100 - 200 мг.

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може бути безпечно введений оральним шляхом ссавцеві (наприклад, миші, щуру, кролю, кішці, собаці, корові, коню, мавпі, людині).

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може використовуватись для профілактики або лікування (включаючи затримку початку і пригнічення прогресування) хвороби Альцгеймера. Хвороба Альцгеймера є одним з видів деменції, при якій основним симптомом є зміна особистості. Як етіологія хвороби Альцгеймера, існують гіпотези, такі як внутрішньоклітинна дистрофія через внутрішньоклітинне накопичення  $\beta$ -амілоїдного білку і т.п.. Однак, етіологія не була з'ясована, і нижче наведені симптоми розвинення по стадіях поряд з атрофією головного мозку.

1) Помірні когнітивні порушення (провісник хвороби Альцгеймера)

Помірні зміни особистості, такі як тривога, депресія, розлад сну, зорова галюцинація або марення і т.і. виникають приблизно за 2 – 3 роки до зниження розумової здатності. Хоча спостерігається незначна втрата пам'яті, це не накладає небажаного ефекту на повсякденне життя, наприклад, підрахунок грошей, водіння автомобілю і т.п.

2) Перша стадія хвороби Альцгеймера

Перша стадія також відома як стадія амнезії, на якій спостерігаються амнезія, планотопокінезія, гіперактивність, блукання і т.і.. Як приклад внутрішньоклітинних змін, основна функція кори головного мозку починає слабшати, а втрата пам'яті починає перевищувати рівень простої забудькуватості.

3) Друга стадія хвороби Альцгеймера

Вона також називається стадією сплутаності свідомості, на якій атрофія кори головного мозку прогресує і початкові симптоми погіршуються, викликаючи в подальшому порушення мовної функції і т.п. Виникають важка розумова відсталість, афазія, апраксія та агнозія. Екстрапірамідальні симптоми іноді помилково сприймають за хворобу Паркінсона.

#### 5 4) Третя стадія хвороби Альцгеймера

Вона також називається стадією постільного режиму, на якій пацієнти прикуті до постелі через останню стадію важкої деменції, і спостерігаються нетримання сечі і калу, відмова від їжі, переїдання, неосмислені повторювані рухи, судоми і т.і., а також афазія. Оскільки пацієнти неспроможні подбати самі за себе, вони потребують загалом прижиттєвого догляду.

10 Оскільки симптоми хвороби Альцгеймера прогресують поступово, були запропоновані різноманітні біомаркери для прогнозування та запобігання початку на ранніх стадіях захворювання. Біомаркер включає Аβ 42 (42 залишок фрагментів β-амілоїдного білку) у цереброспинальній рідині, тау-протеїн у цереброспинальній рідині, число ε4 алелів аполіпропротеїну Е (ApoE), і т.п. Повідомлялось, що TOMM40 (субодиниця каналу зовнішньої мембрани мітохондрії, 40 кДа) специфічно взаємодіє з ApoE, колокалізованим у зовнішній

15 мембрані мітохондрії, та індукує мітохондріальний шлях апоптозу (PCT/US2009/053373). Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, бажано призначати пацієнтам з високим ризиком розвинення хвороби Альцгеймера, заснованим на таких біомаркерах, з ціллю запобігання початку захворювання.

20 Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, може використовуватись у комбінації з активним інгредієнтом, іншим ніж піоглітазон та його сіль (тут надалі іноді скорочується як супутній компонент). У цьому випадку, режим введення в часі піоглітазону або його солі і супутнього компонента не обмежується, і вони можуть вводиться суб'єкту, який цього потребує, одночасно або вводиться по черзі. Крім того, лікарський засіб з

25 уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, супутній компонент можуть вводиться як два види препаратів, кожен з яких містить активний інгредієнт, або як один препарат, що містить обидва активних інгредієнта.

Доза супутнього компонента може бути належним чином визначена з урахуванням доз, застосовуваних у клінічній практиці.

30 Використовуючи супутній компонент, можна одержати надзвичайні ефекти, такі як 1) ефект підсилення дії лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, або супутнього компонента (синергічний ефект дії лікарського засобу), 2) ефект зниження дози лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з представленим винаходом, або супутнього компонента (у порівнянні з окремим введенням), 3) ефект зменшення побічної дії лікарського засобу з уповільненим вивільненням, згідно з

35 представленим винаходом, або супутнього компонента і т.п..

Як супутній компонент, можна зазначити інші лікарські засоби, придатні для використання як засіб для профілактики та/або лікування хвороби Альцгеймера.

#### Приклади

40 Представлений винахід більш детально пояснюється надалі, з урахуванням Прикладів, Порівняльних прикладів, Допоміжних прикладів та Експериментальних прикладів, які не слід тлумачити як обмежувальні.

#### Приклад 1

45 У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 1, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 1, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 1, D-маніт-2) і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M,

50 одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

55

Таблиця 1

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,3
D-маніт-1	активатор гелеутворення	69,4
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 2

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 2, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 2, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 2, D-маніт-2), і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16М, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію, і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 2

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28
D-маніт-1	активатор гелеутворення	25,42
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	80
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 3

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 3, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 3, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR-303, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 3, D-маніт-2), і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16М, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 3

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,3
D-маніт-1	активатор гелеутворення	69,4
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 4

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 4, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 4, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 4, D-маніт-2) і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 4 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 4

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,4
(вільна форма піоглітазону)		(4)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,1
D-маніт-1	активатор гелеутворення	21,3
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	80
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 5

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 5, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 5, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR-303, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 5, D-маніт-2) і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 4 мг піоглітазону на одну таблетку.



Таблиця 5

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,4
(вільна форма піоглітазону)		(4)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,1
D-маніт-1	активатор гелеутворення	71,3
D-маніт-2	модифікатор поверхні	6
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 6

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (GPCG1, Glatt) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 6, D-маніт (у Таблиці 6, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N-12K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 6, D-маніт-2) і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу та стеарилфумарат натрію і суміш перемішували у V-подібному змішувачі (4 Quart V-Shell Blender, GlobePharma), одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Minipress, GlobePharma), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 4 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 6

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,4
(вільна форма піоглітазону)		(4)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,1
D-маніт-1	активатор гелеутворення	65,3
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 7

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (GPCG1, Glatt) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 7, D-маніт (у Таблиці 7, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N-12K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 7, D-маніт-2), і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи Comil (Quadro Comil, POWREX), одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу та стеарилфумарат натрію, і суміш перемішували у V-подібному змішувачі (4 Quart V-Shell Blender, GlobePharma), одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Minipress, GlobePharma), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 4 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 7

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,4
(вільна форма піоглітазону)		(4)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,1
D-маніт-1	активатор гелеутворення	21,3
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	80
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 8

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (GPCG1, Glatt) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 8, D-маніт (у Таблиці 8, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR-303, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 8, D-маніт-2), і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу та стеарилфумарат натрію, і суміш перемішували у V-подібному змішувачі (4 Quart V-Shell Blender, GlobePharma), одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Minipress, GlobePharma), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 4 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 8

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,4
(вільна форма піоглітазону)		(4)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,1
D-маніт-1	активатор гелеутворення	65,3
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 9

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 9, D-маніт (у Таблиці 9, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N-12K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 9, D-маніт-2) і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу та стеарилфумарат натрію, і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Corrrect 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 9

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1,0)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,3
D-маніт-1	активатор гелеутворення	25,4
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	80
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Порівняльний приклад 1

- У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 10, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм) і лактозу змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину гідроксипропілцелюлози і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали кармелозу кальцію і стеарат магнію, і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 3000 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 10

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)
лактоза	ексціпієнт	108,3
гідроксипропілцелюлоза	зв'язувальна речовина	3
кармелоза кальцію	дезінтегрувальний агент	7,2
стеарат магнію	змащувальний агент	0,4
Загальна кількість		120

## Експериментальний приклад 1

- Вимірювали властивість розчинятись таблеток, одержаних у Прикладах 1, 2 і 3. Одну таблетку поміщали у 900 мл буферу KCl/HCl, pH 2,0, і здійснювали оцінку за допомогою способу з використанням лопатевої бовтничі (Фармакопея США, тут надалі однаково), при 50 об./хв., 37°C. Після поміщення таблетки, відбирали в часі зразки середовища розчинення, фільтрували через фільтр для неводних середовищ (0,45 мкм), здійснювали кількісну оцінку за допомогою способу високоефективної рідинної колоночної хроматографії (ВЕРХ) за наступних умов, і обчислювали ступінь розчинення. Результати показані на Фіг. 1.

## Умови ВЕРХ

- детектор: спектрофотометр ультрафіолетового діапазону поглинання, вимірювання при довжині хвилі: 269 нм  
 колонка: YMC-Pack ODS-A A-302, 5 мкм, внутрішній діаметр: 4,6 мм, довжина: 150 мм  
 температура в колонці: 25°C  
 рухома фаза: змішаний розчин (25:25:1) ацетонітрил:0,1 моль/л аміачно-ацетатний  
 буфер: льодяна оцтова кислота  
 швидкість потоку: 0,7 мл/хв.

## Експериментальний приклад 2

- Вимірювали властивість розчинятись таблеток, одержаних у Прикладах 4 і 5. Одну таблетку поміщали у 900 мл буферу KCl/HCl, pH 2,0, і здійснювали оцінку за допомогою способу з використанням лопатевої бовтничі (Фармакопея США), при 50 об./хв., 37°C. Після поміщення таблетки, відбирали в часі зразки середовища розчинення, фільтрували через фільтр для

неводних середовищ (0,45 мкм), здійснювали кількісну оцінку за допомогою способу вискоефективної рідинної колоночної хроматографії (ВЕРХ) за умов, подібних до умов Експериментального прикладу 1, та обчислювали ступінь розчинення. Результати показані на Фіг. 2.

#### 5 Експериментальний приклад 3

Вимірювали фармакокінетику після введення оральним шляхом натщесерце таблеток, одержаних у Прикладах 1, 2 і Порівняльному прикладі 1, собаці породи бігль, якій попередньо вводили пентагастрин. Концентрацію у плазмі крові вимірювали перед введенням і через 0,5 год., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год. і 12 год. після введення, і площу під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) обчислювали за формулою трапецій. Результати показані на Фіг. 3 і у Таблиці 11.

Таблиця 11

	Доза (мг/особина)	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-12год.</sub> (нг хв./мл)
Приклад 1	1	2,0 (0)	86,7 (23,1)	319,7 (141,5)
Приклад 2	1	2,4 (0,9)	67,9 (19,4)	304,1 (148,9)
Порівняльний приклад 1	1	0,5 (0)	131,0 (14,8)	304,2 (53,7)

У Таблиці, числові значення у дужках означають середнє квадратичне відхилення.

#### 15 Експериментальний приклад 4

Вимірювали фармакокінетику після введення оральним шляхом, за умов годування, таблеток, одержаних у Прикладах 1, 2 і Порівняльному прикладі 1, собаці породи бігль. Концентрацію у плазмі крові вимірювали перед введенням і через 0,5 год., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год. і 12 год. після введення, і площу під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) обчислювали за формулою трапецій. Результати показані на Фіг. 4 і у Таблиці 12.

Таблиця 12

	Доза (мг/особина)	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-12год.</sub> (нг хв./мл)
Приклад 1	1	2,2 (1,1)	70,1 (16,6)	275,7 (81,6)
Приклад 2	1	3,2 (1,1)	55,9 (11,8)	277,3 (95,8)
Порівняльний приклад 1	1	1,4 (0,5)	62,6 (11,8)	236,6 (56,9)

У Таблиці, числові значення у дужках означають середнє квадратичне відхилення.

#### 25 Експериментальний приклад 5

Вимірювали фармакокінетику після введення оральним шляхом натщесерце таблеток, одержаних у Прикладах 2, 9 і Порівняльному прикладі 1, собаці породи бігль, якій попередньо вводили пентагастрин. Концентрацію у плазмі крові вимірювали перед введенням і через 0,5 год., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год. і 12 год. після введення, і площу під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) обчислювали за формулою трапецій. Результати показані на Фіг. 5 і у Таблиці 13.

Таблиця 13

	Доза (мг/особина)	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-12год.</sub> (нг хв./мл)
Приклад 2	1	2,4 (0,9)	67,9 (19,4)	304,1 (148,9)
Приклад 9	1	2,2 (1,1)	58,0 (16,6)	285,0 (124,0)
Порівняльний приклад 1	1	0,5 (0)	131,0 (14,8)	304,2 (53,7)

У Таблиці, числові значення у дужках означають середнє квадратичне відхилення.

#### Приклад 10

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (GPCG1, Glatt) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 14, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з

середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 14, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 14, D-маніт-2), і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 20М, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію, і суміш перемішували у V-подібному змішувачі (4 Quart V-Shell Blender, GlobePharma) при 25 об./хв. протягом 3 хвилин, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Minipress, GlobePharma), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 4000 таблеток з ядром, що містять 4 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 14

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,42
(вільна форма піоглітазону)		(4)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,1
D-маніт-1	активатор гелеутворення	65,28
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 11

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (GPCG1, Glatt) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 15, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 15, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 15, D-маніт-2) і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 20М, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію, і суміш перемішували у V-подібному змішувачі (4 Quart V-Shell Blender, GlobePharma) при 25 об./хв. протягом 3 хвилин, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Minipress, GlobePharma), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 4000 таблеток з ядром, що містять 4 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 15

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,42
(вільна форма піоглітазону)		(4)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,1
D-маніт-1	активатор гелеутворення	21,28
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	80
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 12

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (GPCG1, Glatt) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 16, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 16, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR 303, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 16, D-маніт-2) і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 20М,

- 5 одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію, і суміш перемішували у V-подібному змішувачі (4 Quart V-Shell Blender, GlobePharma) при 25 об./хв. протягом 3 хвилин, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (Minipress, GlobePharma), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 4000 таблеток з ядром, що містять 4 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 16

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,42
(вільна форма піоглітазону)		(4)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,1
D-маніт-1	активатор гелеутворення	65,28
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Допоміжний приклад 1

- 10 Відповідно до рецептури, наведеної у Таблиці 17, гідрохлорид піоглітазону і лимонну кислоту розчиняли в очищеній воді, одержуючи розчин для тесту.

Таблиця 17

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/розчин)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	4,42
(вільна форма піоглітазону)		(4)
лимонна кислота	солюбілізувальні агенти	267,9
очищена вода	розчинник	необхідна кількість
Загальна кількість		13,4 мл

## Приклад 13

- 15 У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (LAB-1, POWREX) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 18, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 18, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення дисперсії, одержаної розчиненням D-маніту (у Таблиці 18, D-маніт-2) і гідроксипропілцелюлози у воді, та диспергуванням в ній оксиду заліза червоного та оксиду заліза жовтого, і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і бутилгідроксианізол, і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою Autograph (AG-1, Shimadzu Corporation), оснащеної пуансоном овальної форми з розміром у перерізі 8,5 мм x 5 мм, одержуючи 20 таблеток з ядром, що містять 0,1 мг піоглітазону на одну таблетку.
- 20
- 25

Таблиця 18

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	0,11
(вільна форма піоглітазону)		(0,1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,028
D-маніт-1	активатор гелеутворення	66,702
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
гідроксипропілцелюлоза	зв'язувальна речовина	3,6
оксид заліза червоний	барвник	0,12
оксид заліза жовтий	барвник	0,12
бутилгідроксианізол	антиоксидант	0,12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 14

- 5 У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (LAB-1, POWREX) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 19, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 19, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення дисперсії, одержаної розчиненням D-маніту (у Таблиці 19, D-маніт-2) і гідроксипропілцелюлози у воді, та диспергуванням в ній оксиду заліза червоного та оксиду заліза жовтого, і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і бутилгідроксианізол, і суміш перемішували рукою у 10 л
- 10 пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою Autograph (AG-1, Shimadzu Corporation), оснащеної пуансоном овальної форми з розміром у перерізі 8,5 мм x 5 мм, одержуючи 20 таблеток з ядром, що містять 0,3 мг піоглітазону на одну таблетку.
- 15

Таблиця 19

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	0,33
(вільна форма піоглітазону)		(0,3)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,083
D-маніт-1	активатор гелеутворення	66,427
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
гідроксипропілцелюлоза	зв'язувальна речовина	3,6
оксид заліза червоний	барвник	0,12
оксид заліза жовтий	барвник	0,12
бутилгідроксианізол	антиоксидант	0,12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Приклад 15

- 20 У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (WSG-60, POWREX) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 20, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 20, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення дисперсії, одержаної розчиненням D-маніту (у Таблиці 20, D-маніт-2) і гідроксипропілцелюлози у воді, та диспергуванням в ній оксиду заліза червоного та оксиду заліза жовтого, і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи механічний млин (P-7S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.),
- 25

- 5 одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і бутилгідроксіанізол, і суміш перемішували у барабанному змішувачі (TM-400S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) при 11 об./хв. протягом 2 хвилин, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном овальної форми з розміром у перерізі 8,5 мм x 5 мм, одержуючи 1000000 таблеток з ядром, що містять 0,8 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 20

добавка	функція	кількість у складі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	0,88
(вільна форма піоглітазону)		(0,8)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,22
D-маніт-1	активатор гелеутворення	65,74
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
гідроксипропілцелюлоза	зв'язувальна речовина	3,6
оксид заліза червоний	барвник	0,12
оксид заліза жовтий	барвник	0,12
бутилгідроксіанізол	антиоксидант	0,12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

10 Приклад 16

- У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (WSG-60, POWREX) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 21, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 21, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення дисперсії, одержаної розчиненням D-маніту (у Таблиці 21, D-маніт-2) і гідроксипропілцелюлози у воді, та диспергуванням в ній оксиду заліза червоного та оксиду заліза жовтого, і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи механічний млин (P-7S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.), одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і бутилгідроксіанізол, і суміш перемішували у барабанному змішувачі (TM-400S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) при 11 об./хв. протягом 2 хвилин, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном овальної форми з розміром у перерізі 8,5 мм x 5 мм, одержуючи 1000000 таблеток з ядром, що містять 2,8 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 21

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	3,09
(вільна форма піоглітазону)		(2,8)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,77
D-маніт-1	активатор гелеутворення	62,98
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
гідроксипропілцелюлоза	зв'язувальна речовина	3,6
оксид заліза червоний	барвник	0,12
оксид заліза жовтий	барвник	0,12
бутилгідроксіанізол	антиоксидант	0,12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120



## Приклад 17

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (WSG-60, POWREX) та у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 22, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 22, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox WSR N12-K, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення дисперсії, одержаної розчиненням D-маніту (у Таблиці 22, D-маніт-2) і гідроксипропілцелюлози у воді, та диспергуванням в ній оксиду заліза червоного та оксиду заліза жовтого, і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи механічний млин (P-7S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.), одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і бутилгідроксианізол, і суміш перемішували у барабанному змішувачі (TM-400S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) при 11 об./хв. протягом 2 хвилин, одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували масою 120 мг за допомогою роторної таблетувальної машини (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.), оснащеної пуансоном овальної форми з розміром у перерізі 8,5 мм x 5 мм, одержуючи 1000000 таблеток з ядром, що містять 5,2 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 22

добавка	функція	кількість у рецептурі (мг/таблетка)
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	5,73
(вільна форма піоглітазону)		(5,2)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	1,43
D-маніт-1	активатор гелеутворення	59,68
D-маніт-2	модифікатор поверхні	12
гідроксипропілцелюлоза	зв'язувальна речовина	3,6
оксид заліза червоний	барвник	0,12
оксид заліза жовтий	барвник	0,12
бутилгідроксианізол	антиоксидант	0,12
поліетиленоксид	полімер, який утворює гель	36
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2
Загальна кількість		120

## Експериментальний приклад 6

Вимірювали фармакокінетику після введення оральним шляхом, натщесерце, таблетки, одержаної у Прикладі 10, людині. Концентрацію у плазмі крові вимірювали перед введенням і через 0,5 год., 1 год., 1,5 год., 2 год., 3 год., 4 год., 6 год., 8 год., 10 год., 12 год., 24 год, 36 год. і 48 год. після введення, і площу під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) обчислювали за формулою трапецій. Результати показані у Таблиці 23.

Таблиця 23

лікарський засіб	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC (0-tlqc) (нг • год./мл)	AUC (0-inf) (нг • год./мл)	T <sub>1/2</sub>
Приклад 10	4,0	87,8	1258	1348	11,0

## Експериментальний приклад 7

Вимірювали фармакокінетику після введення оральним шляхом, натщесерце таблетки, одержаної у Прикладі 11, людині. Концентрацію у плазмі крові вимірювали перед введенням і через 0,5 год., 1 год., 1,5 год., 2 год., 3 год., 4 год., 6 год., 8 год., 10 год., 12 год., 24 год, 36 год. і 48 год. після введення, і площу під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) обчислювали за формулою трапецій. Результати показані у Таблиці 24.

Таблиця 24

лікарський засіб	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC (0-tlqc) (нг • год./мл)	AUC (0-inf) (нг • год./мл)	T <sub>1/2</sub>
Приклад 11	4,0	46,2	889	1053	16,9

## Експериментальний приклад 8

Вимірювали фармакокінетику після введення оральним шляхом, натщесерце таблетки, одержаної у Прикладі 12, людині. Концентрацію у плазмі крові вимірювали перед введенням і через 0,5 год., 1 год., 1,5 год., 2 год., 3 год., 4 год., 6 год., 8 год., 10 год., 12 год., 24 год, 36 год. і 48 год. після введення, і площу під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) обчислювали за формулою трапецій. Результати показані у Таблиці 25.

Таблиця 25

лікарський засіб	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC (0-tlqс) (нг • год./мл)	AUC (0-inf) (нг • год./мл)	T <sub>1/2</sub>
Приклад 12	5,0	34,1	805	908	13,2

## Експериментальний приклад 9

Вимірювали фармакокінетику після введення натщесерце, оральним шляхом таблетки, одержаної у Допоміжному прикладі 1, людині. Концентрацію у плазмі крові вимірювали перед введенням і через 0,5 год., 1 год., 1,5 год., 2 год., 3 год., 4 год., 6 год., 8 год., 10 год., 12 год., 24 год, 36 год. і 48 год. після введення, і площу під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) обчислювали за формулою трапецій. Результати показані у Таблиці 26.

Таблиця 26

лікарський засіб	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC (0-tlqс) (нг • год./мл)	AUC (0-inf) (нг • год./мл)	T <sub>1/2</sub>
Допоміжний приклад 1	1,0	227,7	1632	1652	5,2

## Експериментальний приклад 10

Вимірювали властивість розчинятися таблеток, одержаних у Прикладах 13, 14, 15, 16 і 17. Одну таблетку поміщали у 900 мл буферу HCl/KCl буферу (pH 2,0, 37°C), і здійснювали оцінку за допомогою способу з використанням лопатевої бовтничі (Фармакопея США), при 50 об./хв.. Після поміщення таблетки, відбирали в часі зразки середовища розчинення, фільтрували через фільтр для неводних середовищ (0,45 мкм), здійснювали кількісну оцінку за допомогою способу високоефективної рідинної колоночної хроматографії (ВЕРХ) за умов, подібних до умов Експериментального прикладу 1, та обчислювали ступінь розчинення. Результати показані на Фіг. 6.

## Приклади 18 - 39

У фармацевтичній дробарці та у відповідності до рецептур, наведених у Таблицях 27-1, 27-2, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт та поліетиленоксид (Polyox різних класів в'язкості, Dow chemical company) змішували до однорідності, додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували до однорідності, одержуючи гранули для таблетування. Гранули з відміряною масою 120 мг, таблетували за допомогою Autograph (AG-1, Shimadzu Corporation), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 20 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

## Приклади 40 - 41

У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 28, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 28, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox різних класів в'язкості, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 28, D-маніт-2) і гідроксипропілцелюлози (яку у Прикладі 41 додавали окремо) і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули з відміряною масою 120 мг, таблетували за допомогою Autograph (AG-1, Shimadzu Corporation), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 20 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 27-1

добавка	функція	Приклад (мг/таблетка)											
		18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
поліетилен-оксид WSR N-750	полімер, який утворює гель	84	96	108	-	-	-	-	-	-	-	-	-
поліетилен-оксид WSR 205	полімер, який утворює гель	-	-	-	48	60	84	-	-	-	-	-	-
поліетилен-оксид WSR 1105	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	36	48	72	-	-	-
поліетилен-оксид WSR N-12K	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	36	42
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
мікро-кристалічна целюлоза	активатор геле-утворення	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D-маніт	активатор геле-утворення	33,42	21,42	9,42	69,42	57,42	33,42	81,42	69,42	45,42	87,42	81,42	75,42
стеарин-фумарат натрію	змащу-вальний агент	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

Таблиця 27-2

добавка	функція	Приклад (мг/таблетка)									
		30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
поліетиленоксид WSR N-12K	полімер, який утворює гель	54	-	-	-	-	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR N-60K	полімер, який утворює гель	-	18	24	30	36	42	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR 301	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	18	24	-	-
поліетиленоксид WSR коагулянт	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	-	-	18	24
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(вільна форма		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)

Таблиця 27-2

добавка	функція	Приклад (мг/таблетка)									
		30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
піоглітазону)											
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D-маніт	активатор гелеутворення	63,42	99,42	93,42	87,42	81,42	75,42	99,42	93,42	99,42	93,42
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

Таблиця 28

добавка	функція	Приклад (мг/таблетка)	
		40	41
поліетиленоксид WSR 303	полімер, який утворює гель	18	12
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)	(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28
D-маніт-1	активатор гелеутворення	87,42	89,82
D-маніт-2	активатор гелеутворення	12	12
гідроксипропілцелюлоза	зв'язувальна речовина	-	3,6
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120

Приклади 42 – 57

- 5 У фармацевтичній дробарці та у відповідності до рецептур, наведених у Таблицях 29-1, 29-2, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт та поліетиленоксид (Polyox різних класів в'язкості, Dow chemical company) змішували до однорідності, додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували до однорідності, одержуючи гранули для таблетування. Гранули з відміряною масою 120 мг, таблетували за допомогою Autograph (AG-1, Shimadzu Corporation), оснащеної
- 10 пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 20 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 29-1

добавка	функція	Приклад (мг/таблетка)											
		42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
поліетиленоксид WSR N-10	полімер, який утворює гель	-	72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR N-80	полімер, який утворює гель	72	-	72	-	-	-	-	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR N-750	полімер, який утворює гель	-	-	-	42	36	60	24	60	96	60	48	96
поліетиленоксид WSR N12-K	полімер, який утворює	-	-	-	-	-	12	18	18	18	24	48	-

Таблиця 29-1

добавка	функція	Приклад (мг/таблетка)											
		42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
	гель												
поліетиленоксид WSR N60-K	полімер, який утворює гель	-	-	-	12	30	-	-	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR 301	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12
поліетиленоксид WSR коагулянт	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR 303	полімер, який утворює гель	18	24	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D-маніт	активатор гелеутворення	27,4 2	21,4 2	21,4 2	63,4 2	51,4 2	45,4 2	75,4 2	39,4 2	3,42	33,4 2	21,4 2	9,42
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

Таблиця 29-2

добавка	функція	Приклад (мг/таблетка)			
		54	55	56	57
поліетиленоксид WSR N-80	полімер, який утворює гель	-	12	-	-
поліетиленоксид WSR N-750	полімер, який утворює гель	-	-	-	36
поліетиленоксид WSR 205	полімер, який утворює гель	84	-	60	-
поліетиленоксид WSR N60-K	полімер, який утворює гель	-	-	-	18
поліетиленоксид WSR 301	полімер, який утворює гель	12	18	-	-
поліетиленоксид WSR 303	полімер, який утворює гель	-	-	12	-
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)	(1)	(1)	(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28	0,28	0,28
D-маніт	активатор гелеутворення	21,42	87,42	45,42	63,42
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120	120	120

Порівняльні приклади 2 - 14

- 5 У фармацевтичній дробарці та у відповідності до рецептур, наведених у Таблицях 30-1, 30-2, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт та поліетиленоксид (Polyox різних класів в'язкості, Dow chemical company) змішували до однорідності, додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували до однорідності, одержуючи гранули для таблетування. Гранули з відміряною масою 120 мг, таблетували за допомогою Autograph (AG-1, Shimadzu Corporation), оснащеної

пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 20 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

Порівняльні приклади 15 - 16

- 5 У сушарці-грануляторі з псевдозрідженим шаром (MP-01, POWREX), і у відповідності до рецептури, наведеної у Таблиці 31, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт (у Таблиці 31, D-маніт-1) та поліетиленоксид (Polyox різних класів в'язкості, Dow chemical company) змішували до однорідності, і суміш гранулювали під час розпилення водного розчину D-маніту (у Таблиці 31, D-маніт-2), і сушили у грануляторі. Одержані гранули просіювали, використовуючи сито 16M, одержуючи просіяний порошок. До просіяного порошку додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували рукою у 10 л пластиковому мішку, одержуючи гранули для таблетування. Гранули з відміряною масою 120 мг, таблетували за допомогою Autograph (AG-1, Shimadzu Corporation), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 20 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

15

Таблиця 30-1

добавка	функція	Порівняльний приклад (мг/таблетка)							
		2	3	4	5	6	7	8	9
поліетиленоксид WSR N-10	полімер, який утворює гель	84	96	-	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR N-80	полімер, який утворює гель	-	-	72	84	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR N-750	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	60	72	-	-
поліетиленоксид WSR 205	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	108	-
поліетиленоксид WSR 1105	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	-	96
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D-маніт	активатор гелеутворення	33,42	21,42	45,42	33,42	57,42	45,42	9,42	21,42
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120	120	120	120	120	120	120

Таблиця 30-2

добавка	функція	Порівняльний приклад (мг/таблетка)				
		10	11	12	13	14
поліетиленоксид WSR 301	полімер, який утворює гель	6	12	-	-	-
поліетиленоксид WSR коагулянт	полімер, який утворює гель	-	-	6	12	36
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D-маніт	активатор гелеутворення	111,42	105,42	111,42	105,42	81,42
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120	120	120	120

Таблиця 31

добавка	функція	Порівняльний приклад (мг/таблетка)	
		15	16
поліетиленоксид WSR 303	полімер, який утворює гель	6	12
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)	(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28
D-маніт-1	активатор гелеутворення	99,42	93,42
D-маніт-2	активатор гелеутворення	12	12
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120

## 5 Порівняльні приклади 17 - 30

- У фармацевтичній дробарці та у відповідності до рецептур, наведених у Таблицях 32-1, 32-2, гідрохлорид піоглітазону (тонкодисперсний продукт, з середнім розміром частинки приблизно 5 мкм), мікрокристалічну целюлозу, D-маніт та поліетиленоксид (Polyox різних класів в'язкості, Dow chemical company) змішували до однорідності, додавали стеарилфумарат натрію і суміш перемішували до однорідності, одержуючи гранули для таблетування. Гранули з відміряною масою 120 мг, таблетували за допомогою Autograph (AG-1, Shimadzu Corporation), оснащеної пуансоном діаметром 7 мм, одержуючи 20 таблеток з ядром, що містять 1 мг піоглітазону на одну таблетку.

Таблиця 32-1

добавка	функція	Порівняльний приклад (мг/таблетка)							
		17	18	19	20	21	22	23	24
поліетиленоксид WSR N-10	полімер, який утворює гель	84	-	84	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR N-80	полімер, який утворює гель	-	72	-	72	-	-	-	72
поліетиленоксид WSR N-750	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	24	36	24	-
поліетиленоксид WSR 205	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR N12-K	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	6	-
поліетиленоксид WSR N60-K	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR 301	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	-	6	-	-
поліетиленоксид WSR коагулянт	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	6	-	-	36
поліетиленоксид WSR 303	полімер, який утворює гель	6	6	12	12	-	-	-	-
гідрохлорид піоглітазону	активний інгредієнт	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)		(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D-маніт	активатор гелеутворення	27,42	39,42	21,42	33,42	87,42	75,42	87,42	9,42
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120	120	120	120	120	120	120



Таблиця 32-2

добавка	функція	Порівняльний приклад (мг/таблетка)					
		25	26	27	28	29	30
поліетиленоксид WSR N-80	полімер, який утворює гель	-	-	60	-	-	-
поліетиленоксид WSR 205	полімер, який утворює гель	60	36	-	36	36	36
поліетиленоксид WSR N60-K	полімер, який утворює гель	-	-	-	-	48	42
поліетиленоксид WSR 301	полімер, який утворює гель	-	-	12	30	-	-
поліетиленоксид WSR коагулянт	полімер, який утворює гель	-	30	-	-	-	-
поліетиленоксид WSR 303	полімер, який утворює гель	24	-	-	-	-	-
гідрохлорид піоглітазону	активний	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
(вільна форма піоглітазону)	інгредієнт	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
мікрокристалічна целюлоза	активатор гелеутворення	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
D-маніт	активатор гелеутворення	33,42	51,42	45,42	51,42	33,42	39,42
стеарилфумарат натрію	змащувальний агент	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Загальна кількість		120	120	120	120	120	120

## Експериментальний приклад 11

Вимірювали властивість розчинятися таблеток, одержаних у Прикладах 18-57. Одну таблетку поміщали у 900 мл буферу KCl/HCl, pH 2,0, і здійснювали оцінку за допомогою способу з використанням лопатевої бовтничі, (Фармакопея США), при 50 об./хв., 37°C. Після поміщення таблетки, відбирали в часі зразки середовища розчинення, фільтрували через фільтр для неводних середовищ (0,45 мкм), здійснювали кількісну оцінку за допомогою способу високоефективної рідинної колоночної хроматографії (ВЕРХ) за умов, подібних до умов Експериментального прикладу 1, та обчислювали ступінь розчинення. Результати показували у Таблицях 35-1-35-5.

Засновуючись на визначених вище результатах, аналізували співвідношення між "середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду (ПЕО)  $\times 1/10000$ " та "його вмістом (%) у лікарському засобі", та критерій ступеня розчинення піоглітазону "в середньому 25-58 % у 2-годинний момент часу, в середньому 60-100 % у 4-годинний момент часу і в середньому 80-110 % у 6-годинний момент часу" і результати показували на Фігурах 7, 8.

На Фіг. 7, кожен графік ілюструє залежність між "середньомасовою молекулярною масою ПЕО  $\times 1/10000$ " та "середньомасовою молекулярною масою ПЕО  $\times 1/10000 \times$  вміст (%) ПЕО у лікарському засобі" у Прикладах і Порівняльних прикладах, при використанні одного виду ПЕО, де біле коло означає відповідність визначеним вище критеріям, трикутник означає відповідність в основному визначеним вище критеріям, і чорне коло означає невиконання умов відповідності визначеним вище критеріям.

Визначені вище результати свідчать про те, що переважний діапазон співвідношення між "середньомасовою молекулярною масою ПЕО  $\times 1/10000$ " та "вмістом (%) ПЕО у лікарському засобі", який здатний відповідати критеріям, може бути проілюстрований наступною розрахунковою формулою.

Таблиця 33

діапазон	переважно	більш переважно	ще більш переважніше	особливо переважніше
верхня межа	$y=14,5x+5410$	$y=14,5x+4970$	$y=14,5x+4530$	$y=14,5x+4090$
нижня межа	$y=7x+1500$	$y=7x+1545$	$y=7x+1590$	$y=7x+1600$

х: середньомасова молекулярна маса ПЕО х 1/10000

у: середньомасова молекулярна маса ПЕО х 1/10000 × вміст (%) ПЕО у лікарському засобі

На Фіг. 8, кожен графік ілюструє залежність між "середньомасовою молекулярною масою високомолекулярного ПЕО х 1/10000" та "середньомасовою молекулярною масою високомолекулярного ПЕО х 1/10000 × вміст (%) високомолекулярного ПЕО у лікарському засобі" у Прикладах і Порівняльних прикладах, при використанні двох видів ПЕО, що мають різні молекулярні маси, де біле коло означає відповідність визначеним вище критеріям, трикутник означає відповідність в основному визначеним вище критеріям, і чорне коло означає невиконання умов відповідності визначеним вище критеріям. Термін "високомолекулярний ПЕО" стосується використовуваного ПЕО, який має вищу середню молекулярну масу.

Визначені вище результати свідчать про те, що переважний діапазон співвідношення між "середньомасовою молекулярною масою високомолекулярного ПЕО х 1/10000" та "вмістом (%) високомолекулярного ПЕО у лікарському засобі", який здатний відповідати критеріям, може бути проілюстрований наступною розрахунковою формулою.

Таблиця 34

діапазон	переважно	більш переважно	ще більш переважніше	особливо переважно
верхня межа	$y=17x+7700$	$y=17x+6400$	$y=17x+5100$	$y=17x+3500$
нижня межа	$y=14x-300$	$y=14x-100$	$y=14x+90$	$y=14x+270$

х: середньомасова молекулярна маса високомолекулярного ПЕО х 1/10000

у: середньомасова молекулярна маса високомолекулярного ПЕО х 1/10000 × вміст (%) високомолекулярного ПЕО у лікарському засобі,

Експериментальний приклад 12

Вимірювали властивість розчинятися таблеток, одержаних у Порівняльних прикладах 2-30. Одну таблетку поміщали у 900 мл 0,3 М КСІ буферу, (рН 2,0), і здійснювали оцінку за допомогою способу з використанням лопатевої бовтничі (Фармакопея США), при 50 об./хв., 37°C. Після поміщення таблетки, відбирали в часі зразки середовища розчинення, фільтрували через фільтр для неводних середовищ (0,45 мкм), здійснювали кількісну оцінку за допомогою способу високоефективної рідинної колоночної хроматографії (ВЕРХ) за умов, подібних до умов Експериментального прикладу 1, та обчислювали ступінь розчинення. Результати показані у Таблицях 36-1-36-5.

Таблиця 35-1

Час (хв.)	Приклад												діапазон розчинення
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
120	57	43	33	51	48	35	56	47	34	54	42	38	25-58 %
240	93	90	72	94	86	73	96	87	69	97	86	77	60-100 %
360	99	101	100	100	99	98	99	100	94	100	101	99	80-110 %

Таблиця 35-2

Час (хв.)	Приклад										діапазон розчинення
	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
120	34	54	41	34	30	31	43	37	49	35	25-58 %
240	67	96	84	71	63	60	72	60	82	63	60-100 %
360	93	101	99	96	89	87	92	81	100	88	80-110 %

Таблиця 35-3

Час (хв.)	Приклад		діапазон розчинення
	40	41	
120	43	51	25-58 %
240	63	76	60-100 %
360	84	90	80-110 %

Таблиця 35-4

Час (хв.)	Приклад												діапазон розчинення
	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	
120	51	45	34	56	33	44	53	51	32	37	29	33	25-58 %
240	94	81	69	97	68	87	98	91	70	75	62	70	60-100 %
360	100	99	96	102	96	99	100	101	95	100	89	97	80-110 %

Таблиця 35-5

Час (хв.)	Приклад				діапазон розчинення
	54	55	56	57	
120	35	31	30	43	25-58 %
240	71	62	61	85	60-100 %
360	95	88	88	99	80-110 %

Таблиця 36-1

Час (хв.)	Порівняльний приклад								діапазон розчинення
	2	3	4	5	6	7	8	9	
120	100	101	100	100	70	61	25	25	25-58 %
240	99	99	99	99	99	99	55	51	60-100 %
360	97	97	98	95	99	100	84	79	80-110 %

Таблиця 36-2

Час (хв.)	Порівняльний приклад					діапазон розчинення
	10	11	12	13	14	
120	100	92	99	81	29	25-58 %
240	100	100	99	99	51	60-100 %
360	99	100	99	100	71	80-110 %

Таблиця 36-3

Час (хв.)	Порівняльний приклад		діапазон розчинення
	15	16	
120	100	66	25-58 %
240	99	89	60-100 %
360	99	96	80-110 %

5

Таблиця 36-4

Час (хв.)	Порівняльний приклад								діапазон розчинення
	17	18	19	20	21	22	23	24	
120	102	99	99	82	90	71	97	28	25-58 %
240	103	98	100	100	100	100	101	56	60-100 %
360	102	97	100	98	99	100	100	82	80-110 %

Таблиця 36-5

Час (хв.)	Порівняльний приклад						діапазон розчинення
	25	26	27	28	29	30	
120	25	24	95	24	22	25	25-58 %
240	45	47	101	45	45	48	60-100 %
360	67	68	101	66	67	70	80-110 %

**ПРОМИСЛОВА ПРИДАТНІСТЬ**

Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, що містить піоглітазон або його сіль, згідно з представленим винаходом, має наступні характеристики і є придатним для використання у

10

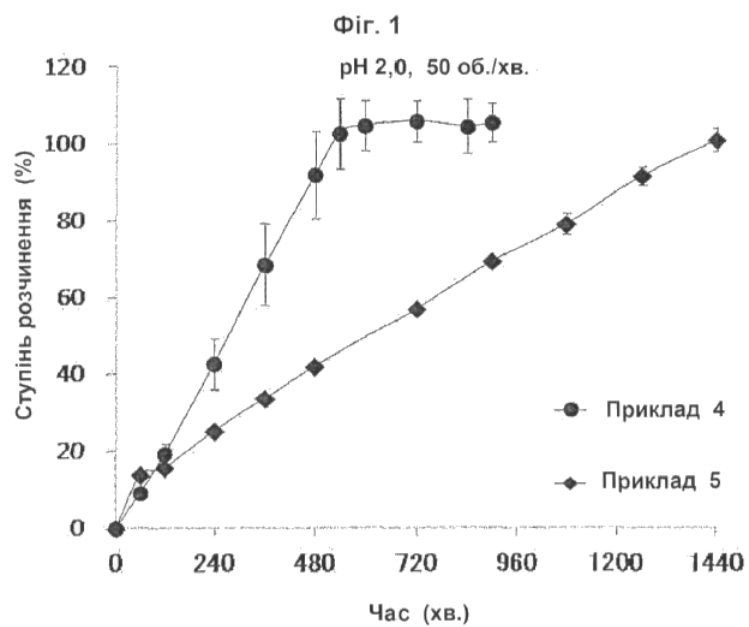
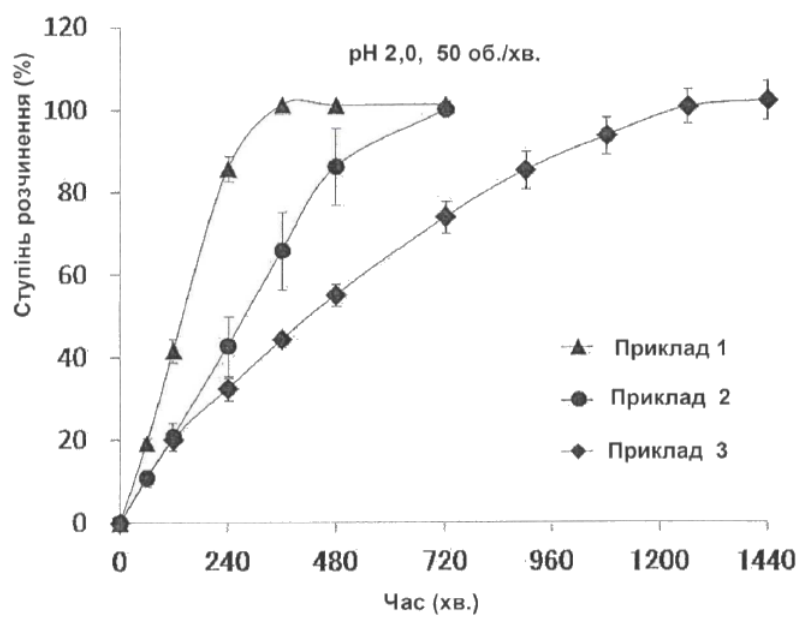
фармацевтичній галузі. (1) Може бути забезпечене уповільнене вивільнення медикамента; навіть при низькій дозі, може бути забезпечена стабільна ефективність, оскільки медикамент вивільнюється в уповільнений спосіб. (2) Максимальна концентрація активної речовини ( $C_{max}$ ) може бути контрольованою (наприклад, вона може бути зменшена до рівня нижчого, ніж у випадку лікарського засобу з негайним вивільненням). (3) Вагається, що може бути забезпечена площа, обмежена кривою, що виражає залежність концентрації активної речовини в плазмі крові від часу (AUC), що еквівалентна площі для лікарського засобу з негайним вивільненням. (4) Вагається, що лікарський засіб здатний забезпечити стійкість до фізичної стимуляції при прийомі їжі (нечутливість до стимуляції при прийомі їжі).

Дана заявка заснована на патентній заявці № 2011-232302, поданій в Японії, вміст якої включений у цей документ у всій його повноті.

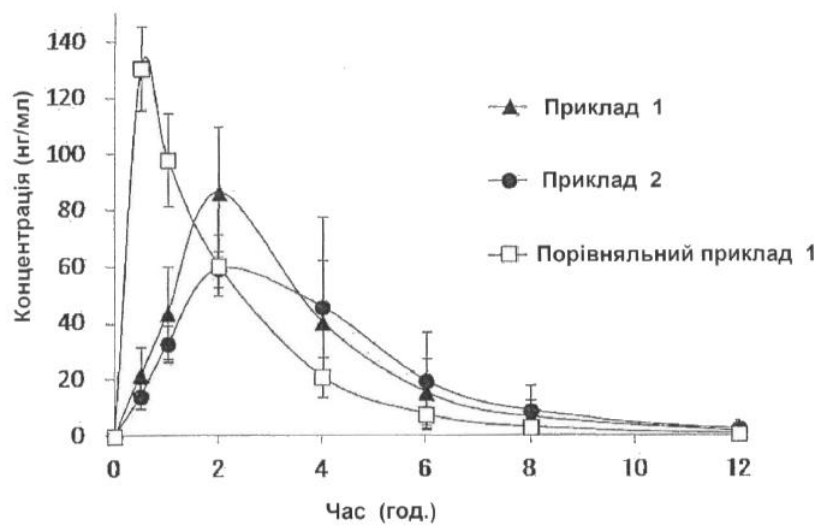
#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням, який містить піоглітазон або його сіль, поліетиленоксид та активатор гелеутворення.
2. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за п. 1, в якому поліетиленоксид
  - 1) міститься таким чином, що продукт середньомасової молекулярної маси  $x \cdot 1/10000$  і вмістом (%) поліетиленоксиду у лікарському засобі складає від  $(7 \times M + 1500)$  до  $(14,5 \times M + 5410)$ , де  $M$  означає значення, розраховане за середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду  $x \cdot 1/10000$ , коли використовують один вид поліетиленоксиду; або
  - 2) міститься таким чином, що продукт середньомасової молекулярної маси  $x \cdot 1/10000$  і вмістом (%) поліетиленоксиду, що має найвищу середню молекулярну масу у лікарському засобі, складає від  $(14 \times M - 300)$  до  $(17 \times M + 7700)$ , де  $M$  означає значення, розраховане середньомасовою молекулярною масою поліетиленоксиду, що має найвищу середню молекулярну масу поміж використовуваних поліетиленоксидів  $x \cdot 1/10000$ , коли використовують два або декілька видів поліетиленоксидів, які мають різні середні молекулярні маси.
3. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за п. 1, в якому поліетиленоксид має середньомасову молекулярну масу не менше ніж 1000000 і менше ніж 4000000, і міститься у співвідношенні 50-80 мас. % від загальної маси лікарського засобу.
4. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за п. 1, в якому поліетиленоксид має середньомасову молекулярну масу не менше ніж 4000000 і не більше ніж 10000000, і міститься у співвідношенні 5-70 мас. % від загальної маси лікарського засобу.
5. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за будь-яким з пп. 1-4, в якому активатор гелеутворення є водорозчинною гідрофільною основою або водонерозчинною гідрофільною основою.
6. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за п. 5, в якому водорозчинна гідрофільна основа є одного виду або комбінацією двох або декількох видів, вибраних з лактози, глюкози, маніту і трехалози, і водонерозчинна гідрофільна основа є одного виду або комбінацією двох або декількох видів, вибраних з крохмалю, частково прежелатинізованого крохмалю, кросповідону, кристалічної целюлози, кармелози кальцію та кармелози.
7. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за п. 1 або 2, який проявляє ступінь розчинення піоглітазону в середньому 25-58 % у 2-годинний момент часу і в середньому 60-100 % у 4-годинний момент часу, у тесті на розчинність відповідно до способу з використанням лопатевої бовтничі (Фармакопея США) при 50 об./хв. і з використанням KCl/HCl буферу, pH 2,0 при 37 °C як розчину для тесту.
8. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за будь-яким з пп. 1-7, який містить 0,1-8 мг піоглітазону; або сіль піоглітазону у кількості, що відповідає 0,1-8 мг у перерахунку на піоглітазон.
9. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за п. 8, який містить 0,1, 0,3, 0,5, 0,8, 2,8 або 5,2 мг піоглітазону або сіль піоглітазону у кількості, що відповідає 0,1, 0,3, 0,5, 0,8, 2,8 або 5,2 мг у перерахунку на піоглітазон.
10. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за будь-яким з пп. 1-9, який є таблеткою.
11. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за п. 10, маса таблетки якого складає 60-600 мг.
12. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за будь-яким з пп. 1-11, в якому піоглітазон або його сіль є гідрохлоридом піоглітазону.
13. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за будь-яким з пп. 1-12, в якому піоглітазон або його сіль має середній розмір частинки 1-25 мкм.

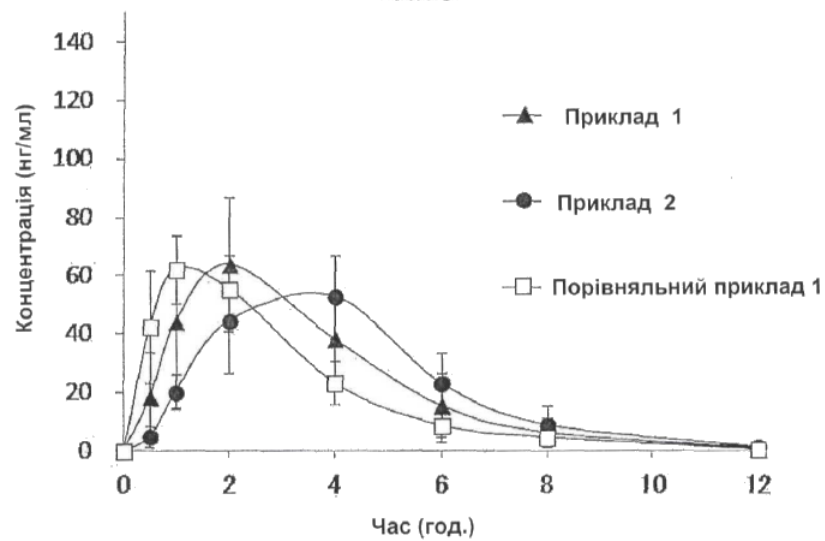
14. Спосіб одержання лікарського засобу з уповільненим вивільненням, який включає стадію гранулювання суміші, що містить піоглітазон або його сіль, активатор гелеутворення та полімер, який утворює гель, під час розпилення водного розчину або дисперсії, що містить активатор гелеутворення, та формування пресуванням одержаних гранул;
- 5 стадію гранулювання суміші, що містить активатор гелеутворення та полімер, який утворює гель, під час розпилення водного розчину або дисперсії, що містить активатор гелеутворення, змішування одержаних гранул з піоглітазоном або його сіллю, та формування пресуванням одержаної суміші; або
- 10 стадію формування пресуванням суміші, що містить піоглітазон або його сіль, активатор гелеутворення та полімер, який утворює гель.
15. Лікарський засіб з уповільненим вивільненням за будь-яким з пп. 1-13, який є придатним для застосування для профілактики та/або затримки початку або пригнічення прогресування хвороби Альцгеймера.
16. Спосіб запобігання та/або затримки початку або пригнічення прогресування хвороби Альцгеймера, за яким суб'єктові, який цього потребує, вводять лікарський засіб з уповільненим вивільненням відповідно до будь-якого з пунктів 1-15.
- 15



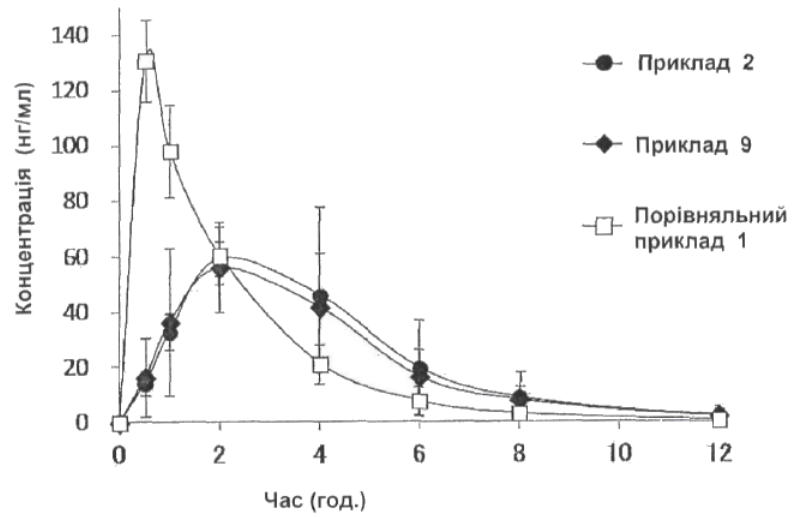
Фіг. 2



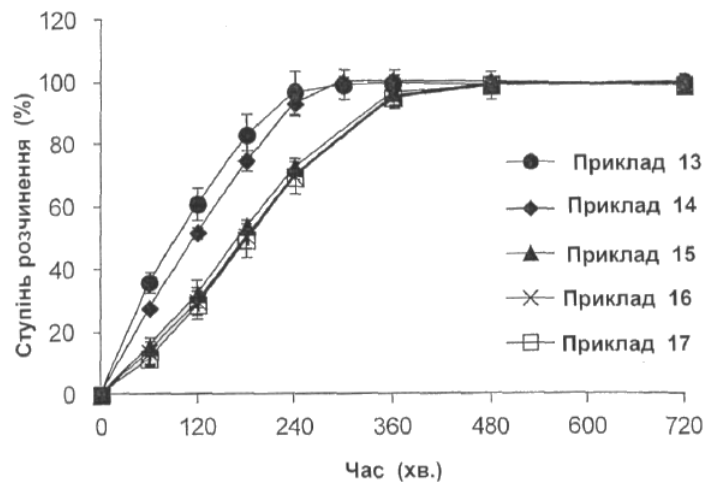
Фіг. 3



Фіг. 4

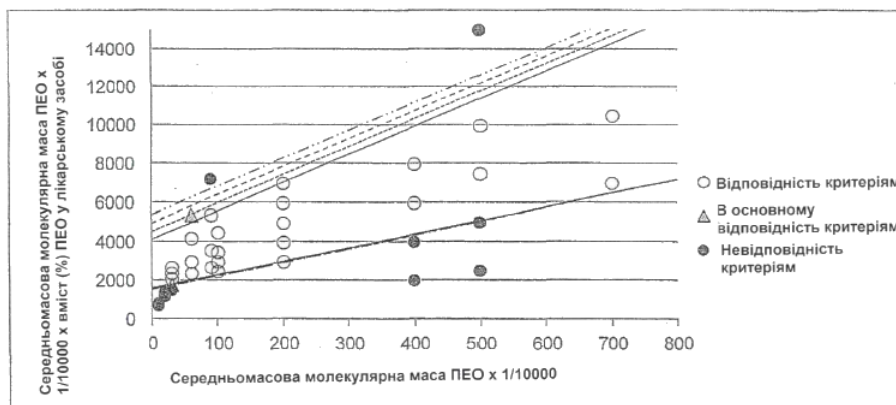


Фіг. 5

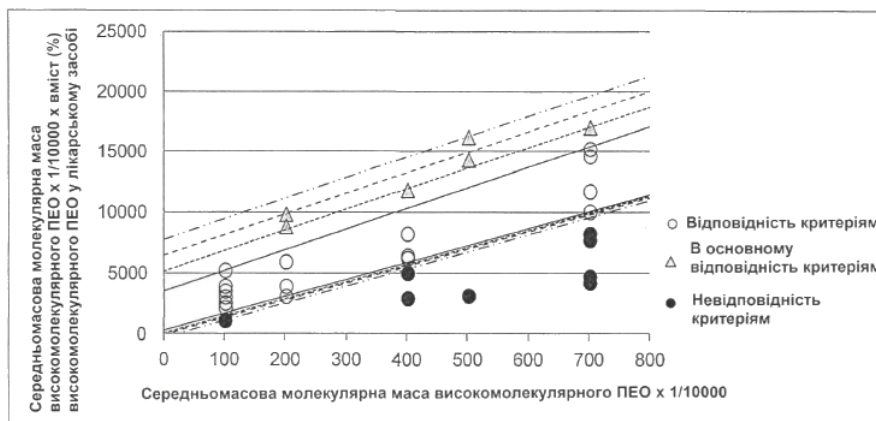


Фіг. 6





Фіг. 7



Фіг. 8

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601