



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91729 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/20

A61K 31/366

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/64

A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА ФОРМА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

1

2

(21) а200808310

(22) 21.12.2006

(24) 25.08.2010

(86) РСТ/JP2006/326169, 21.12.2006

(31) 2005-370375

(32) 22.12.2005

(33) JP

(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.

(72) КІЙОШИМА КЕНІЧІРО, JP, НАКАМУРА КЕН-ДЖАЙ, JP, КАВАНО ТЕЦУЯ, JP, МІСАКІ МАСА-ФУМІ, JP

(73) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІ-ТЕД, JP

(56) EP 1329217 A1, 23.07.2003

WO 2005/041962 A, 12.05.2005

WO 2005/102290 A, 03.11.2005

WO 00/28989 A, 25.05.2000

WO 2004/091587 A, 28.10.2004

WO 00/06126 A, 10.02.2000

(57) 1. Тверда форма лікарського препарату, що містить частину (1) і частину (2):

(1) частина містить частинки з покриттям, в яких на частинки, що містять піоглітазон або його сіль, нанесено лактозу; і

(2) частина містить глімепірид.

2. Тверда форма лікарського препарату за п. 1, яка є таблеткою.

3. Тверда форма лікарського препарату за п. 1, яка є багатошаровою таблеткою.

4. Тверда форма лікарського препарату за п. 1, в якій частина (2) є частиною, що містить глімепірид і поверхнево-активну речовину.

5. Тверда форма лікарського препарату за п. 4, в якій поверхнево-активною речовиною є Полісорбат 80.

6. Тверда форма лікарського препарату за п. 1, в якій кількість лактози або цукрового спирту, нанесених на частинку, що містить піоглітазон або його сіль, складає від 5 до 50 масових частин, виходячи з 100 масових частин частинки.

7. Тверда форма лікарського препарату за п. 1, в якій багатошарову таблетку одержують шляхом

таблетування частини (1) і частини (2) у ламінованій формі.

8. Тверда форма лікарського препарату за п. 7, в якій тиск при таблетуванні частини (1) або частини (2), яку таблетують першою, складає 60 % або менше від тиску при таблетуванні частини (2) або частини (1), яку таблетують наступною.

9. Тверда форма лікарського препарату за п. 1, в якій "частинки з покриттям, що містять піоглітазон або його сіль, на які нанесено лактозу", являють собою гранульований матеріал, одержаний шляхом гранулювання піоглітазону або його солі, екціпієнта і дезінтегранта з дисперсією зв'язувального агента і лактози або цукрового спирту в розчиннику.

10. Тверда форма лікарського препарату за п. 1, в якій "частинки з покриттям, що містять піоглітазон або його сіль, на які нанесено лактозу", являють собою гранульований матеріал, одержаний шляхом гранулювання піоглітазону або його солі, екціпієнта і дезінтегранта послідовно з дисперсією зв'язувального агента в розчиннику, і дисперсією зв'язувального агента і лактози або цукрового спирту в розчиннику.

11. Тверда форма лікарського препарату за п. 1, в якій частина (2) є композицією, що містить гранульований матеріал, одержаний гранулюванням екціпієнта з дисперсією глімепіриду, поверхнево-активної речовини, забарвлюючого агента і зв'язувального агента в розчиннику, згадана композиція також містить екціпієнт, дезінтегратор і змащувальний агент.

12. Тверда форма лікарського препарату за п. 11, в якій екціпієнтом є лактоза або кристалічна целюлоза.

13. Тверда форма лікарського препарату за п. 11, в якій поверхнево-активною речовиною є Полісорбат 80.

14. Тверда форма лікарського препарату за п. 11, в якій зв'язувальним агентом є гідроксипропілцелюлоза.

15. Тверда форма лікарського препарату за п. 11, в якій розчинником є вода.

(13) C2

(11) 91729

(19) UA

Представлений винахід стосується твердої форми лікарського препарату, що містить сенсibilізатор інсуліну і активний компонент, відмінний від інсулінового сенсibilізатора, який є придатним для використання як засіб для лікування діабету або подібних захворювань.

Були описані наступні лікарські препарати, що містять сенсibilізатор інсуліну такі як тіазолідиндіони і активний компонент, інший ніж сенсibilізатор інсуліну:

1) тверда форма лікарського препарату, яка складається з сенсibilізатору інсуліну, засобу, що стимулює секрецію інсуліну, і поверхнево-активної речовини (дивіться WO 2005/041962);

2) стандартна доза фармацевтичної композиції для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету, що містить комбінацію глімепіриду і тіазолідиндіонового сенсibilізатору інсуліну, і забезпечує одночасне вивільнення кожного лікарського препарату при швидкостях, подібних до тих, що спостерігаються при окремому введенні дозованих форм глімепіриду швидкого вивільнення і тіазолідиндіону (дивіться США 2004/0147564);

3) фармацевтична композиція, яка складається з сенсibilізатору інсуліну, іншого антидіабетичного агента і фармацевтично прийнятного носія, де композиція складена таким чином, щоб забезпечити модифіковане вивільнення щонайменше інсулінового сенсibilізатора та іншого антидіабетичного агента (дивіться WO 00/28989);

4) тверда форма лікарського препарату, яка складається з частинок, що містять сенсibilізатор інсуліну і частинок, що містять інгібітор HMG-CoA редуктази (дивіться WO 2004/108161);

5) тверда форма лікарського препарату, яка складається з (1) шару, що містить сенсibilізатор інсуліну, і (2) шару, що містить (a) активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну, (b) кристалічну целюлозу, що має середній діаметр частинки від 5 до 25мкм, (c) кристалічну целюлозу, що має середній діаметр частинки від 30 до 100мкм і (d) полівінілпіролідон K-90 (дивіться WO 2005/099760);

6) фармацевтична композиція, яка складається з агента, що підвищує чутливість до інсуліну в комбінації з одним або більше іншими антидіабетичними агентами, функціональний механізм яких є відмінним від функціонального механізму агента, що підвищує чутливість до інсуліну (дивіться EP 749751);

7) фармацевтична композиція, яка складається з сенсibilізатору інсуліну, засобу, що стимулює секрецію інсуліну, і фармацевтично прийнятного носія (дивіться WO 98/57649);

8) фармацевтична композиція, яка складається з сенсibilізатору інсуліну, субмаксимальної кількості засобу, що стимулює секрецію інсуліну, і фармацевтично прийнятного носія (дивіться WO 99/03476);

9) композиція, яка складається з сульфонілсечовини і глітазону як антидіабетичних агентів в

кількостях, що проявляють синергічну дію (дивіться WO 98/36755);

10) спосіб одержання лікарського препарату з покриттям, що включає нанесення покриття водною дисперсією піоглітазону гідрохлориду в органічному розчиннику, що містить базове покриття, розчинне в органічному розчиннику (дивіться WO 2004/006921);

11) спосіб одержання препарату з покриттям, що включає нанесення покриття водною дисперсією піоглітазону гідрохлориду, що містить базове покриття, що має низьку в'язкість (дивіться WO 2004/067001); і

12) тверда форма лікарського препарату, що має твердість від 100 до 400 Н і, що має фазу, в якій сенсibilізатор інсуліну і активний компонент, який є іншим ніж сенсibilізатор інсуліну, є однорідно диспергованими (дивіться WO 2004/030700).

Розкриття Винаходу

У твердій формі лікарського препарату, що містить сенсibilізатор інсуліну та активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну, перевага полягає в тому, що ці ефективні компоненти проявляють профіль розчинення подібний до двох видів твердих форм лікарських препаратів, які окремо містять ці ефективні компоненти.

Винахідники даного винаходу вивчили здатність до розчинення обох компонентів з твердої форми лікарського препарату, що містить сенсibilізатор інсуліну і активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну, і вперше виявили, що існує проблема що на швидкість розчинення сенсibilізатора інсуліну з твердої форми лікарського препарату впливає активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну, і вона є повільнішою, в порівнянні з швидкістю розчинення сенсibilізатора інсуліну з "твердої форми лікарського препарату, що містить тільки сенсibilізатор інсуліну, як активний компонент".

Для вирішення вищезазначеної проблеми, винахідники даного винаходу інтенсивно й вивчали і в результаті виявили, що в твердій формі лікарського препарату, що містить "(1) частину, що містить частинки з покриттям, в яких на частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну нанесено лактозу або цукровий спирт" і "(2) частину, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну", профіль розчинення сенсibilізатора інсуліну є подібним до профілю розчинення сенсibilізатора інсуліну з "твердої форми лікарського препарату, що містить тільки сенсibilізатор інсуліну, як активний компонент".

Тобто, представлений винахід забезпечує:

1) Тверду форму лікарського препарату, що складається з наступних частини (1) і частини (2):

(1) частини, що містить частинки з покриттям, в яких на частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу або цукровий спирт; і

(2) частини, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну;

2) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), в якій сенсibilізатором інсуліну є піоглітазон або його сіль;

3) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), в якій активним компонентом є агент, що стимулює секретування інсуліну;

4) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 3), в якій агентом, що стимулює секретування інсуліну є сульфонілсечовина;

5) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 4), в якій сульфонілсечовиною є глімепірид;

6) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), яка представляє собою таблетку;

7) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 6), яка представляє багат шарову таблетку;

8) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), в якій частина (1) представляє собою частину, що містить частинки з покриттям, в яких на частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу;

9) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), в якій частина (2) представляє собою частину, що містить агент, що стимулює секретування інсуліну і поверхнево-активну речовину;

10) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 9), в якій поверхнево-активною речовиною є Полісорбат 80;

11) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), в якій кількість лактози або цукрового спирту, що нанесена на частинку, що містить сенсibilізатор інсуліну, складає від 5 до 50 масових частин, на основі 100 масових частин частинки;

12) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), в якій багат шарову таблетку одержували шляхом таблетування частини (1) і частини (2) у ламінованій формі;

13) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 12), в якій тиск при таблетуванні частини (1) або частини (2), що таблетують першою, складає 60% або менше від тиску при таблетуванні частини (2) або частини (1), що таблетують наступною;

14) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), в якій "частинки з покриттям, в яких на частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу або цукровий спирт" представляють собою гранульований матеріал, одержаний шляхом гранулювання сенсibilізатора інсуліну, екціпієнта і дезінтегратора з дисперсією зв'язувальної речовини і лактози або цукровим спиртом у розчиннику;

15) Тверду форму лікарського препарату відповідно до зазначеного вище у 1), в якій "частинки з покриттям, в яких на частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу або цукровий спирт" представляють собою гранульований матеріал, одержаний шляхом гранулювання сенсibilізатора інсуліну, екціпієнта і дезінтегратора послідовно з дисперсією зв'язувальної речовини в

розчиннику і, дисперсією зв'язувальної речовини і лактози або цукрового спирту в розчиннику; і

16) Частинка з покриттям, в якій на частинку, що містить сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу або цукровий спирт.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу є придатною для використання як діабетичний лікувальний агент або подібний і проявляє профіль розчинення (переважно профіль розчинення в живому організмі), подібний до двох видів твердих форм лікарських препаратів, що окремо містять сенсibilізатор інсуліну і активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну.

Зокрема, тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу проявляє профіль розчинення (переважно профіль розчинення в живому організмі) сенсibilізатора інсуліну, подібний до профілю розчинення сенсibilізатора інсуліну з "твердої форми лікарського препарату, що містить тільки сенсibilізатор інсуліну, як активний компонент". Особливо, тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу має відмінну здатність до розчинення сенсibilізатора інсуліну, а саме розчинення сенсibilізатора інсуліну з твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу відбувається з такою ж швидкістю як розчинення сенсibilізатора інсуліну з "твердої форми лікарського препарату, що містить тільки сенсibilізатор інсуліну, як активний компонент", як описано нижче у Випробувальних Прикладах. Більш особливо, тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу має відмінну швидкість розчинення сенсibilізатора інсуліну (переважно, піоглітазону гідрохлориду), яка складає 80% або більше за 15 хвилин від початку дослідження розчинення, коли розчинення сенсibilізатора інсуліну (переважно, піоглітазону гідрохлориду) з твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу тестували за допомогою методу з мішалкою (75об./хв.), використовуючи як буферний розчин 900мл 0,3М хлорводневої кислоти/хлориду калію (37°C, pH2,0), як описано нижче у Випробувальних Прикладах.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу також має відмінну стабільність при зберіганні і тому, погіршення в якості твердої форми лікарського препарату з часом (наприклад, зміна з часом кольору і профілю розчинення) не спостерігається.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу також має відмінну продуктивність, наприклад, він одержується без прилипання до пуансону і матриці і завдяки цьому тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу є придатною для виробництва у промислових масштабах.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу серед інших лікарських форм (наприклад, серед різноманітних таблеток) також проявляє відмінну властивість, яка полягає в тому, що зміна в профілі розчинення сенсibilізатора інсуліну та/або активного компо-

нента, відмінного від сенсibilізатора інсуліну, є незначною.

Спосіб реалізації винаходу

Сенсibilізатор інсуліну, використовуваний в представленому винаході, може бути будь-яким лікарським засобом, який відновлює до первинного стану ослаблене функціонування рецептора інсуліну і таким чином покращує резистентність до інсуліну. Специфічні приклади сенсibilізатора інсуліну включають піоглітазон, розиглітазон, регліксан, нетоглітазон, балаглітазон, едаглітазон, 5-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-[4-(трифторметил)бензил]бензамід (KRP-297), ривоглітазон, FK-614, сполуку, описану у WO 99/58510 (наприклад, (E)-4-[4-(5-метил-2-феніл-4-оксазолілметокси)бензилоксіміно]-4-фенілмасляну кислоту), тезаглітазар, рагаглітазар, мураглітазар, метаглідазен, наведглітазар, MX-6054, LY-510929, T-131, THR-0921 і т.п.

У цьому документі, сенсibilізатор інсуліну може бути у формі солі і приклади такої солі включають фармакологічно прийнятну сіль таку як солі з неорганічними основами, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, солі з основними або кислотними амінокислотами і їм подібні.

Переважають приклади солей з неорганічними основами включають солі з лужними металами такими як натрій, калій і т.д. лужноземельними металами такими як кальцій, магній, і т.д.; алюмінієм, амонієм, і їм подібні.

Переважають приклади солей з органічними основами включають солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, дициклогексиламіном, N,N-добензилетилендіаміном і т.п.

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

Переважають приклади солей з органічними кислотами включають солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фумаровою кислотою, щавелевою кислотою, винною кислотою, малеїноювою кислотою, лимонною кислотою, бурштиноювою кислотою, яблучною кислотою, метансульфоноювою кислотою, бензолсульфоноювою кислотою, п-толуолсульфоноювою кислотою і т.п.

Переважають приклади солей з основними амінокислотами включають солі з аргініном, лізином, орнітином і т.п., і переважать приклади солей з кислотними амінокислотами включають солі з аспарагіноювою кислотою, глутаміноювою кислотою і т.п.

Крім того, сенсibilізатор інсуліну може бути будь-яким з ангідридів і гідратів.

Сенсibilізатором інсуліну є переважно піоглітазон або його сіль (переважно гідрохлорид) або розиглітазон або його сіль (переважно малеат), більш переважно піоглітазон або його сіль, і ще більш переважно піоглітазону гідрохлорид.

У представленому винаході, сенсibilізатор інсуліну, може використовуватися в комбінації з двома або більше його різновидами у відповідному співвідношенні.

Вміст сенсibilізатора інсуліну в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу складає, наприклад, від 0,01 до 98 масових частин, переважно від 1 до 90 масових частин, на основі 100 масових частин твердої форми лікарського препарату відповідно до даного винаходу.

Зокрема, коли сенсibilізатором інсуліну є піоглітазону гідрохлорид, вміст піоглітазону гідрохлориду в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу складає переважно від 0,01 до 70 масових частин, і переважно від 2 до 60 масових частин, на основі 100 масових частин твердої форми лікарського препарату відповідно до даного винаходу.

Приклади активного компонента, відмінного від сенсibilізатора інсуліну, використовуваного у представленому винаході, включають препарат для лікування діабету, препарат для лікування діабетичних ускладнень, препарат для лікування гіперліпемії, антигіпертензивний препарат, препарат для лікування ожиріння, діуретик, антитромбінний препарат і т.п.

Ці активні компоненти можуть бути низькомолекулярною сполукою або високомолекулярним білком, поліпептидом або антитілом, або вакциною, або їм подібними. Альтернативно, активний компонент може використовуватися в комбінації з двома або більше його видами у відповідному співвідношенні.

У даному документі приклади лікарського засобу для лікування діабету включають препарати інсуліну (наприклад, препарати тваринного інсуліну екстраговані з підшлункової залози великої рогатої худоби і свиней, препарати інсуліну людини, синтезовані методом генної інженерії, з використанням *Escherichia coli* або дріжджів, цинкінсулін, протамінцинкінсулін, фрагменти або похідні інсуліну (наприклад, INS-1), інгібітори α -глюкозидази (наприклад, воглібоз, акарбоза, міглітол, еміглітат), бігуанци (наприклад, метформін, буформін або їх солі (наприклад, гідрохлорид, фумарат, сукцинат)), агенти що стимулюють секретування інсуліну [сульфонілсечовини (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамид, гліклопірамід, глімепірид, гліпизид, глібузол), сульфонілсечовинні агенти, що стимулюють секретування інсуліну, (наприклад, репаглінід, натеглід, мітіглінід або його гідрат кальцієвої солі), агоністи GLP-1 рецептора (наприклад, GLP-1, GLP-1MR агент, NN-2211, ексендин-4) BIM-51077, Aib (8, 35) hGLP-1 (7, 37) NH₂, CJC-1131], інгібітори дипептидилпептидази IV (наприклад, відагліптин, саксагліптин, NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DPP-728, P32/98, P93/01, TS-021, сітагліптин (MK-431), T-6666), β 3 агоністи (наприклад, AJ-9677), агоністи аміліну (наприклад, прамлінтид), інгібітори фосфотирозинфосфатази (наприклад, ванадат натрію), інгібітори глюконеогенезу (наприклад, інгібітор глікогенфосфорилази, інгібітор глюкоза-6-фосфатази, антагоніст глюкагону), інгібітори SGLT (співтранспортер натрій-глюкоза) (наприклад, T-1095), інгібітори 11 β -гідроксистероїддегідрогенази (наприклад, BVT-3498), адипонектин або його агоністи, IKK інгібітори (наприклад, AS-2868) агенти для покращення

резистентності до лептину, агоністи рецепторів соматостатину (наприклад, сполуки описані в WO 01/25228, WO 03/42204, WO 98/44921, WO 98/45285, WO 99/22735), активатори гліюкінази (наприклад, Ro-28-1675), GPR40 агоністи, GIP (Глюкоза-залежний інсулінотропний пептид) і їм подібні.

Прикладами терапевтичних агентів для лікування діабетичних ускладнень є інгібітори альдозоредуктази (наприклад, толрестат, епалрестат, зенарестат, зополрестат, міналрестат, фідарестат, СТ-112, ранірестат (AS-3201)), нейротрофічні фактори (наприклад, NGF, NT-3, BDNF), промотори продукування/секретування нейротрофічного фактора [наприклад, промотори продукування/секретування нейротрофіну описані в WO 01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імщазоліл)-5-[3-(2-метилфенокси)пропіл]оксазол)], PKC інгібітори (наприклад, рибоксисаурин мезилат), AGE інгібітори (наприклад, ALT946, пімагедин, піратоксатин, N-фенацилтіазолію бромід (ALT766), EXO-226, ALT-711, піридорин, піридоксамін), поглиначі реактивного кисню (наприклад, тіоктієва кислота), церебральні вазодилатори (наприклад, тіаприд, мексилетин), агоністи рецептора соматостатину (наприклад, BIM23190) і інгібітори апоптозу сигнарегулюючої кінази-1 (ASK-1).

Приклади лікарських препаратів для лікування гіперліпемії включають інгібітори HMG-CoA редуктази (наприклад, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, ліпантил, церівастатин, ітавастатин, розувастатин або їх солі (наприклад, натрієві солі, кальцієві солі)), фібрати (наприклад, бензафібрат, беклобрат, бініфібрат, ципрофібрат, клінофібрат, клофібрат, клофібронова кислота, етофібрат, фенофібрат, гемфіброзил, нікофібрат, піріфібрат, роніфібрат, симфібрат, теофібрат і їм подібні), інгібітори скваленсинтази (наприклад, сполуки, описані в WO 97/10224, наприклад, 1-[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропіл)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагідро-4,1-бензоксазепін-3-іл]ацетил]піперидин-4-оцтова кислота), ACAT інгібітори (наприклад, авасиміб, ефлуциміб), аніонобмінні смоли (наприклад, холестерамін), пробукол, препарати ніотинової кислоти (наприклад, нікомол, ніцеритрол), етілікозапентат, рослинні стероли (наприклад, соєвий стерол, γ -оризанол).

Приклади антигіпертензивних лікарських препаратів включають інгібітори анпотензинперетворюючого фермента (наприклад, каптоприл, еналаприл, делаприл), антагоністи рецептора анпотензина II (наприклад, лозартан, епрозартан, валсартан, телмісартан, ірбесартан, тасосартан, олмесартан медоксоміл, 1-[[2'-(2,5-дигідро-5-оксо-4Н-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил]-2-етокси-1Н-бензімідазол-7-карбонова кислота), антагоністи кальцію (наприклад, манідипін, ніфедипін, нікардипін, амлодипін, ефонідипін), активатори калієвих каналів (наприклад, левкромакалім, L-27152, AL 0671, NIP-121) клонідин і їм подібні.

Приклади лікарських препаратів для лікування ожиріння включають лікарські препарати для лікування ожиріння, що діють на центральну нервову систему (наприклад, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сибутрамін, амфепрамон, дек-

самфетамін, мазіндол, фенілпропаноламін, клобензорекс, антагоністи рецептора MCH (наприклад, SB-568849, SNAP-7941, сполуки описані в WO 01/82925 і WO 01/87834), антагоністи нейропептиду Y (наприклад, CP-422935), антагоністи канабіноїдного рецептора (наприклад, SR-141716, SR-147778), антагоністи греліну, інгібітори 11 β -гидроксистероїддегідрогенази (наприклад, BVT-3498)), інгібітори панкреатичної ліпази (наприклад, орлістат, ATL-962), β_3 агоністи (наприклад, AJ-9677), пептидні анорексанти (наприклад, лептин, CNTF (цільарні нейротрофічні фактори)), агоністи холецистокініну (наприклад, лінтітрипт, FPL-15849), лікарські препарати, що знижують апетит та надмірне споживання поживних речовин (наприклад, P-57), GPR40 антагоністи і їм подібні.

Приклади діуретиків включають похідні ксантину (наприклад, саліцилат натрію і теобромін, саліцилат кальцію і теобромін), лікарські препарати тіазиду (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутіазид, полтазид, метиклотіазид), препарати анти-альдостерону (наприклад, спіронолактон, тріамтерен), інгібітор карбонатадегідратази (наприклад, ацетазоламід), препарати хлорбензолсульфонамідів (наприклад, хлорталідон мефрузид, індапамід), азосемід, ізосорбід, етакринова кислота, піретанід, буметанід, фуросемід і їм подібні.

Приклади антитромбічних лікарських засобів включають гепарин (наприклад, натрій гепарин, кальцій гепарин, натрій дальтепарин), варфарин (наприклад, калій варфарин), анти-тромбінові лікарські засоби (наприклад, арагатробан), тромболітичні агенти (наприклад, урокіназа, тізокіназа, альтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памітеплаза), інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, гідрохлорид тіклопідину), цилостазол, етил ікосапентат, натрій берапрост, гідрохлорид сарпогелату і їм подібні.

Активний компонент, відмінний від сенсibiliзатора інсуліну, використовуваний у представленому винаході є переважно інсуліну (переважно сульфонілсечовинним агентом і переважно глімепіридом), і інгібітором HMG-CoA редуктази (переважно симвастатином) і є більш переважно агентом, що стимулює секретування інсуліну (переважно сульфонілсечовинним агентом і більш переважно глімепіридом).

Вміст активного компонента, відмінного від сенсibiliзатора інсуліну, в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу складає, наприклад, від 0,01 до 100 масових частин, переважно від 0,03 до 90 масових частин, на основі 100 масових частин твердої форми лікарського препарату.

Зокрема, коли активний компонент, відмінний від сенсibiliзатора інсуліну, є агентом, що стимулює секретування інсуліну (переважно сульфонілсечовинним агентом і більш переважно глімепіридом), вміст агента, що стимулює секретування інсуліну в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу складає переважно від 0,01 до 70 масових частин і більш переважно від 0,1 до 60 масових частин, на основі

100 масових частин твердої форми лікарського препарату відповідно до даного винаходу.

Коли активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну є інгібітором HMG-CoA редуктази (переважно симвастатином), вміст інгібітора HMG-CoA редуктази в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу складає переважно від 0,01 до 70 масових частин і більш переважно від 0,05 до 60 масових частин, на основі 100 масових частин твердої форми лікарського препарату відповідно до даного винаходу.

Найбільш переважною комбінацією сенсibilізатора інсуліну і активного компонента, відмінного від сенсibilізатора інсуліну, в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу представляє собою комбінація піоглітазону або його солі (переважно піоглітазону гідроклорид) і агента, що стимулює секрецію інсуліну (переважно сульфонілсечовинний агент і переважно гліметірид).

Термін "лактоза або цукровий спирт" (згаданий у декількох випадках у цьому документі просто як сахарид), використовуваний в представленому винаході, приклади "цукровий спирт" включають маніт, сорбіт, еритрит, ксиліт і мальтит. Зокрема, перевага надається маніту.

Сахарид є переважно лактозою.

Вміст сахариду в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу складає, наприклад, від 5 до 90 масових частин, переважно від 10 до 85 масових частин, на основі 100 масових частин твердої форми лікарського препарату.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу містить наступні частину (1) і частину (2):

(1) частину, що містить частинки з покриттям, в якій на частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу або цукровий спирт; і

(2) частину, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну.

Термін "частина" вищезазначених частини (1) і частини (2) означає композицію, яка може існувати, як незалежна одиниця. Тобто, хоча частина (1) і частина (2) є компонентами твердої форми лікарського препарату відповідно до даного винаходу, вони представляють собою дві композиції, які можуть існувати, як незалежні одна від однієї одиниці.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу (включаючи "частинки", "частинки з покриттям" і "частини", які є компонентами твердої форми лікарського препарату відповідно до даного винаходу), може містити допоміжні речовини, загальноприйняті для використання в технології фармацевтичної галузі. Такі допоміжні речовини включають ексципієнти, дезінтегратори, зв'язувальні речовини, змащувальні агенти, забарвлюючі агенти, агенти для коригування показника pH, поверхнево-активні речовини, стабілізатори, модифікатори лікарських речовин, підсолджувальні агенти, ароматизатори, зріджувальні агенти і їм подібні. Кількості, використовуваних допоміжних речовин, визначали відповідно до загальноприйнято використовуюва-

них величин в технології фармацевтичної галузі. Дві або більше з цих допоміжних речовин можуть використовуватися як суміш у відповідному співвідношенні.

Приклади ексципієнтів включають крохмаль такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, частково прежелатинізований (а) крохмаль, прежелатинізований (а) крохмаль і пористий крохмаль, сахариди або цукрові спирти такі як лактоза, фруктоза, глюкоза, маніт і сорбіт, зневоднений фосфат кальцію, кристалічна целюлоза, осажденний карбонат кальцію, силікат кальцію і їм подібні.

Приклади дезінтеграторів включають карбоксиметилцелюлозу, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, натрій кроскармелозу, кросповідон, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропіловий крохмаль і їм подібні. Використовувана кількість дезінтегратора, складає переважно від 0,5 до 25 масових частин, більш переважно від 1 до 15 масових частин, на основі 100 масових частин твердої форми лікарського препарату.

Приклади зв'язувальних агентів включають гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, повідон (полівінілпіролідон), порошкоподібний гуміарабік і їм подібні. Використовувана кількість зв'язувального агента, складає переважно від 0,1 до 50 масових частин, більш переважно від 0,5 до 40 масових частин, на основі 100 масових частин твердої форми лікарського препарату. Переважним зв'язувальним агентом є гідроксипропілцелюлоза.

Відповідні приклади змащувальних агентів включають стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, складний ефір сахарози жирної кислоти, стеарилфумарат натрію і їм подібні.

Приклади забарвлюючих агентів включають харчові барвники такі як food Yellow No 5 (жовтий кольору заходу сонця такий же як Food Yellow No 6 в Сполучених Штатах), food Red No 2 і food Blue No 2, харчові пігменти червонуватого відтінку, червоний оксид заліза, жовтий оксид заліза і їм подібні.

Приклади агентів, що коригують показник pH, включають сіль лимонної кислоти, фосфат, карбонат, тартрат, фумарат, ацетат, сіль амінокислоти і їм подібні.

Приклади поверхнево-активних речовин включають лаурилсульфат натрію, Полісорбат 80, поліоксетилен (160) поліоксипропілен (30) гліколь, поліоксетиленгідроване касторове масло 60 і їм подібні.

Приклади стабілізаторів включають аскорбат натрію, токоферол, тетранатрій-едетат, амід нікотинової кислоти, циклодекстрини солі лужноземельних металів (наприклад, карбонат кальцію, гідроксид кальцію, карбонат магнію, гідроксид магнію, силікат магнію, алюмінат магнію), бутилгідроксианізол і їм подібні.

Приклади модифікаторів лікарських речовин включають аскорбінову кислоту, (безводну) лимонну кислоту, винну кислоту, яблучну кислоту і їм подібні. Приклади підсолджувачів включають Аспартам, Ацесульфам К, тауматин, натрій сахарин, дикалій гліциризинат і їм подібні.

Приклади ароматизаторів включають ментол, масло перцевої м'яти, лимонне масло, ванілін і їм подібні.

Приклади зріджувальних агентів включають світлу безводну кремнієву кислоту, водний кремнієвий діоксид і їм подібні. Світла безводна кремнієва кислота містить водний кремнієвий діоксид ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (де n означає ціле число) як основний компонент і особливо включає Sylsilia 320 (торгова назва товару, фірми Fuji Silysia Chemical LTD), AEROSIL 200 (торгова назва товару, фірми Nippon Aerosil CO, LTD) і їм подібні.

Тверда форма лікарського препарату згідно з представленим винаходом (включаючи "частинки", "частинки з покриттям" і "частини", які є складовими твердої форми лікарського препарату відповідно до даного винаходу) може бути одержана за допомогою загальноприйнятого способу використання в технології фармацевтичної галузі. Приклади такого способу включають такі операції як змішування, грануляція, наповнення капсул, пресування у прес-формах, нанесення покриття і їм подібні і відповідну комбінацію цих операцій.

Згідно зданим винаходом, змішування здійснюють, використовуючи змішувач такий як V-подібний змішувач або змішувач барабанного типу.

Грануляція може здійснюватися за допомогою будь-якого способу вологого гранулювання, сухого гранулювання і теплового гранулювання. Зокрема, гранулювання здійснюють, використовуючи високошвидкісний змішувач-гранулятор, сушарку-гранулятор з псевдозріджувальним шаром, екструдер-гранулятор, роліковий ущільнювач або їм подібні. Після грануляції, висушування, коригування розміру частинок, при необхідності, можуть виконуватися подібні їм операції.

Компресійне формування здійснюють, наприклад, використовуючи таблетувальну машину з одним пуансоном або ротаційну таблетувальну машину і зазвичай під тиском від 1 до 35кН/см^2 (переважно від 5 до 35кН/см^2).

Нанесення покриття здійснюють, наприклад, машину для нанесення плівкового покриття.

Дозовані форми твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу включають лікарські засоби для перорального введення такі як таблетки (включаючи сублінгвальні таблетки і таблетки, що розкладаються інтраорально), капсули (включаючи м'які капсули і мікрокапсули), порошки, гранули і пастилки, і лікарські форми для парентерального введення такі як лікарські форми для зовнішнього застосування (наприклад, лікарські форми для трансдермального введення і мазі), супозиторії (наприклад, ректальні супозиторії і вагінальні супозиторії) і пелети. Ці лікарські препарати можуть бути препаратами контрольованого вивільнення такими як препарати швидкого вивільнення або препарати уповільненого вивільнення (наприклад, мікрокапсули уповільненого вивільнення). Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу є переважно таблеткою (переважно багатошаровою таблеткою).

Тверда форма лікарського препарату згідно з представленим винаходом може бути круглої фо-

рми, у формі каплет, овальної форми або у їм подібних формах.

Термін "частинки", як використовується в контексті даного документу, означає частинки, що мають приблизно загальноприйняту форму і розмір, які отримують шляхом гранулювання з використанням вихідних матеріалів у порошкоподібній, щільній масі, у формі розчину або розплавленій рідкій формі за допомогою способу вологого гранулювання, сухого гранулювання або гранулювання при нагріванні. Приклади "частинок" включають порошки, тонкодисперсні гранули і гранули і вони переважно мають розмір частинок, що вказаний у Японській Фармакопеї 14-го видання.

Тобто, при тестуванні розподілу розміру частинок твердих форм лікарських препаратів, порошки переважно мають такий розподіл розміру частинок, що "всі порошки проходять через сито №18 (850мкм) і не більш ніж 5% від загальної кількості порошків залишаються на ситі №30 (500мкм)". Тонкодисперсні гранули є переважно згаданими порошками, в яких "не більш ніж 10% від загальної кількості проходить через сито №200 (75мкм)". Гранули переважно мають такий розподіл розміру частинок, що "всі гранули проходять через сито №10 (1700мкм), не більш ніж 5% від загальної кількості гранул залишаються на ситі №12 (1400мкм) і не більш ніж 15% від загальної кількості гранул проходять через сито №42 (355мкм)".

Середній діаметр частинки "частинок", як використовується в контексті даного документу, зазвичай складає від 44 до 2000мкм, переважно від 75 до 1000мкм. Середній діаметр частинок вимірюють, наприклад, використовуючи лазерний дифракційний аналізатор розміру частинок (наприклад, аналізатор розміру частинок SYNPAPEC HELOS-RODOS).

"Частинки", як використовується в контексті даного документу, можуть змінюватися за формою або розміром протягом процесу одержання твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу (наприклад, на стадії компресійного формування).

"Частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну" (у цьому документі в деяких випадках скорочено згадуються як "частинка згідно з представленим винаходом"), що містяться в твердій формі лікарського препарату згідно з представленим винаходом, можуть бути одержані за допомогою гранулювання сенсibilізатора інсуліну, при необхідності, з допоміжними речовинами. Після грануляції, при необхідності, можуть бути здійснені сушіння, коригування розміру частинок і їм подібні операції.

Допоміжні речовини є переважно екципієнтами (наприклад, лактоза), дезінтеграторами (наприклад, натрію кроскармелоза), зв'язувальними агентами (наприклад, гідроксипропілцелюлоза) і їм подібними.

Вміст сенсibilізатора інсуліну в частинці, згідно з представленим винаходом, складає, наприклад, від 0,01 до 100 масових частин, переважно від 0,1 до 90 масових частин на основі 100 масових частин частинки відповідно до представленого винаходу.

Зокрема, коли сенсibilізатором інсуліну є піоглітазону гідрохлорид, вміст піоглітазону гідрохлориду в частинці відповідно до представленого винаходу складає переважно від 0,1 до 100 масових частин, більш переважно від 1 до 90 масових частин на основі 100 масових частин частинки, згідно з представленим винаходом.

Частинка, згідно з представленим винаходом, є переважно гранульованим матеріалом, одержаним шляхом гранулювання сенсibilізатора інсуліну (переважно піоглітазону гідрохлориду), екципієнта (переважно лактози) і дезінтегратора (переважно натрію кроскармелози) з дисперсією зв'язувального агента (переважно гідроксипропілцелюлози) у розчиннику (наприклад, воді, ацетоні, етиловому спирті, пропіловому спирті або їх суміші у відповідному співвідношенні; переважно у воді). У гранульованому матеріалі дезінтегратор може не бути включений.

Дисперсія може бути розчином або суспензією. Термін "дисперсія", як використовується в контексті даного документу, включає розчин і суспензію.

"Частинки з покриттям, в яких на частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу або цукровий спирт" (в декількох випадках цього документу, скорочено згадується як "частинка з покриттям, згідно з представленим винаходом"), що міститься в твердій формі лікарського препарату згідно з представленим винаходом, може бути одержана шляхом нанесення на частинку згідно з представленим винаходом сахариду згідно з загальноприйнятою методикою, використовуюваною в технології фармацевтичної галузі.

Частинка з покриттям відповідно до представленого винаходу включає частинки з покриттям, в яких на частинку відповідно до представленого винаходу повністю (тобто, 100% загальної зовнішньої поверхні частинки відповідно до представленого винаходу) нанесений сахарид і частинки з покриттям, в яких на частинку відповідно до представленого винаходу частково (наприклад, 30% або більше, переважно 50% або більше загальної зовнішньої поверхні частинки відповідно до представленого винаходу) нанесений сахарид.

"Частинка з покриттям відповідно до представленого винаходу" включає "гранульований матеріал, одержаний шляхом гранулювання сенсibilізатора інсуліну і, при необхідності, допоміжних речовин з дисперсією сахариду і зв'язувального агента в розчиннику (наприклад, воді, ацетоні, етиловому спирті, пропіловому спирті і їх суміші у відповідному співвідношенні; переважно воді), але не включає "гранульований матеріал, одержаний шляхом гранулювання сенсibilізатора інсуліну і сахариду і, при необхідності, допоміжних речовин з дисперсією зв'язувального агента в розчиннику (наприклад, воді, ацетоні, етиловому спирті, пропіловому спирті і їх суміші у відповідному співвідношенні)".

У частинці з покриттям відповідно до представленого винаходу, кількість сахариду, що нанесений на частинку відповідно до представленого винаходу, становить, наприклад, від 5 до 70 масових частин, переважно від 5 до 50 масових частин,

на основі 100 масових частин частинки відповідно до представленого винаходу.

Частинка з покриттям відповідно до представленого винаходу є переважно:

1) гранульованим матеріалом, одержаним шляхом гранулювання сенсibilізатора інсуліну (переважно піоглітазону гідрохлориду), екципієнта (переважно лактози) і дезінтегратора (переважно натрію кроскармелози) з дисперсією сахариду і зв'язувальним агентом (переважно гідроксипропілцелюлозою) у розчиннику (переважно у воді);

2) гранульованим матеріалом, одержаним шляхом гранулювання сенсibilізатора інсуліну (переважно піоглітазону гідрохлориду), екципієнта (переважно лактози) і дезінтегратора (переважно натрію кроскармелози) послідовно з дисперсією зв'язувального агента (переважно гідроксипропілцелюлозою) у розчиннику (переважно у воді) і дисперсією зв'язувального агента (переважно гідроксипропілцелюлози) і сахариду в розчиннику (переважно у воді);

3) частинка з покриттям, одержана шляхом гранулювання сенсibilізатора інсуліну (переважно піоглітазону гідрохлориду), екципієнта (переважно лактози) і дезінтегратора (переважно натрію кроскармелози) з дисперсією зв'язувального агента (переважно гідроксипропілцелюлози) у розчиннику (переважно у воді) і потім нанесення на одержаний гранульований матеріал сахариду; або їм подібні.

Коли "частинка з покриттям відповідно до представленого винаходу", що міститься в твердій формі лікарського препарату згідно з представленим винаходом, є гранульованим матеріалом згаданим вище у 2) або частинкою з покриттям згаданою вище у 3), тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу має відмінні властивості, що полягають у високій стабільності розчинення сенсibilізатора інсуліну і незначній зміні (відновленні) у здатності до розчинення сенсibilізатора інсуліну з часом. Вираз "зміна з часом у здатності до розчинення", як використовується в контексті даного документу, означає, наприклад, зміну в здатності до розчинення твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу після зберігання в запечатаній безбарвній скляній колбі при 40°C протягом 1 місяця.

У гранульованих матеріалах згаданих вище у 1) і згаданих вище у 2) і у частинці з покриттям згаданою вище у 3), дезінтегратор може бути не включений.

Прикладом "частини, що містить частинки з покриттям, в якій на частинки, що містять сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу або цукровий спирт", що міститься в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу, є композиція, одержана шляхом змішування частинки з покриттям, відповідно до представленого винаходу, при необхідності, з допоміжними речовинами, а потім, в разі необхідності, шляхом компресійного формування суміші.

Допоміжні речовини включають переважно дезінтегратори (наприклад, натрію кроскармелозу), змашувальні агенти (наприклад, стеарат магнію) і їм подібні.

Вміст частинки з покриттям відповідно до представленого винаходу в "частині, яка містить частинку з покриттям, відповідно до представленого винаходу" складає, наприклад, від 1 до 100 масових частин, переважно від 5 до 90 масових частин, на основі 100 масових частин частини.

"Частиною, що містить частинку з покриттям, відповідно до представленого винаходу" є переважно композиція, що містить "частинку з покриттям, відповідно до представленого винаходу", дезінтегратор (переважно натрію кроскармелозу) і змащувальний агент (переважно стеарат магнію).

Прикладом "частини, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну", що міститься в твердій формі лікарського препарату відповідно до представленого винаходу є композиція, одержана шляхом змішування активного компонента, відмінного від сенсibilізатора інсуліну, при необхідності, з допоміжними речовинами, а потім, в разі необхідності, компресійного формування суміші.

Допоміжні речовини включають переважно екципієнти (наприклад, лактозу, кристалічну целюлозу), дезінтегратори (наприклад, натрію кроскармелозу), зв'язувальні агенти (наприклад, гідроксипропілцелюлозу), змащувальні агенти (наприклад, стеарат магнію), поверхнево-активні речовини (наприклад, Полісорбат 80), стабілізатори (наприклад, бутилгідроксианізол), модифікатори лікарських речовин (наприклад, безводну лимонну кислоту), забарвлюючі агенти (наприклад, червоний оксид заліза, жовтий оксид заліза) і їм подібні.

Вміст активного компонента, відмінного від сенсibilізатора інсуліну, в "частині, яка містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" складає, наприклад, від 0,01 до 100 масових частин, переважно від 0,1 до 90 масових частин, на основі 100 масових частин частини.

Зокрема, коли активним компонентом, відмінним від сенсibilізатора інсуліну, є агент, що стимулює секретування інсуліну (переважно сульфонілсечовинний агент і переважно глімепірид), вміст агента, що стимулює секретування інсуліну в "частині, яка містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" складає переважно від 0,01 до 70 масових частин і більш переважно від 0,1 до 60 масових частин на основі 100 масових частин частини.

Коли активним компонентом, відмінним від сенсibilізатора інсуліну є інгібітор HMG-CoA редуктази (переважно симвастатин), вміст інгібітора HMG-CoA редуктази в "частині, яка містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" складає переважно від 0,01 до 70 масових частин і більш переважно від 0,1 до 60 масових частин на основі 100 масових частин частини.

"Частиною, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" є переважно композиція, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну і допоміжні речовини. Допоміжні речовини включають переважно екципієнти (наприклад, лактозу, кристалічну целюлозу), дезінтегратори (наприклад, натрію кроскармелозу), зв'язувальні агенти (наприклад, гідроксипропілцелюлозу), змащувальні агенти (наприклад, стеарат магнію), поверхнево-активні ре-

човини (наприклад полісорбат 80), стабілізатори (наприклад, бутилгідроксианізол), модифікатори лікарських речовин (наприклад, безводну лимонну кислоту), забарвлюючі агенти (наприклад, червоний оксид заліза, жовтий оксид заліза) і їм подібні.

Відповідним прикладом "частини, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" є "частинки, що містять активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну", тобто, композиція, складається з "гранульованого матеріалу, одержаного шляхом гранулювання активного компонента, відмінного від сенсibilізатора інсуліну, і допоміжних речовин (наприклад, екципієнта, дезінтегратора, зв'язувального агента, поверхнево-активної речовини, стабілізатора, модифікатора лікарських речовин, забарвлюючого агента)" і з допоміжних речовин (переважно екципієнта, дезінтегратора, змащувального агента).

Іншим відповідним прикладом "частини, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" є "частина, яка містить агент, що стимулює секретування інсуліну і поверхнево-активну речовину".

В даному винаході, поверхнево-активною речовиною є переважно Полісорбат 80. Вміст поверхнево-активної речовини (переважно Полісорбату 80) у "частині, яка містить агент, що стимулює секретування інсуліну і поверхнево-активну речовину" складає, наприклад, від 0,05 до 20 масових частин, переважно від 0,2 до 5 масових частин, на основі 100 масових частин "частини, яка містить агент, що стимулює секретування інсуліну і поверхнево-активну речовину".

"Частина, яка містить агент, що стимулює секретування інсуліну і поверхнево-активну речовину", може додатково містити екципієнт (наприклад, лактозу, кристалічну целюлозу), дезінтегратор (наприклад, натрію кроскармелозу), зв'язувальний агент (наприклад, гідроксипропілцелюлозу), змащувальний агент (наприклад, стеарат магнію), забарвлюючий агент (наприклад, червоний оксид заліза, жовтий оксид заліза) і їм подібні.

"Частиною, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" особливо переважно є композиція, що складається з "гранульованого матеріалу, одержаного шляхом гранулювання екципієнта (переважно лактози або кристалічної целюлози) з дисперсією агента, що стимулює секретування інсуліну (переважно сульфонілсечовинного агента і більш переважно глімепіриду), поверхнево-активної речовини (переважно Полісорбату 80), забарвлюючого агента (переважно червоного оксиду заліза, жовтого оксиду заліза) і зв'язувального агента (переважно гідроксипропілцелюлози) у розчиннику (наприклад, воді, ацетоні, етиловому спирті, пропіловому спирті або їх суміші у відповідному співвідношенні; переважно у воді)", екципієнта (переважно кристалічної целюлози), дезінтегратора (переважно натрію кроскармелози) і змащувального агента (переважно стеарату магнію).

Вміст активного компонента, відмінного від сенсibilізатора інсуліну, в "частинці, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" складає, наприклад, від 0,01 до 100 ма-

сових частин, переважно від 0,03 до 90 масових частин, на основі 100 масових частин частинки.

Зокрема, коли активним компонентом, відмінним від сенсibilізатора інсуліну є агент, що стимулює секретування інсуліну (переважно сульфонілсечовинний агент і більш переважно глімепірид), вміст агента, що стимулює секретування інсуліну в "частинці, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" складає переважно від 0,01 до 70 масових частин і більш переважно від 0,1 до 60 масових частин, на основі 100 масових частин частинки.

Коли активним компонентом, відмінним від сенсibilізатора інсуліну є інгібітор HMG-CoA редуктази (переважно симвастатин), вміст інгібітора HMG-CoA редуктази в "частинці, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" складає переважно від 0,01 до 70 масових частин і більш переважно від 0,1 до 60 масових частин, на основі 100 масових частин частинки.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу може бути одержана шляхом приготування рецептури, що складається з "частини, що містить частинку з покриттям, відповідно до представленого винаходу" і "частини, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну", як зазначено вище, при необхідності, з допоміжними речовинами відповідно до стандартної методики, що використовують у технології фармацевтичної галузі.

Твердою лікарською формою, відповідно до представленого винаходу, є переважно, пресований продукт (наприклад, таблетка з сухим покриттям, багатошарова таблетка переважно багатошарова таблетка), одержаний за допомогою компресійного формування (переважно таблетуванням) "частини, що містить частинку з покриттям, відповідно до представленого винаходу" і "частини, що містить активний компонент відмінний від сенсibilізатора інсуліну" у ламінованій формі з ціллю уникнення безпосереднього контактування відповідних частин при одержанні пресованого у прес-формах продукту може бути забезпечений проміжний шар інертної допоміжної речовини (наприклад, експієнта).

Твердою лікарською формою, відповідно до представленого винаходу є більш переважно багатошарова таблетка, одержана шляхом таблетування "частини, що містить частинку з покриттям, відповідно до представленого винаходу" і "частини, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну" у ламінованій формі. З метою запобігання у одержаних багатошарових таблеток утворення тріщин в покритті і відшарування, при виготовленні багатошарових таблеток важливо, що тиск при таблетуванні першої частини встановлюється нижче, ніж тиск при таблетуванні наступної частини. Особливо важливо, що тиск при таблетуванні першої частини (переважно "частини, що містить активний компонент, відмінний від сенсibilізатора інсуліну") складає 60% або менше (переважно 30% або менше) відносно тиску при таблетуванні наступної частини (переважно "частини, що містить частинку з покриттям, відповідно до представленого винаходу").

Крім того, капсула, одержана шляхом наповнення капсули пресованим у прес-формах продуктом (наприклад, желатинова капсула), і лікарський засіб, одержаний шляхом нанесення на пресований у прес-формах продукт базового покриття також включені в тверду форму лікарського препарату відповідно до представленого винаходу.

В даному документі, приклади базового покриття включають базове покриття з цукру, базове водорозчинне плівкове покриття, базове кишковорозчинне плівкове покриття, базове плівкове покриття з уповільненим вивільненням і їм подібні.

Базове покриття на основі цукру може бути білим цукром і може також використовуватися в комбінації з одним або більше видами, вибраними з тальку, осажденного карбонату кальцію, желатину, гуміарабіку, пулулану, карнаубського воску і їм подібних.

Приклади базового водорозчинного плівкового покриття включають целюлозні полімери такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і метилгідроксипропілцелюлоза, синтезовані полімери такі як полівінілацеталь діетиламіноацетат, сополімер Е аміноалкілметакрилату [Eudragit E (торгова назва товару)] і полівінілпіролідон, полісахариди такі як пулулан, і їм подібні.

Приклади базового кишкового плівкового покриття включають целюлозні полімери такі як гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксипропілметилцелюлози ацетатсукцинат, карбоксиметилетилцелюлозу і целюлози ацетатфталат, акрилові кислотні полімери такі як L сополімер метакрилової кислоти [Eudragit L (торгова назва товару)], LD сополімер метакрилової кислоти [Eudragit L-30D55 (торгова назва товару)] і S сополімер метакрилової кислоти [Eudragit S (торгова назва товару)], природні продукти такі як шелак, і їм подібні.

Приклади базового плівкового покриття з уповільненим вивільненням включають целюлозні полімери такі як етилцелюлоза і ацетат целюлози, полімери акрилової кислоти такі як RS сополімер аміноалкілтакрилату [Eudragit RS (торгова назва товару)] і суспензію сополімеру етилакрилат/метилметакрилат [NEON Eudragit торгова назва товару)], і їм подібні.

Двоє або більше з вищенаведених базових покриттів можуть змішуватися у відповідному співвідношенні і потім використовуватися. На стадії нанесення покриття можуть також використовуватися покриття з допоміжних речовин.

Покриття з допоміжних речовин, включають світло-захисний агент та/або забарвлюючий агент такий як діоксид титану, тальк, червоний оксид заліза і жовтий оксид заліза, пом'якшувальний агент такий як поліетиленгліколь, триетилцитрат, касторове масло і Полісорбати, органічну кислоту таку як лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота і аскорбінова кислота, і їм подібні.

Кількість використовуваного базового покриття складає зазвичай від 1 до 30 масових частин, переважно від 2 до 10 масових частин, на основі 100 масових частин лікарського препарату з покриттям.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу може бути з надрукованими маркуванням або літерою для його розпізнавання і може мати розділювальну лінію для полегшення можливості її поділу. Коли твердою формою лікарського препарату відповідно до представленого винаходу є багатошарова таблетка, з метою її відрізнання, відповідні шари, з яких складається багатошарова таблетка, можуть бути забарвленими відмінними один від одного кольорами або може бути забарвлена тільки частина шарів, з яких складається багатошарова таблетка.

Крім того, капсула, одержана шляхом наповнення "частиною, що містить частинки з покриттям, відповідно до представленого винаходу" і "частиною, що містить активний компонент, відмінний від сенсibiliзатора інсуліну" (наприклад, желатинова капсула), також входить в тверду форму лікарського препарату відповідно до представленого винаходу.

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу може бути безпечно введена свавільно пероральним або парентеральним шляхом (наприклад мишам, щурам, кроликам, котам, собакам, великій рогатій худобі, коням, мавпам, людині).

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу є корисною як засіб для запобігання і лікування, наприклад, захворювань на діабет (наприклад, діабету типу 1, діабету типу 2, діабету вагітних), гіперліпемії (наприклад, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеролемії, гіполіпопротеїнемії з ліпопротеїнами високої густини, гіперліпемії, що виникає після прийому їжі), послабленої толерантності до глюкози (IGT), діабетичних ускладнень [наприклад, невропати, нефропатії, ретинопатії, катаракти, макроангіопатії, остеопенії, діабетичної гіперосмолярної коми, інфекцій (наприклад інфекції дихальних шляхів, інфекції сечового тракту, інфекції травного тракту дермальних інфекцій м'яких тканин, інфекції нижніх відділів статевих органів), діабетичної гангрені, ксеростомії, гіпакузі, цереброваскулярного розладу, розладу периферійної системи кровообігу і т.п.], ожиріння, остеопорозу, кахексії (наприклад, ракової кахексії, туберкульозної кахексії, діабетичної кахексії, кахексії, що викликана захворюваннями крові, ендокринопатичної кахексії, інфекційної кахексії або кахексії індукованої СНІДОМ), жирової печінки, гіпертензії, синдрому полікістозу яєчників, хвороб нирок (наприклад діабетичної нефропатії, гломерулонефриту, гломерулосклерозу, нефротичного синдрому, гіпертензивного нефросклерозу, термінальної стадії ниркової недостатності), м'язової дистрофії, міокардального інфаркту, стенокардії, цереброваскулярного розладу (наприклад, церебрального інфаркту, мозкового інсульту), синдрому інсулінорезистентності, синдрому Х, дисметаболического синдрому, гіперінсулінемії, сенсорних розладів викликаних гіперінсулінемією, пухлин (наприклад, лейкемії, раку молочних залоз, раку простати, раку шкіри), синдрому подразненого кишечника, гострої/хронічної діареї, запальних захворювань [наприклад хвороби Альцгеймера, хронічного ревматоїдного артриту, деформівного спондиліту,

деформівного артриту, люмбаго, подагри, післяопераційного або травматичного запалення, припущості, невралгії, фарингіту, циститу, гепатиту (включаючи безалкогольний жировий гепатит), пневмонії, панкреатиту, запального захворювання ободової кишки, виразкового коліту], синдрому вісцерального ожиріння або артеріосклерозу (наприклад, атеросклерозу).

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу також є корисною для вторинної профілактики вищенаведених різноманітних захворювань (наприклад, вторинної профілактики серцево-судинних подій таких як, міокардальний інфаркт) і пригнічення прогресування цих захворювань (наприклад, пригнічення прогресування від ослабленої толерантності до глюкози до діабету або пригнічення прогресування до артеріосклерозу у пацієнтів, що хворіють на діабет).

Доза твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу може бути ефективною кількістю, заснованою на сенсibiliзаторі інсуліну і активному компоненті, відмінному від сенсibiliзатора інсуліну, що міститься в твердій формі лікарського препарату.

Ефективна кількість сенсibiliзатора інсуліну складає зазвичай від 0,01 до 500мг/день, переважно від 0,1 до 100мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Зокрема, коли сенсibiliзатором інсуліну є піоглітазону гідрохлорид, ефективна кількість піоглітазону гідрохлориду складає зазвичай від 7,5 до 60мг/день, переважно від 15 до 60мг/день для піоглітазону, для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Коли сенсibiliзатором інсуліну є розиглітазону малеат, ефективна кількість розиглітазону малеату складає зазвичай від 1 до 12мг/день, переважно від 2 до 8мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Ефективна кількість активного компонента, відмінного від сенсibiliзатора інсуліну, складає зазвичай від 0,01 до 10000мг/день, переважно від 0,1 до 5000мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Коли активним компонентом є агент, що стимулює секретування інсуліну, ефективна кількість агента, що стимулює секретування інсуліну складає, наприклад, зазвичай від 0,01 до 10000мг/день, переважно від 0,1 до 5000мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Зокрема, коли агентом, що стимулює секретування інсуліну є сульфонілсечовинний агент (переважно глімепірид), ефективна кількість сульфонілсечовинного агента (переважно глімепіриду) складає зазвичай від 0,1 до 100мг/день, переважно від 1 до 10мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Коли активним компонентом є інгібітор HMG-CoA редуктази, ефективна кількість інгібітора HMG-CoA редуктази становить, наприклад, зазвичай від 0,01 до 500мг/день, переважно від 0,1 до 100мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Зокрема, коли інгібітором HMG-CoA редуктази є аторвастатин кальцію, ефективна кількість атор-

вастатину кальцію складає зазвичай від 1 до 100мг/день, переважно від 5 до 80мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Коли інгібітором HMG-CoA редуктази є правастатин натрію, ефективна кількість правастатину натрію складає зазвичай від 1 до 100мг/день, переважно від 5 до 50мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Коли інгібітором HMG-CoA редуктази є симвастатин, ефективна кількість симвастатину складає зазвичай від 1 до 160мг/день, переважно від 5 до 80мг/день для дорослої людини (з масою тіла в 60кг).

Тверду форму лікарського препарату відповідно до представленого винаходу призначали вищезазначеним ссавцям переважно раз в день або два рази в день, більш переважно раз в день. Зокрема, тверду форму лікарського препарату відповідно до представленого винаходу переважно призначали ссавцям один раз, перед сніданком.

Зокрема, переважні приклади твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу включають:

"таблетку (переважно багатошарову таблетку), що містить 16,53мг піоглітазону гідрохлориду (15мг піоглітазону) і 1мг глімепіриду на таблетку";

"таблетку (переважно багатошарову таблетку), що містить 16,53мг піоглітазону гідрохлориду (15мг піоглітазону) і 3мг глімепіриду на таблетку";

"таблетку (переважно багатошарову таблетку), що містить 16,53мг піоглітазону гідрохлориду (15мг піоглітазону) і 4мг глімепіриду на таблетку";

"таблетку (переважно багатошарову таблетку), що містить 33,06мг піоглітазону гідрохлориду (30мг піоглітазону) і 1мг глімепіриду на таблетку";

"таблетку (переважно багатошарову таблетку), що містить 33,06мг піоглітазону гідрохлориду (30мг піоглітазону) і 2мг глімепіриду на таблетку";

"таблетку (переважно багатошарову таблетку), що містить 33,06мг піоглітазону гідрохлориду (30мг піоглітазону) і 3мг глімепіриду на таблетку";

"таблетку (переважно багатошарову таблетку), що містить 33,06мг піоглітазону гідрохлориду (30мг піоглітазону) і 4мг глімепіриду на таблетку"; і

"таблетку (переважно багатошарову таблетку), що містить 49,59мг піоглітазону гідрохлориду (45мг піоглітазону) і 4мг глімепіриду на таблетку".

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу може використовуватися в комбінації з одним або більше лікарськими препаратами (надалі згаданими як супутні препарати), вибраними з препаратів для лікування діабету, препаратів для лікування діабетичних ускладнень, препаратів для лікування гіперліпемії, препаратів для лікування гіпертензії, препаратів проти ожиріння, діуретиків і антитромботичних препаратів. Ці супутні лікарські препарати, приклади яких були наведені, використовуються і як активний компонент.

Вибір часу введення твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу і супутнього препарату не обмежений і вони, можуть призначатися суб'єкту одночасно або зі зміщенням у часі. Альтернативно, суб'єкту можуть призначатися одинична дозована форма, що міс-

тити тверду форму відповідно до представленого винаходу і супутній препарат.

Доза супутнього препарату може бути вибрана відповідно на основі клінічної дози. Співвідношення у комбінації між твердою формою лікарського препарату відповідно до представленого винаходу і супутнього препарату може бути вибране відповідно у залежності від суб'єкта, якому вони призначаються, шляху введення, захворювання, яке лікують, симптомів і комбінації лікарських засобів. У випадку, якщо суб'єктом, якому призначаються препарати є людина, можуть використовуватися від 0,01 до 100 масових частин супутнього лікарського засобу на 1 масову частину твердої форми лікарського препарату згідно з даним винаходом.

Отже, використовуючи супутній препарат, можна одержати відмінні результати такі як 1) підсилені дії твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу і супутнього препарату (синергічна дія лікарських засобів), 2) зменшені дози твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу або супутнього препарату (зменшення в дозі лікарського засобу, у порівнянні з призначенням лікарського засобу окремо) і 3) зменшені побічні дії твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу і супутнього препарату.

Крім того, представлений винахід забезпечує "частинку з покриттям, в якій на частинку, що містить сенсibilізатор інсуліну, нанесено лактозу або цукровий спирт" Частинка з покриттям є корисною, наприклад, як вихідний матеріал для твердої форми лікарського препарату відповідно до даного винаходу.

Надалі представлений винахід буде пояснений детально з посиланням на Приклади, Порівняльні Приклади і Експериментальні Приклади, які не обмежують представлений винахід.

У наступних Прикладах і Порівняльних Прикладах, продукти, які відповідають the Japanese Pharmacopoeia 14th Edition або Japanese Pharmaceutical Excipients 2003, використовувалися як різноманітні допоміжні речовини такі як лактоза, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, стеарат магнію, кристалічна целюлоза і Полісорбат 80.

Приклад 1

Суміш піоглітазону гідрохлориду (99,2г), натрію кроскармелози (13,2г) і лактози (184,9г) гранулювали шляхом розпилення на неї 136,2г водного розчину гідроксипропілцелюлози (6,81г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-I). Одержаний гранульований порошок потім гранулювали шляхом розпилення на нього суспензії, одержаної шляхом диспергування лактози (36г) у 148,6г водного розчину гідроксипропілцелюлози (7,59г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-I), одержуючи піоглітазону гідрохлориддвмісний гранульований порошок, покритий лактозою. До частини (23,18г) гранульованого порошку одержаного таким чином, додавали натрію кроскармелозу (0,728г) і стеарат магнію (0,096г) і перемішували, одержуючи піоглітазону гідрохлориддвмісний порошокподібну суміш.

Глімепірид (2004г) диспергували і суспендували в 45000г водного розчину гідроксипропілцелюлози (2250г) і потім змішували з 6750г водного 20 (мас/мас) % розчину Полісорбату 80. Частину (48380г) одержаного змішаного розчину гранулювали шляхом розпилення на нього суміші лактози (46530г) і кристалічної целюлози (20250г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: WSG-60). Розмір частинок частини одержаного гранульованого порошку корегували. Частину (63840г) одержаного відкоригованого за розміром частинок порошку змішували з натрію кроскармелозою (4320г) кристалічною целюлозою (3600г) і стеаратом магнію (240г), одержуючи глімепірид-вмісну порошкоподібну суміш.

Піоглітазону гідрохлоридвмісну порошкоподібну суміш (180мг) і глімепірид-вмісну порошкоподібну суміш (180мг), одержані у Прикладі 1, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 10кН/см² (діаметром 9,5мм, з пласкою поверхнею зі скошеною кромкою), з використанням Autograph (виробництва фірми Shimadzu Corp., Модель: AG-50kN), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 45мг піоглітазону і 4мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 2

Суміш піоглітазону гідрохлориду (20430г), натрію кроскармелози (2706г) і лактози (30420г) гранулювали шляхом розпилення на неї 27920г водного розчину гідроксипропілцелюлози (1396г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: WSG-60), одержуючи піоглітазону гідрохлоридвмісний гранульований порошок, покритий лактозою. Розмір гранул частини одержаного гранульованого порошку коригували. Частину (66050г) одержаного, з відкоригованим розміром гранул порошку змішували з натрію кроскармелозою (2075г) і стеаратом магнію (273,6г), одержуючи піоглітазону гідрохлоридвмісну порошкоподібну суміш.

Одержану таким чином піоглітазону гідрохлоридвмісну порошкоподібну суміш (180мг) і глімепіридвмісну порошкоподібну суміш (180мг), одержану у Прикладі 1, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 1,1кН/пуансон для першого шару і при тиску таблетування 9,1кН/пуансон для другого шару (таблетка діаметром 9,5мм, з пласкою поверхнею зі скошеною кромкою), використовуючи ротаційну таблетувальну машину (виробництва фірми Kikusui Seisakusho Ltd, Модель AQUA 08242L2J1), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 45мг піоглітазону 14мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 3

Суміш піоглітазону гідрохлориду (99,2г), натрію кроскармелози (13,2г) і лактози (112,9г) гранулювали шляхом розпилення на неї 136,2г водного розчину гідроксипропілцелюлози (6,81г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва

фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1). Одержаний гранульований порошок потім гранулювали шляхом розпилення на нього суспензії, одержаної диспергуванням лактози (108г) у 430,6г водного розчину гідроксипропілцелюлози (7,59г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1), одержуючи піоглітазону гідрохлоридвмісний гранульований порошок, покритий лактозою. Частину (23,18г) одержаного гранульованого порошку змішували з натріюкроскармелозою (0,728г) і стеаратом магнію (0,096г), одержуючи піоглітазону гідрохлоридвмісну порошкоподібну суміш.

Одержану таким чином порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (180мг) і порошкоподібну суміш (180мг), що містить глімепірид, одержану у Прикладі 1 пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 10кН/см² (таблетка діаметром 9,5мм, з пласкою поверхнею зі скошеною кромкою), використовуючи Autograph (виробництва фірми Shimadzu Corp., Модель: AG-50kN), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 45мг піоглітазону і 4мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 4

Суміш піоглітазону гідрохлориду (99,2г), натрію кроскармелози (13,2г) і лактози (148,9г) гранулювали шляхом розпилення на неї суспензії, одержаної диспергуванням лактози (72,4г) у 425,8г водного розчину гідроксипропілцелюлози (14,4г), одержуючи гранульований порошок, що містить піоглітазону гідрохлорид, покритий лактозою. Частину (326,8г) одержаного гранульованого порошку змішували з натрію кроскармелозою (10,3г) і стеаратом магнію (1,35г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид.

Одержану таким чином порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (180мг), і порошкоподібну суміш, що містить глімепірид (180мг), одержану у Прикладі 1, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 10кН/см² (таблетка діаметром 9,5мм, з пласкою поверхнею зі скошеною кромкою), використовуючи Autograph (виробництва фірми Shimadzu Corp., Модель: AG-50kN), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 45мг піоглітазону і 4мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 5

Суміш піоглітазону гідрохлориду (99,2г), натрію кроскармелози (13,2г) і лактози (148,9г) гранулювали шляхом розпилення на неї 136,2г водного розчину гідроксипропілцелюлози (6,81г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1). Одержаний гранульований порошок потім гранулювали шляхом розпилення на нього суспензії, одержаної диспергуванням маніту (72г) у 289,6г водного розчину гідроксипропілцелюлози (7,59г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1), одержуючи гранульований порошок, що містить піоглітазону гідрохлорид, покритий манітом. Частину (23,18г) одержаного гранульованого порошку змішували з натрію кроскармелозою (0,728г) і стеаратом магнію (0,096г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид.

Одержану таким чином порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (180мг) і порошкоподібну суміш, що містить глімепірид (180мг), одержану у Прикладі 1, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 10кН/см² (таблетка діаметром 9,5мм, з пласкою поверхнею зі скошеною кромкою), використовуючи Autograph (виробництва фірми Shimadzu Corp., торгова назва: AG-50kN), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 45мг піоглітазону і 4мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 6

Порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (120мг), одержану в Прикладі 2 і порошкоподібну суміш, що містить глімепірид (90мг), одержану у Прикладі 1, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 0,6кН/пуансон для першого шару і для другого шару при тиску таблетування 6,9кН/пуансон (таблетка діаметром 8,0мм, з опуклою поверхнею), використовуючи ротаційну таблетувальну машину (виробництва фірми Kikusui Seisakusho Ltd., Модель: AQUA 08242L2JI), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 30мг піоглітазону і 2мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 7

Суміш піоглітазону гідрохлориду (99,2г), натрію кроскармелози (18г) і лактози (231,3г) гранулювали шляхом розпилення на неї 180г водного розчину гідроксипропілцелюлози (9г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1). Одержаний гранульований порошок потім гранулювали шляхом розпилення суспензії, одержаної диспергуванням лактози (96г) у 388,2г водного розчину гідроксипропілцелюлози (10,2г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1), одержуючи гранульований порошок, що містить піоглітазону гідрохлорид, покритий лактозою. У двох партіях одержаного гранульованого порошку піддавали коригуванню розмір частинок. Частину (896,4г) одержаного відкоригованого за розміром частинок порошку змішували з натрію кроскармелозою (27,8г) і стеаратом магнію (3,71г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид.

Глімепірид (6г) і жовтий оксид заліза (0,192г) диспергували і суспендували у 270г водного розчину гідроксипропілцелюлози (13,5г) і потім змішували з 36г водного 20 (мас/мас) % розчину Полісорбату 80. Одержаний розчин суміші гранулювали шляхом розпилення на нього суміші лактози (278,6г) і кристалічної целюлози (120г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1). Частину (404,9г), одержаного гранульованого порошку змішували з натрію кроскармелозою (27,41г), кристалічною целюлозою (22,84г) і стеаратом магнію (1,6г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить глімепірид.

Порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (80мг) і порошкоподібну суміш, що містить глімепірид (80мг), пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 1,1кН/пуансон для першого шару і при тиску таблетування 5,4кН/пуансон для другого шару (таблетка діамет-

ром 7,0мм з пласкою поверхнею), використовуючи ротаційну таблетувальну машину (виробництва фірми Kikusui Seisakusho Ltd., торговою назвою товару: AQUARIUS 0512LD2AX), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 15мг піоглітазону і 1мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 8

Суміш піоглітазону гідрохлориду (1342г), натрію кроскармелози (178,2г) і лактози (2006г) гранулювали шляхом розпилення на неї 1836г водного розчину гідроксипропілцелюлози (91,8г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: FD-5S). Одержаний гранульований порошок потім гранулювали шляхом розпилення суспензії, одержаної диспергуванням лактози (977,4г) у 3909,6г водного розчину гідроксипропілцелюлози (102,6г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: FD-5S), одержуючи гранульований порошок, що містить піоглітазону гідрохлорид, покритий лактозою. Частину одержаного гранульованого порошку піддавали коригуванню розміру частинок. Частину одержаного відкоригованого за розміром частинок порошку (3480г) змішували з натрію кроскармелозою (109,2г) і стеаратом магнію (10,8г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид.

Суміш симвастатину (522,1г), лактози (3078г), кристалічної целюлози (1040г) і безводної лимонної кислоти (65г) гранулювали шляхом розпилення розчину гідроксипропілцелюлози (156г), бутилгідроксианізоли (1,04г) і етилового спирту (208г) у воді (2600г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: FD-5S). Частину одержаного гранульованого порошку піддавали коригуванню розміру частинок. Частину (4226г) одержаного, відкоригованого за розміром частинок порошку змішували з натрію кроскармелозою (226г) і стеаратом магнію (67,8г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить симвастатин.

Порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (180мг), і порошкоподібну суміш (400мг), що містить симвастатин, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 17,7кН/пуансон (таблетка розміром 13,5×8,5мм, довгастої форми), використовуючи ротаційну таблетувальну машину (виробництва фірми Kikusui Seisakusho Ltd., Модель: AQUA 08242L2JI), одержуючи багатошарову таблетку.

Приклад 9

Суміш піоглітазону гідрохлориду (20390г), натрію кроскармелози (2706г) і лактози (30460г) гранулювали шляхом розпилення на неї 27920г водного розчину гідроксипропілцелюлози (1396г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: WSG-60). Одержаний гранульований порошок потім гранулювали шляхом розпилення на нього частини (74120г) суспензії, одержаної диспергуванням лактози (18720г) у 75293г водного розчину гідроксипропілцелюлози (1973г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: WSG-60), одержуючи гранульований порошок, що містить піоглітазону гідрохлорид, покритий лактозою. Частину одержаного гранульованого порошку

коригували за розміром частинок. Одержану частину (66050г), відкоригованого за розміром частинок гранульованого порошку змішували з натрію кроскармелозою (2075г) і стеаратом магнію (273,6г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид.

Глімепірид (1982г) диспергували і суспендували у 45000г водного розчину гідроксипропілцелюлози (2250г) і потім змішували з 6750г водного 20 (мас/мас) % розчину Полісорбату 80. Частину (48380г) одержаного розчину суміші гранулювали шляхом розпилення на неї суміші лактози (46550г) і кристалічної целюлози (20250г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: WSG-60). Частину одержаного гранульованого порошку коригували за розміром частинок. Частину (63840г) одержаного, відкоригованого за розміром частинок порошку змішували з натрію кроскармелозою (4320г), кристалічною целюлозою (3600г) і стеаратом магнію (240г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить глімепірид.

Порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (120мг), і порошкоподібну суміш (180мг), що містить глімепірид, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 0,8кН/пуансон для першого шару і при тиску таблетування 10,4кН/пуансон для другого шару (таблетка діаметром 9,0мм, з опуклою поверхнею), використовуючи ротаційну таблетувальну машину (виробництва фірми Kikusui Seisakusho Ltd., Модель: AQUA 08242L2JI), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 30мг піоглітазону і 4мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 10

Суміш піоглітазону гідрохлориду (20330г), натрію кроскармелози (2706г) і лактози (30520г) гранулювали шляхом розпилення на неї 27920г водного розчину гідроксипропілцелюлози (1396г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: WSG-60). Одержаний гранульований порошок потім гранулювали шляхом розпилення на нього частини (74120г) суспензії, одержаної диспергуванням лактози (18720г) у 75293г водного розчину гідроксипропілцелюлози (1973г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp. Модель WSG-60), одержуючи гранульований порошок, що містить піоглітазону гідрохлорид, покритий лактозою. Частину одержаного гранульованого порошку коригували за розміром частинок. Частину (11588г), відкоригованого за розміром частинок гранульованого порошку змішували з натрію кроскармелозою (364г) і стеаратом магнію (48г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид.

Глімепірид (18г), червоний оксид заліза (0,024г) і жовтий оксид заліза (0,072г) диспергували і суспендували у 270г водного розчину гідроксипропілцелюлози (13 5г) і потім змішували з 36г водного 20 (мас/мас) % розчину Полісорбату 80. Одержаний розчин суміші гранулювали шляхом розпилення на нього суміші лактози (266,7г) і кристалічної целюлози (120г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1). Частину (383,64г) одержаного

ного в такий спосіб гранульованого порошку змішували з натрію кроскармелозою (25,97г), кристалічною целюлозою (21,64г) і стеаратом магнію (1,51г), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить глімепірид. Порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (120мг), і порошкоподібну суміш (80мг), що містить глімепірид, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 1,4кН/пуансон для першого шару і при тиску таблетування 6,4кН/пуансон для другого шару (таблетка діаметром 8,0мм з плоскою поверхнею зі скошеною кромкою), використовуючи ротаційну таблетувальну машину (виробництва фірми Kikusui Seisakusho Ltd, з торговою назвою товару AQUARIUS 0512LD2AX), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 30мг піоглітазону і 3мг глімепіриду на таблетку.

Приклад 11

Порошкоподібну суміш (80мг), що містить піоглітазону гідрохлорид, одержану у Прикладі 7, і порошкоподібну суміш, що містить глімепірид (133мг), одержану у Прикладі 10, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 10кН/см² (таблетка діаметром 8,0мм з плоскою поверхнею зі скошеною кромкою), використовуючи Autograph (виробництва фірми Shimadzu Corp., Модель: AG-50kN), одержуючи багатошарову таблетку, що містить 15мг піоглітазону і 4мг глімепіриду на таблетку.

Порівняльний Приклад 1

Суміш піоглітазону гідрохлориду (29,75кг), кальцію кармелози (3,24кг) і лактози (68,71кг) гранулювали шляхом розпилення на неї 45кг водного розчину гідроксипропілцелюлози (2,7кг) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: STRE-M). Три партії (313,2кг) одержаного гранульованого порошку змішували з кальцію кармелозою (9,72кг) і стеаратом магнію (1,08кг), одержуючи порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид.

Одержану таким чином порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (180мг) і порошкоподібну суміш, що містить глімепірид (180мг), одержану у Прикладі 1, пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 10кН/см² (діаметром 9,5мм, з плоскою поверхнею зі скошеною кромкою), використовуючи Autograph (виробництва фірми Shimadzu Seisakusho Corp., Модель: AG-50kN), одержуючи багатошарову таблетку.

Порівняльний Приклад 2

Суміш піоглітазону гідрохлориду (99,2г), натрію кроскармелози (13,2г) і лактози (148,9г) гранулювали шляхом розпилення на неї 136,2г водного розчину гідроксипропілцелюлози (6,81г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1). Одержаний гранульований порошок потім гранулювали шляхом розпилення на нього розчину сахарози (72г) у 151,8г водного розчину гідроксипропілцелюлози (7,59г) у грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва фірми Powrex Corp., Модель: LAB-1), одержуючи гранульований порошок, що містить піоглітазону гідрохлорид, покритий сахарозою. Частину (23,18г) одержаного гранульованого порошку змішували з натрію кроскармелозою (0,728г) і стеаратом магнію (0,096г), одержуючи

порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид.

Одержану таким чином порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (180мг), і порошкоподібну суміш, що містить глімепірид (180мг), одержану у Прикладі 1 пресували у ламінованій формі при тиску таблетування 10кН/см² (таблетка діаметром 9,5мм, з пласкою поверхнею зі скошеною кромкою), використовуючи Autograph (виробництва фірми Shimadzu Seisakusho Corp., Модель: AG-50kN), одержуючи багатошарову таблетку.

Порівняльний Приклад 3

Порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид (180мг), одержану у Порівняльному Прикладі 1 пресували, використовуючи ротаційну таблетувальну машину, одержуючи таблетку, що містить 45мг піоглітазону на таблетку.

Порівняльний Приклад 4

Порошкоподібну суміш, що містить піоглітазону гідрохлорид(120мг), одержану у Порівняльному Прикладі 1, пресували, використовуючи ротаційну таблетувальну машину, одержуючи таблетку, що містить 30мг піоглітазону на таблетку.

Експериментальний Приклад 1

Здатність до розчинення піоглітазону гідрохлориду з таблетки у Прикладах 1-7, 9 і 10 і Порівняльних Прикладах 1, 3 і 4 тестували, використовуючи метод з мішалкою (75об./хв.) з використанням 900мл буферного розчину 0,3М хлорводневої кислоти/хлориду калію (37°C, pH2,0). Результати наведені в Таблиці 1. У Таблиці 1, показана середня швидкість розчинення 6 таблеток.

Таблиця 1

Швидкість (%)
розчинення піоглітазону гідрохлориду

	15хв.	20хв.	30хв.	45хв.
Порівняльний Приклад 1	30	42	76	91
Порівняльний Приклад 3	99	99	100	100
Порівняльний Приклад 4	99	100	101	101
Приклад 1	99	101	101	101
Приклад 2	100	101	101	100
Приклад 3	101	101	101	101
Приклад 4	98	98	98	98
Приклад 5	103	104	104	104
Приклад 6	101	102	102	102
Приклад 7	104	104	104	105
Приклад 9	102	102	102	102
Приклад 10	106	107	107	107

Як показано в Таблиці 1, тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу має відмінну здатність до розчинення сенсibilізатора інсуліну (піоглітазону гідрохлориду). Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу також продемонструвала профіль розчинення сенсibilізатора інсуліну, подібний до профілю розчинення сенсibilізатора інсуліну з "твердої форми лікарського препарату, що містить тільки сенсibilізатор інсуліну, як активний компонент" (наприклад, таблетки Порівняльних Прикладів 3 і 4).

Експериментальний Приклад 2

Здатність до розчинення піоглітазону гідрохлориду з таблетки Прикладу 2 тестували методом з мішалкою (75об./хв.) з використанням 900мл буферного розчину 0,3М хлорводневої кислоти/хлориду калію (37°C, pH2,0) після того, як таблетку зберігали в запечатаній безбарвній скляній колбі при 40°C протягом 1 місяця. Результати наведені в Таблиці 2. У Таблиці 2, наведена середня швидкість розчинення 6 таблеток.

Таблиця 2

Швидкість (%)
розчинення піоглітазону гідро хлориду

	15хв.	20хв.	30хв.	45хв.
Первинне значення	99	100	100	100
Приклад 2	99	99	100	100
Після зберігання протягом 1 місяця при 40°C				

Як показано в Таблиці 2, тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу проявила відмінну стабільність здатності до розчинення сенсibilізатора інсуліну (піоглітазону гідрохлориду). Тобто, з часом зміни в розчиненні сенсibilізатора інсуліну (піоглітазону гідрохлориду) з твердої форми лікарського препарату відповідно до представленого винаходу не спостерігалось.

Промислова придатність

Тверда форма лікарського препарату відповідно до представленого винаходу є придатною для використання як діабетичний лікувальний агент і йому подібні і проявляє відмінну здатність до розчинення сенсibilізатора інсуліну.