



(19) **UA** (11) **80 991** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200504320, 06.10.2003

(24) Дата начала действия патента: 26.11.2007

(30) Приоритет: 07.10.2002 JP 2002-294045

(46) Дата публикации: 26.11.2007A61K 45/06
20060101AFI20070115RMUA A61K
9/20 20060101CLI20070115RMUA
A61K 31/155
20060101CLI20070115RMUA A61K
31/427 20060101CLI20070115RMUA
A61P 3/10
20060101ALI20070115RMUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/JP2003/012781, 20031006

(72) Изобретатель:

Койке Масахико, JP,
Кояма Хиройоши, JP,
Хамагучи Наору, JP

(73) Патентовладелец:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНИ
ЛИМИТЕД, JP

(54) ТВЕРДЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ИНСУЛИНОВЫЙ СЕНСИБИЛИЗАТОР И АКТИВНЫЙ АГЕНТ,
ПОЛЕЗНЫЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА

(57) Реферат:

Данное изобретение обеспечивает твердый препарат, который содержит инсулиновый сенсibilизатор и активный ингредиент (за исключением инсулиновых сенсibilизаторов), который является полезным как лекарственное средство для лечения диабета.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 19, 26.11.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **80 991** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200504320, 06.10.2003

(24) Effective date for property rights: 26.11.2007

(30) Priority: 07.10.2002 JP 2002-294045

(46) Publication date: 26.11.2007A61K 45/06
20060101AFI20070115RMUA A61K
9/20 20060101CLI20070115RMUA
A61K 31/155
20060101CLI20070115RMUA A61K
31/427 20060101CLI20070115RMUA
A61P 3/10
20060101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/JP2003/012781, 20031006

(72) Inventor:

Koike Masahiko, JP,
Koyama Hiroyoshi, JP,
Hamaguchi Naoru, JP

(73) Proprietor:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED, JP

(54) **SOLID PREPARATION CONTAINING AN INSULIN RESISTANCE IMPROVING DRUG AND AN ACTIVE
INGREDIENT USEFUL AS A REMEDY FOR DIABETES**

(57) Abstract:

The invention intended to provide a solid preparation containing an insulin resistance improving drug and an active ingredient (other than the insulin resistance improving drug) which is useful as a remedy for diabetes.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 19, 26.11.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 991** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
a200504320, 06.10.2003

(24) Дата набуття чинності: 26.11.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 07.10.2002 JP 2002-294045

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 26.11.2007A61K 45/06
20060101AFI20070115RMUA A61K
9/20 20060101CLI20070115RMUA
A61K 31/155
20060101CLI20070115RMUA A61K
31/427 20060101CLI20070115RMUA
A61P 3/10
20060101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/JP2003/012781, 20031006

(72) Винахідник(и):

Койке Масахіко, JP,
Кояма Хіройоші, JP,
Хамагучі Наору, JP

(73) Власник(и):

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД,
JP

(54) ТВЕРДИЙ ПРЕПАРАТ, ЩО МІСТИТЬ ІНСУЛІНОВИЙ СЕНСИБІЛІЗАТОР ТА АКТИВНИЙ АГЕНТ,
КОРИСНИЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТУ

(57) Реферат:

Даний винахід забезпечує твердий препарат,
який містить інсуліновий сенсibilізатор та

активний інгредієнт (за виключенням інсулінових
сенсibilізаторів), що є корисним як лікарський
засіб для лікування діабету.

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до твердого препарату, що включає інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), який є корисним як терапевтичний лікарський засіб для лікування діабету, тощо.

Є декілька повідомлень стосовно препаратів, що містять інсуліновий сенсibilізатор, такий як тіазолідиндіон та інші, та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів).

1) Фармацевтичний агент, що містить інсуліновий сенсibilізатор у комбінації з принаймні одним членом з групи інгібітора α -глюкозидази, інгібітора альдозаредуктази, бігуаніду, статинової сполуки, інгібітора скваленсинтети, фібратної сполуки, промотора LDL катаболізму та інгібітора ферменту перетворення ангіотензину (EP749751A).

2) Фармацевтична композиція, яка містить інсуліновий сенсibilізатор, бігуанідний антигіперглікемічний агент та фармацевтично прийнятний носій (WO98/57634, US2002/0004515A).

3) Фармацевтична композиція, що містить тіазолідиндіон, гідрохлорид метформіну та фармацевтично прийнятний носій, в якій тіазолідиндіон рецетований на поверхні гідрохлориду метформіну (WO01/35940).

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

5) Композиція ядра, яка включає (а) перший шар, що містить гідрохлорид піоглітазону або його фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, (b) ядро, яке містить бігуанід як активний інгредієнт, де принаймні частина ядра покрита вказаним першим шаром (WO01/82875).

6) Композиція для лікування діабету, яка включає інсуліновий сенсibilізатор та антидіабетичний агент (USP6153632, WO02/04024).

Даний винахід має на меті забезпечення твердого препарату, що включає інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), який є корисним як терапевтичний лікарський засіб для лікування діабету та аналогічних захворювань та який має відмінні характеристики препарату, такі, як однорідність складу та властивість розчинення сенсibilізатора інсуліну та активного інгредієнту (за виключенням інсулінового сенсibilізатора), твердість препарату, тощо.

Винахідники виявили, що твердий препарат, який є відмінним щодо однорідності вмісту інсулінового сенсibilізатора та твердості препарату може бути одержаний шляхом, у випадку одержання твердого препарату, що містить інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), однорідного диспергування обох компонентів. Автори даного винаходу також здійснили дослідження на основі цього відкриття та в результаті цього завершили даний винахід.

Тобто даний винахід відноситься до

1) твердого препарату, який має фазу, в якій інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) є однорідно диспергованими, та має твердість від 100 до 400Н;

2) твердого препарату, як вказано вище в 1), в якому активний інгредієнт являє собою бігуанід;

3) твердого препарату, як вказано у 2), в якому бігуанід являє собою гідрохлорид метформіну;

4) твердого препарату, що має фазу, в якій інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), який має співвідношення свого середнього розміру до середнього розміру вказаного інсулінового сенсibilізатора від 0,5 до 15, є однорідно диспергованими;

5) твердого препарату, як вказано у 4), в якому активний інгредієнт являє собою бігуанід;

6) твердого препарату, як вказано у 5), в якому бігуанід являє собою гідрохлорид метформіну;

7) твердого препарату, що має фазу, в якій інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) є однорідно диспергованими, та має коефіцієнт варіації вмісту інсулінового сенсibilізатора не більше, ніж 6%;

8) твердого препарату, як вказано вище у 7), в якому активний інгредієнт являє собою бігуанід;

9) твердого препарату, як вказано у 8), в якому бігуанід являє собою гідрохлорид метформіну;

10) твердого препарату, що має фазу, в якій інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) є однорідно диспергованими, та який вивільняє не менше 70% інсулінового сенсibilізатора протягом 30 хвилин в аналізі розчинення у відповідності зі способом перемішування (Paddle Method) при використанні буфера хлористоводневої кислота-хлорид калію (pH 2,0) як аналітичного буфера при 37°C та 50об./хв.;

11) твердого препарату, як вказано в 10), в якому активний інгредієнт являє собою бігуанід;

12) твердого препарату, як вказано в 11), в якому бігуанід являє собою гідрохлорид метформіну;

13) твердого препарату, що має фазу, в якій гідрохлорид піоглітазону та гідрохлорид метформіну, що має співвідношення свого середнього розміру до середнього розміру вказаного гідрохлориду піоглітазону від 0,5 до 15, є однорідно диспергованими;

14) твердого препарату, як вказано в 13), який є покритим плівкою, і т.п.

Інсуліновий сенсibilізатор, що використовується у даному винаході, може являти собою будь-який фармацевтичний агент, який відновлює функцію інсулінового рецетора та поліпшує інсулінорезистентність. Як специфічні приклади інсулінових сенсibilізаторів можуть бути згадані наступні сполуки та їх солі:

5-[4-[2-(5-етил-2-піридил)етокси]бензил]-2,4-тіазолідиндіон (загальна назва: піоглітазон);

5-[[4-[2-(метил-2-піридиламіно)етокси]феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон (загальна назва: розіглітазон);

5-[[6-(2-фторбензилокси)-2-нафтил]метил]-2,4-тіазолідиндіон (загальна назва: нетоглітазон);
5-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-[4-(трифторметил)бензил]бензамід (KRP-297);
4-[4-[2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси]бензил]ізоксазолідин-3,5-діон (JTT-501);

FK-614; Тезаглітазар (AZ-242); Рагаглітазар (NN-622); BMS-298585; ONO-5816; CS-011; BM-13-1258; LM-4156;
5 MBX-102; LY-519818; MX-6054; LY-510929 та
(Е)-4-[4-(5-метил-2-феніл-4-оксазолілметокси)бензилоксиіміно]-4-фенілмасляна кислота.

Як сіль згаданої вище сполуки можуть бути згадані фармакологічно прийнятні солі, такі, як солі з неорганічною основою, солі з органічною основою, солі з неорганічною кислотою, солі з органічною кислотою, солі з основною або кислотою амінокислотою, тощо.

Як бажані приклади солей з неорганічною основою можуть бути згадані, наприклад, солі з лужними металами (наприклад, натрієм, калієм, тощо), лужно-земельними металами (наприклад, кальцієм, магнієм, тощо), алюмінієм, амонієм, тощо.

Як бажані приклади солей з органічною основою можуть бути згадані, наприклад, солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, дициклогексиламіном, N,N-дибензилетилендіаміном, тощо.

Як бажані приклади солей з неорганічною кислотою можуть бути згадані, наприклад, солі з хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, тощо.

Як бажані приклади солей з органічною кислотою можуть бути згадані, наприклад, солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, тощо.

Як бажані приклади солей з основною амінокислотою можуть бути згадані, наприклад, солі з аргініном, лізином, орнітином, тощо, а як бажані приклади солей з основною амінокислотою можуть бути згадані, наприклад, солі з аспарагіною кислотою, глютаміною кислотою, тощо.

Інсуліновий сенсibilізатор бажано представляє собою гідрохлорид піоглітазону, малеат розіглітазону, тощо, та особливо бажано гідрохлорид піоглітазону.

У даному винаході два або більше видів інсулінових сенсibilізаторів можуть використовуватися у бажаному співвідношенні.

Середній розмір інсулінового сенсibilізатора бажано складає 1-100мкм, більш бажано 1-70мкм. Зокрема, коли інсуліновий сенсibilізатор представляє собою гідрохлорид піоглітазону, то середній розмір гідрохлориду піоглітазону бажано складає 1-25мкм, більш бажано 2-21мкм. Зокрема, шляхом застосування гідрохлориду піоглітазону, що має середній розмір від 2 до 10мкм, може бути одержаний твердий препарат, що має відмінні властивості відносно розчинення гідрохлориду піоглітазону.

Вказаний вище бажаний середній розмір застосовують до інсулінового сенсibilізатора, що використовується як вихідний матеріал (включаючи розпилений продукт, одержаний шляхом розпилення, змішаний розпилений продукт, одержаний шляхом розпилення разом з наповнювачем, тощо, під час процесу одержання твердого препарату) для одержання твердого препарату згідно з даним винаходом. Іншими словами, середній розмір інсулінового сенсibilізатора може бути змінений завдяки коагуляції інсулінового сенсibilізатора, тощо, під час процесу одержання твердого препарату згідно з даним винаходом або під час процесу зберігання твердого препарату після одержання.

У даному описі під середнім розміром розуміють розмір частинок, який розрізняє неочищені частинки від дрібних гранул при 50% ваговому розподілі кожного, або число розподілу. Середній розмір може бути виміряний при використанні, наприклад, відомого приладу для вимірювання, такого, як лазерний дифракційний апарат для визначення розподілу частинок (наприклад, HELOS&RODOS (торгова назва, виробляється SYMPATEC GmbH), тощо.

Як інсуліновий сенсibilізатор, що має бажаний середній розмір, згаданий вище, наприклад, може використовуватися комерційно доступний продукт. Крім того, інсуліновий сенсibilізатор, що має бажаний середній розмір, може також бути одержаний шляхом розпилювання інсулінового сенсibilізатора, який має великий середній розмір, разом з наповнювачем, таким, як мікрокристалічна целюлоза, тощо, якщо це є необхідним. У даній заявці пульверизацію здійснюють згідно з відомим способом, використовуючи, наприклад, млин з лопатями, молотковий млин, струминний млин, тощо.

Зокрема, коли твердий препарат одержують при використанні інсулінового сенсibilізатора, який має слабку силу зв'язування та порівняно великий середній розмір частинок, використання великої кількості добавок, таких, як зв'язувальний агент та подібні, може бути призначене для досягнення достатньої твердості препарату. Проте шляхом забезпечення меншого середнього розміру інсулінового сенсibilізатора необхідність у більшій кількості добавок, таких як зв'язувальний агент та подібні, відпадає, що робить можливим збільшення вмісту лікарського засобу твердого препарату.

Що стосується інсулінового сенсibilізатора, який має бажаний середній розмір, згаданий вище, то його здатність до диспергування бажано є такою, що "частинки, розмір яких не більший за 0,1мкм, складають не більше, ніж від 10% загальної кількості, а частинки, розмір яких не менший за 1000мкм, складають не більше, ніж від 10% загальної кількості".

Як активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), що використовується у даному винаході, можуть бути згадані терапевтичні агенти для лікування діабету, терапевтичні агенти для лікування ускладнень діабету, терапевтичні агенти для лікування гіперліпідемії, антигіпертензивні агенти, агенти,

направлені проти ожиріння, діуретики, антитромбічні агенти, тощо. Ці активні інгредієнти можуть бути низькомолекулярною сполукою, високомолекулярним білком, поліпептидом або антитілом, вакциною, тощо. Активний інгредієнт може представляти собою суміш двох або більше видів компонентів у прийнятних співвідношеннях.

Приклади терапевтичних агентів для лікування діабету включають препарати інсуліну (наприклад, препарати на основі тваринного інсуліну, екстраговані з підшлункової залози корови, свині; препарати на основі інсуліну людини, синтезовані шляхом способів генетичної інженерії при використанні *Escherichia coli* або дріжджів; цинковий інсулін, протамін цинковий інсулін; фрагменти похідних інсуліну (наприклад, INS-1, тощо) і т.п.), інгібітори α -глюкозидази (наприклад, воглібоза, акарбоза, міглітол, еміглітат, тощо), бігуанід (наприклад, фенформін, метформін, буформін або їх солі (наприклад, гідрохлорид, фумарат, сукцинат) і т.п.), стимулятори виділення інсуліну [сульфонілсечовина (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід, глімепірид, гліпізид, глібузол, тощо), репаглінід, натеглінід, мітіглінід або їх гідрати кальцієвої солі, GLP-1 і т.п.], інгібітори дипептидилпептидази IV (наприклад, NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DDP-728, LAF237, тощо), β 3 агоністи (наприклад, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, тощо), агоністи аміліну (наприклад, прамлінтид, тощо), інгібітори фосфотирозин фосфатази (наприклад, ванадієва кислота, тощо), інгібітори глюконеогенезу (наприклад, інгібітори глікоген фосфорилази, інгібітори глюкоза-6-фосфатази, анатагоністи глюкагону, тощо) та SGLUT (натрій-глюкоза сумісний транспортер) інгібітори (наприклад, T-1095, тощо).

Приклади терапевтичних агентів для лікування діабетичних ускладнень включають інгібітори альдозаредуктази (наприклад, толпрестат, епалпрестат, зенарестат, зополпрестат, міналпрестат, фідарестат (SNK-860), CT-112, тощо), нейротрофічні фактори (наприклад, NGF, NT-3, BDNF, тощо), промотори продукції-секреції нейротрофіну [наприклад, промотори продукції-секреції нейротрофіну, описані в WO01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідазоліл)-5-(3-(2-метилфеноксі)пропіл)оксазол і т.п.)], PKC інгібітори (наприклад, LY-333531, тощо), AGE інгібітори (наприклад, ALT946, пімагедин, піратоксантин, бромід N-фенацилтіазолію (ALT766), EXO-226, тощо), поглиначі активного кисню (наприклад, ліпоєва кислота, тощо) та церебральні вазодилатори (наприклад, тіаприд, мексилетин, тощо).

Приклади терапевтичних агентів для лікування гіперліпідемії включають інгібітори HMG-CoA редуктази (наприклад, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, ліпантил, церивастатин, ітавастатин, ZD-4522, або їх солі (наприклад, солі натрію, солі кальцію, тощо) і т.п.), фібратні сполуки (наприклад, безафібрат, беклофібрат, бініфібрат, ципрофібрат, клінофібрат, клофібрат, клофібринова кислота, етофібрат, фенофібрат, гемфіброзил, нікофібрат, піріфібрат, роніфібрат, сімфібрат, теофібрат, тощо), інгібітори скваленсинтази (наприклад, сполуки, описані в WO97/10224 (наприклад, 1-[[[3P,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропіл)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагідро-4,1-бенок сазепін-3-іл]ацетил]піперидин-4-оцтова кислота, тощо), ACAT інгібітори (наприклад, Авасиміб, Ефлуциміб, тощо), аніонообмінні смоли (наприклад, коlestирамін, тощо), пробукол, лікарські засоби на основі нікотинової кислоти (наприклад, нікомол, ніцеритол, тощо), етил ейкозапентат, рослинні стероли (наприклад, соєвий стерол, уризанол, тощо) і т.п.

Приклади антигіпертензивних агентів включають інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (наприклад, каптоприл, енаприл, еналаприл, делаприл, тощо), антагоністи ангіотензину II (наприклад, кандесартан цілсекетил, лосартан, епросартан, валсартан, телмісартан, ірбесартан, тазосартан, тощо), кальцієві антагоністи (наприклад, манідипін, ніфедипін, нікардипін, амлодипін, ефонідипін, тощо), відкривачі кальцієвих каналів (наприклад, левкромаркалін, L-27152, AL 0671, NIP-121, тощо), клонідин і т.п.

Приклади агентів проти ожиріння включають агенти, спрямовані проти ожиріння, що діють на центральну нервову систему (наприклад, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сібутрамін, амфепрамон, дексамфетамін, мазиндол, фенілпропаноламін, клобензорекс, тощо), інгібітори ліпази підшлункової залози (наприклад, орлістат), (β 3 агоністи (наприклад, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, тощо), пептидні препарати, що знижують апетит (наприклад, лептин, CNTF (циліарний нейротрофічний фактор), тощо), агоністи холецистокініну (наприклад, лінтитрипт, FPL-15849, тощо) і т.п.

Приклади діуретиків включають похідні ксантину (наприклад, саліцилат натрію та теобромін, саліцилат кальцію, теобромін, тощо), препарати тіазиду (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутіазид, політіазид, метиклотіазид, тощо), препарати антиальдостерону (наприклад, спіронолактон, триамтерен, тощо), інгібітори карбонатдегідратази (наприклад, ацетозоламід, тощо), препарати хлорбензолсульфонамідів (наприклад, хлорталідон, мефрузид, індапамід, тощо), азоземід, ізосорбіт, етакринову кислоту, піретанід, буметанід, фуросемід і т.п.

Приклади антитромбічних агентів включають гепарин (наприклад, гепарин натрію, гепарин кальцію, дальтепарин калію, тощо), варфарин (наприклад, варфарин калію, тощо), антитромбінові лікарські засоби (наприклад, урокіназа, тизокіназа, альтеплаз, натеплаз, монтеплаз, памітеплаз, тощо), інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, гідрохлорид тіклопідину, цилостазол, етил ейкозапентат, берапрост натрію, гідрохлорид сарпогрелату, тощо) і т.п.

Активний інгредієнт (за винятком інсулінових сенсibilізаторів), що використовується у даному винаході, бажано представляє собою терапевтичний агент для лікування діабету, більш бажано бігуанід та сульфонілсечовину, особливо бажано метформін або його сіль (бажано гідрохлорид метформіну).

Середній розмір активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) бажано складає від 0,5 до 1000мкм, більш бажано від 1 до 200мкм. Зокрема, коли активний інгредієнт являє собою бігуанід (бажано гідрохлорид метформіну), то середній розмір бігуаніду (бажано гідрохлориду метформіну) переважно складає від

10 до 100мкм, більш бажано від 10 до 80мкм.

Згаданий вище бажаний середній розмір застосовують до активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), що використовується як вихідний матеріал (включаючи розпилений продукт, який одержують шляхом розпилення, змішаний розпилений продукт, який одержують шляхом розпилення разом з наповнювачем і т.п. при здійсненні процесу одержання твердого препарату) для отримання твердого препарату згідно з даним винаходом. Іншими словами, середній розмір активного інгредієнту може бути змінений завдяки коагуляції активного інгредієнту і т.п. при здійсненні процесу одержання твердого препарату згідно з даним винаходом або під час процесу зберігання твердого препарату після одержання.

Як активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), що має бажаний згаданий вище середній розмір, може використовуватися, наприклад, комерційно доступний продукт. Крім того, активний інгредієнт, що має бажаний згаданий вище середній розмір, може також бути одержаний шляхом розпилювання активного інгредієнту, що має великий середній розмір. У даному винаході розпилення здійснюють згідно з відомим способом, що використовується, наприклад, за допомогою лопатевого млина, молоткового млина, струминного млина і т.п.

Зокрема, коли твердий препарат одержують при використанні активного інгредієнту, що має слабку силу зв'язування та порівняно великий середній розмір, використання великої кількості добавок, таких, як зв'язувальний агент і т.п., може бути призначене для досягнення достатньої твердості препарату. Проте шляхом забезпечення меншого середнього розміру активного інгредієнту велика кількість добавок, таких, як зв'язувальний агент, тощо, не є необхідною, це дає можливість підвищити вміст лікарського засобу твердого препарату.

Що стосується активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), що має бажаний середній розмір, згаданий вище, то його дисперсність бажано є такою, що "частинки, що мають розмір не більший, ніж 0,1мкм, містяться у кількості не більше, ніж 1% від загальної кількості, а частинки, що мають розмір не менший, ніж 3000мкм, містяться у кількості не більше, ніж 10% від загальної кількості".

Співвідношення середнього розміру згаданого вище активного (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) до середнього розміру згаданого інсулінового сенсibilізатора бажано складає від 0,5 до 15, більш бажано від 0,5 до 10.

При застосуванні такого співвідношення середнього розміру інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт можуть бути дисперговані більш однорідно.

Згадане вище бажане співвідношення застосовують до інсулінового сенсibilізатора та активного інгредієнта, що використовується як вихідний матеріал (включаючи розпилений продукт, одержаний шляхом розпилення, змішаний розпилений продукт, одержаний шляхом розпилення разом з наповнювачем, тощо, під час здійснення процесу одержання твердого препарату) для одержання твердого препарату за даним винаходом. Іншими словами, середній розмір активного інгредієнту може бути змінений завдяки коагуляції активного інгредієнту і т.п. при здійсненні процесу одержання твердого препарату згідно з даним винаходом або під час процесу зберігання твердого препарату після одержання.

Найбільш бажана комбінація інсулінового сенсibilізатора та активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) у твердому препараті за даним винаходом є такою, що містить гідрохлорид піоглітазону та гідрохлорид метформіну.

Твердий препарат за даним винаходом містить фазу (частину), в якій інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) є однорідно диспергованими.

Тобто, твердий препарат за даним винаходом може бути препаратом, в якому інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) є однорідно диспергованими у всьому препараті, або може бути препаратом, що лише частково містить такий препарат, як покритий оболонкою препарат, одержаний шляхом покриття препарату, в якому інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) є однорідно диспергованими в усьому препараті, і т.п.

У даному винаході як дозовану форму твердого препарату слід згадати, наприклад, таблетку, капсулу, гранулу, порошок, пастилку, тощо. Дозована форма твердого препарату переважно представляє собою таблетку. Крім того, форма твердого препарату може бути будь-якою з таких, як округла, капсулоподібна, продовгувата, тощо. Коли вага твердого препарату є високою, то капсулоподібні та продовгуваті форми є бажаними з точки зору зручності введення.

Твердий препарат за даним винаходом може містити допоміжну речовину, що традиційно використовується в області техніки для створення препаратів. Як такий допоміжний агент можуть бути згадані, наприклад, наповнювач, дезінтегруючий агент, зв'язувальний агент, лубрикант, забарвлювальний агент, агент для регуляції значення рН, поверхнево-активна речовина, стабілізатор, підкислювач, смаковий агент, глідант і т.п. Ці допоміжні речовини використовуються у кількостях, що звичайно використовуються у цій галузі техніки для композицій препаратів.

Як наповнювачі можуть бути згадані, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, частково попередньо желатинований крохмаль, пористий крохмаль, тощо; цукри та цукрові спирти, такі, як лактоза, фруктоза, глюкоза, маніт, сорбіт, тощо; безводний фосфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, осажденний карбонат кальцію, силікат кальцію, тощо.

Як дезінтегруючі агенти можуть використовуватися, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза кальцію, карбоксиметилловий крохмаль натрію, низько заміщена гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропіловий крохмаль, тощо. Кількість дезінтегруючого агенту, що використовується, бажано складає 0,5-25 вагових частин, більш бажано 1-15 вагових частин, на 100 вагових

частин твердого препарату.

Як зв'язувальні агенти можуть бути згадані, наприклад, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, порошок гуміарабіку, тощо. Кількість зв'язувального агенту, що використовується, бажано складає 0,1-50 вагових частин, більш бажано 0,5-40 вагових частин, на 100 вагових частин твердого препарату. Зв'язувальний агент бажано являє собою гідроксипропілцелюлозу або полівінілпіролідон. Зокрема, коли активний інгредієнт, що використовується у даному винаході, являє собою гідрохлорид метформіну, то полівінілпіролідон є бажаним.

Бажані приклади лубриканту включають стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, естери цукрози жирних кислот, стеарилфумарат натрію, тощо.

Як забарвлювальний агент можуть бути згадані, наприклад, харчові барвники такі, як харчовий жовтий №5, харчовий червоний №2, харчовий блакитний №2, тощо, харчові барвники на основі пігменту червонуватого кольору, триоксид диаліза, тощо.

Як агент для регуляції значення рН можуть бути згадані цитрат, фосфат, карбонат, тартрат, фумарат, ацетат, сіль амінокислоти, тощо.

Як поверхнево-активний агент можуть бути згадані лаурилсульфат натрію, полісорбат 80, поліоксіетилен (160), поліоксипропілен (30) гліколь, тощо.

Як стабілізатор можуть бути згадані, наприклад, токоферол, едетат тетранатрію, нікотинамід, циклодекстрини, тощо.

Як підкислювач можуть бути згадані, наприклад, аскорбінова кислота, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, тощо.

Як барвник можуть бути згадані, наприклад, ментол, олія м'яти перечної, лимонна олія, ванілін, тощо.

Як глідант можуть бути згадані, наприклад, світлий кремнієвий ангідрид, гідратований діоксид кремнію, тощо. Як використовується в даній заявці, світлий кремнієвий ангідрид може представляти собою будь-який, що містить гідрат діоксиду кремнію ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (п є цілим числом) як основний компонент, як конкретні приклади такого можна згадати Sylysia320 (торгова марка Fuji Silysia Chemical Ltd.), AEROSIL200 (торгова марка, NIPPON AEROSIL CO., LTD.) і т.п.

Згадані вище допоміжні речовини можуть використовуватися у суміші двох або більше своїх видів у прийнятному співвідношенні.

Вміст інсулінового сенсibilізатора у твердому препараті за даним винаходом складає, наприклад, 0,01-100 вагових частин, бажано 1-99 вагових частин, на 100 вагових частин твердого препарату за даним винаходом.

Зокрема, коли інсуліновий сенсibilізатор являє собою гідрохлорид піоглітазону, то вміст гідрохлориду піоглітазону твердого препарату за даним винаходом складає, наприклад, бажано 0,01-15 вагових частин, більш бажано 0,5-10 вагових частин, на 100 вагових частин твердого препарату за даним винаходом.

Вміст активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) у твердому препараті за даним винаходом складає, наприклад, 0,1-100 вагових частин, бажано 1-99 вагових частин, на 100 вагових частин твердого препарату за даним винаходом.

Зокрема, коли активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) являє собою бігуанід (бажано гідрохлорид метформіну), то вміст бігуаніду (бажано гідрохлорид метформіну) у твердому препараті за даним винаходом складає, наприклад, бажано 5-98 вагових частин, більш бажано 15-96 вагових частин, на 100 вагових частин твердого препарату за даним винаходом.

Твердий препарат за даним винаходом може бути одержаний, наприклад, шляхом однорідного перемішування інсулінового сенсibilізатора та активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) зі згаданими вище допоміжними речовинами, якщо це є необхідним, або однорідного перемішування після грануляції і подальшого компресійного пресування.

У даній заявці перемішування здійснюють при використанні, наприклад, змішувача, такого, як змішувач V-типу, перекидного змішувача і т.д., а грануляцію проводять при використанні, наприклад, високошвидкісного змішувального гранулятора, пристрою для грануляції та осушення у псевдозрідженому шарі і т.п. Компресійне формування, наприклад, видавлювання, здійснюють при тиску $5\text{-}35\text{кН/см}^2$, використовуючи один пристрій для таблетування видавлюванням, обертовий таблетувальний пристрій, тощо.

Для компресійного формування при використанні згаданого вище таблетувального пристрою бажано використовують конічний пуансон для запобігання закупорюванню виливниці.

Твердий препарат за даним винаходом бажано одержують шляхом грануляції інсулінового сенсibilізатора та активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) разом з допоміжними речовинами, якщо це є необхідним, такими, як наповнювач, глідант, тощо, при розпилюванні розчинника (наприклад, води, етанолу), який містить зв'язувальний агент (бажано полівінілпіролідон, коли активний інгредієнт являє собою гідрохлорид метформіну), диспергований або розчинений у ньому, висушування одержаних гранул, змішування гранул з допоміжними агентами, такими, як наповнювач, дезінтегруючий агент, лубрикант і т.п., та подальшого компресійного формування суміші.

Покритий оболонкою препарат також може бути одержаний шляхом покриття спресованого продукту, одержаного шляхом компресійного формування, як описано вище, покривною основою.

Як цукрову покривну основу використовують цукрозу та один або більше агентів, вибраних з тальку, осажденного карбонату кальцію, желатину, гуміарабіку, пулупану, карнаубського воску і т.п.; також використовують у комбінації.

Як водорозчинну основу плівкового покриття слід згадати, наприклад, полімери целюлози, такі, як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза,

метилгідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, метилгідроксietилцелюлоза, тощо; синтетичні полімери, такі, як полівінілацеталь діетиламіноацетат, аміноалкілметакрилатний співполімер E [Eudragit E (торгова марка), Rohm Pharma], полівінілпіролідон, тощо; полісахариди, такі, як пулулан, тощо.

Як основу кишкового плівкового покриття можна згадати целюлозні полімери, такі, як фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, карбоксиметилетилцелюлоза, ацетат-фталат целюлози, тощо, акрилові полімери, такі, як співполімер L метакрилової кислоти [Eudragit L (торгова марка), Rohm Pharma], співполімер метакрилової кислоти LD [Eudragit L-30D55 (торгова марка), Rohm Pharma], співполімер метакрилової кислоти S [Eudragit S (торгова марка), Rohm Pharma], тощо; природні речовини, такі, як шелак, тощо.

Як основу для плівкового покриття тривалого вивільнення можна згадати, наприклад, полімери целюлози, такі, як етилцелюлоза, тощо; акрилові полімери, такі, як аміноалкілметакрилатний співполімер RS [Eudragit RS (торгова марка), Rohm Pharma], етилакрилат-метилметакрилатна співполімерна суспензія [Eudragit NE (торгова марка), Rohm Pharma], тощо.

Згадані вище основи для плівкового покриття можуть використовуватися після перемішування двох або більше їх видів у прийнятних співвідношеннях. Для покриття можуть використовуватися покривні допоміжні речовини.

Як допоміжні речовини для покриття можна згадати, наприклад, світлий захисний агент та/або забарвлювальний агент, такий, як оксид титану, тальк, триоксид дизаліза і т.п.; пластифікатори, такі, як поліетиленгліколь, триетилцитрат, касторова олія, полісорбати, тощо; органічні кислоти, такі, як лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, аскорбінова кислота і т.п.

Нанесення покриття здійснюють у відповідності з відомими способами, наприклад, при використанні обладнання для нанесення покриття.

Коли препарат з покриттям одержують шляхом нанесення покриття на згаданий вище спресований продукт, то частка спресованого продукту звичайно складає 70-99 вагових частин, бажано 90-98 вагових частин на 100 вагових частин препарату з покриттям.

Крім того, на твердий препарат згідно з даним винаходом може бути нанесена позначка або літера для його розпізнавання, та може бути нанесена розділювальна лінія для полегшення можливості розділення.

З аспектів міцності препарату і т.п. твердий препарат за даним винаходом переважно має нанесене покриття.

Твердий препарат за даним винаходом бажано має твердість від 100 до 400Н.

Твердий препарат за даним винаходом переважно має фазу, в якій інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), що має співвідношення свого середнього розміру до середнього розміру вказаного інсулінового сенсibilізатора від 0,5 до 15 (бажано від 0,5 до 10), є однорідно диспергованими.

Згадане вище бажане співвідношення застосовують до інсулінового сенсibilізатора та активного інгредієнта, що використовуються як вихідний матеріал (включаючи розпилений продукт, одержаний шляхом розпилення, змішаний розпилений продукт, одержаний шляхом розпилення разом з наповнювачем і т.п., під час здійснення процесу одержання твердого препарату) для одержання твердого препарату за даним винаходом. Іншими словами, згадане вище бажане співвідношення може змінюватися під час процесу одержання твердого препарату за даним винаходом або під час процесу зберігання твердого препарату після одержання.

Твердий препарат за даним винаходом переважно демонструє коефіцієнт варіації вмісту інсулінового сенсibilізатора не більше, ніж 6%. Коефіцієнт варіації бажано не є більшим 4%.

Як використовується у контексті даної заявки "коефіцієнт варіації вмісту інсулінового сенсibilізатора" є процентом (%), одержаним шляхом підрахунку середнього значення та стандартного відхилення вмісту інсулінового сенсibilізатора множини твердих препаратів та ділення стандартного відхилення на середнє значення. Вміст інсулінового сенсibilізатора твердого препарату може бути виміряний за допомогою відомих способів (наприклад, рідинної хроматографії).

Твердий препарат за даним винаходом переважно вивільняє не менше 70% інсулінового сенсibilізатора протягом 30 хвилин в аналізі розчинення у відповідності зі способом перемішування (Paddle Method) при використанні буфера хлористоводнева кислота-хлорид калію (pH 2,0) як аналітичного буфера при 37°C, 50об./хв.

У даній заявці тест розчинення здійснювали згідно зі способом, описаним в Фармакопеї Японії 14-ого видання. Крім того, буфер хлористоводнева кислота-хлорид калію (pH 2,0), що використовується як тестовий розчин, може бути одержаний згідно з відомим способом. Кількість буфера хлористоводнева кислота-хлорид калію, що використовується як аналітичний буфер, звичайно складає 900мл.

Твердий препарат за даним винаходом може вводитися орально або парентерально та безпечним для ссавця способом (наприклад, миші, пацюку, кролю, кішці, собаці, корові, коню, мавпі, людині, тощо).

Твердий препарат за даним винаходом та кожний компонент (наприклад, інсуліновий сенсibilізатор, такий, як гідрохлорид піоглітазону, тощо) у твердому препараті є корисними як агент для профілактики або лікування, наприклад, діабету (наприклад, діабету типу 1, діабету типу 2, гестаційного діабету, тощо), гіперліпідемії (наприклад, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, гіпо-HDL-емії, післяобідньої гіперліпідемії, тощо), порушеної глюкоза-толерантності [IGT (порушена толерантність до глюкози)], діабетичних ускладнень [наприклад, нейропатії, нефропатії, ретинопатії, катаракти, макроангіопатії, остеопенії, гіперосмолярної діабетичної коми], інфекційних захворювань (наприклад, респіраторних інфекцій, інфекцій сечового тракту, шлунково-кишкових інфекцій, шкірних інфекцій м'яких тканин, інфекцій нижніх кінцівок, тощо), діабетичної гангри, ксеростомії, гіпоакузії, серцево-судинного розладу, розладу периферичної циркуляції крові, тощо], ожиріння, остеопорозу, кахексії (наприклад, ракової кахексії, туберкульозної кахексії, діабетичної кахексії,

кахексії захворювання крові, кахексії ендокринного захворювання, кахексії інфекційного захворювання або кахексії внаслідок синдрому набутого імунodefіциту), жирового переродження печінки, гіпертензії, синдрому полікістозу яєчника, ниркового захворювання (наприклад, діабетичної нефропатії, гломерулярного нефриту, гломерулосклерозу, нефротичного синдрому, гіпертензивного нефросклерозу, кінцевої стадії ниркового захворювання, тощо), м'язової дистрофії, інфаркту міокарда, стенокардії, серцево-судинного випадку (наприклад, церебрального інфаркту, церебральної апоплексії), синдрому інсулінорезистентності, синдрому Х, дисметаболічного синдрому, гіперінсулінемії, сенсорного розладу, індукованого гіперінсулінемією, пухлини (наприклад, лейкемії, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку шкіри, тощо), синдрому подразненого кишечника, гострої або хронічної діареї, запальних захворювань [наприклад, хвороби Альцгеймера, хронічного ревматоїдного артриту, спондильозної деформації, остеоартриту, люмбаго, подагри, післяоперативного або травматичного запалення, лікування набряків, невралгії, фаринголарингіту, циститу, гепатиту (включаючи неалкогольний стеатогепатит), пневмонії, панкреатиту, запального захворювання кишечника, виразкового коліту, тощо], вісцерального синдрому ожиріння, атеросклерозу (наприклад, атеросклерозу, тощо) і т.п.

Твердий препарат згідно з даним винаходом та кожний компонент (наприклад, інсуліновий сенсibilізатор, такий, як гідрохлорид піоглітазону і т.п.) у твердому препараті є корисними для вторинного запобігання різноманітним захворюванням, згаданим вище (наприклад, вторинного запобігання серцево-судинному випадку, такого як серцевий інфаркт, тощо) та пригнічення розвитку (наприклад, пригнічення розвитку порушеної глюкозатолерантності у діабетиків, пригнічення розвитку атеросклерозу у пацієнтів, що страждають на діабет).

Доза твердого препарату згідно з даним винаходом потребує тільки ефективної кількості інсулінового сенсibilізатора та активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), що містяться у твердому препараті.

Ефективна доза інсулінового сенсibilізатора складає в загальному випадку, наприклад, 0,01-500мг/доба, бажано 0,1-100мг/доба, для дорослого (вага тіла 60кг).

Зокрема, ефективна кількість гідрохлориду піоглітазону в загальному випадку складає 7,5-60мг/доба, бажано 15-60мг/доба, для дорослого (вага тіла 60кг), у випадку, коли інсуліновий сенсibilізатор представляє собою гідрохлорид піоглітазону.

Коли інсуліновий сенсibilізатор представляє собою малат розіглітазону, то ефективна кількість малату розіглітазону в загальному випадку складає 1-12мг/доба, бажано 2-8мг/доба, для дорослого (вага тіла 60кг).

Ефективна кількість активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) складає в загальному випадку, наприклад, 0,01-10000мг/доба, бажано 0,1-5000мг/доба, для дорослого (вага тіла 60кг).

Зокрема, ефективна кількість бігуаніду (бажано гідрохлориду метформіну) в загальному випадку складає 125-2550мг/доба, бажано 250-2550мг/доба, для дорослого (вага тіла 60кг), коли активний інгредієнт являє собою бігуанід (бажано гідро хлорид метформіну).

Частота введення твердого препарату згідно з даним винаходом для згаданих вище ссавців на добу переважно складає 1 або 2 рази на добу, більш бажано один раз на добу. Зокрема, твердий препарат згідно з даним винаходом бажано вводять ссавцеві один раз на добу перед сніданком.

Твердий препарат згідно з даним винаходом може використовуватися в комбінації з одним або більше фармацевтичними агентами, вибраними з терапевтичних агентів для лікування діабету, терапевтичних агентів для лікування ускладнень діабету, терапевтичних агентів для лікування гіперліпідемії, антигіпертензивних агентів, агентів проти ожиріння, діуретиків, антитромбічних агентів і т.п. (в даній заявці іноді скорочено згадуються як супутні лікарські засоби). Як супутні лікарські засоби, що можуть використовуватися, можна згадати ті, що проілюстровані як активний інгредієнт. Час введення твердого препарату згідно з даним винаходом та супутнього лікарського засобу не є обмеженими, вони можуть вводитися одночасно або шаховому порядку індивідууму, для якого здійснюють введення. Крім того, твердий препарат згідно з даним винаходом та супутній лікарський засіб можуть вводитися індивідууму, для якого здійснюють введення, як один препарат, що їх містить.

Доза супутнього лікарського засобу може бути прийнятним чином визначена на основі дози, яка використовується клінічно. Крім того, співвідношення твердого препарату за даним винаходом та супутнього лікарського засобу, які перемішують, може бути прийнятим чином визначена в залежності від пацієнта, якому вводять препарат, шляху введення, захворювання, яке піддають лікуванню, стану пацієнта, комбінації, тощо. Наприклад, коли індивідуумом, якому вводять препарат, є людина, то супутній лікарський засіб використовують у кількості від 0,01 до 100 вагових частин на одну вагову частину твердого препарату за даним винаходом.

Використання супутнього лікарського засобу, таким чином, забезпечує надзвичайні ефекти, такі, як 1) поліпшення дії твердого препарату згідно з даним винаходом або супутнього лікарського засобу (синергічний ефект на дію фармацевтичних агентів), 2) зниження дози твердого препарату згідно з даним винаходом або супутнього лікарського засобу (ефект зниження дози фармацевтичних агентів у порівнянні з введенням окремого лікарського засобу), 3) зниження вторинного впливу твердого препарату згідно з даним винаходом або супутнього лікарського засобу, і т.п.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання твердого препарату, що містить фазу (частину), в якій інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів) є однорідно диспергованими, що включає грануляцію у псевдозрідженому шарі інсулінового сенсibilізатора та активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), що має співвідношення свого середнього розміру до середнього розміру вказаного інсулінового сенсibilізатора в межах від 0,5 до 15 (бажано від 0,5 до 10).

В даній заявці грануляцію у псевдозрідженому шарі здійснюють згідно зі способом, який є відомим сам по

собі, наприклад, при використанні осушувача для грануляції у псевдозрідженому шарі, тощо. Якщо це є необхідним, то можна додавати додаткові речовини, такі, як наповнювач, глідант, зв'язувальний агент, і т.п. під час або перед здійсненням грануляції у псевдозрідженому шарі. Альтернативно, гранули, одержані за допомогою грануляції у псевдозрідженому шарі, можуть змішуватися з додатковими речовинами, такими, як наповнювач, дезінтегруючий агент, лубрикант і т.п., якщо це є необхідним, та піддаватися компресійному формуванню, а одержаний спресований продукт може додатково покриватися покривною основою.

Як використовується у даній заявці, як додаткову речовину та покривну основу можна використовувати такі, що подібні до тих, які були згадані вище. У доповнення, компресійне формування та покриття проводять так, як описано вище.

Спосіб одержання згідно з даним винаходом є корисним для одержання твердого препарату, який містить добре розчинний у воді активний інгредієнт (наприклад, гідрохлорид метформіну) як прийнятний спосіб одержання твердого препарату, що є відмінним за своїми препаративними характеристиками, такими, як однорідність вмісту та властивість розчинення активного інгредієнту та інсулінового сенсibilізатора, твердості препарату, тощо.

Даний винахід пояснюється більш детально у наступних посиланнях на приклади, базові приклади, порівняльний приклад та експериментальні приклади, які не повинні вважатися обмежувальними.

У наступних прикладах та порівняльному прикладі середній розмір вимірюють за допомогою пристрою Helos&Rodos (торгова назва, виробляється Sympatec). У представлених прикладах, крім того, використовувалися різні додаткові речовини, такі, як стеарат магнію, тощо, а також продукти, сумісні з Фармакопеєю Японії, 14-е видання.

Приклад 1

Гідрохлорид метформіну (середній розмір: 29мкм, 267,6г), гідрохлорид піоглітазону (середній розмір: 13мкм, 8,7г) та кукурудзяний крохмаль (4,2г) поміщали у сушильний апарат пристрою для грануляції у псевдозрідженому шарі (виробляється POWREX CORPORATION, LAB-1), піддавали грануляції при розпилюванні очищеної води (195г), яка містить полівінілпіролідон (19,5г), та висушували для одержання гранул.

Додавали мікрокристалічну целюлозу (18,87г), кроскармелозу натрію (16,85г) та стеарат магнію (1,35г) та перемішували з одержаними гранулами.

Одержану порошкову суміш таблетували при використанні таблетувальної машини (виробляється Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (розмір таблетки: довший діаметр 3,5мм × короткий діаметр 8,5мм, компресійний тиск: 9,6кН/см²) для одержання таблеток, що важать 630мг кожна.

Приклад 2

Гідрохлорид метформіну (середній розмір: 29мкм, 2283,1г), гідрохлорид піоглітазону (середній розмір: 13мкм, 75,5г), Sylisia320 (торгова марка, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4г), мікрокристалічну целюлозу (85,7г) поміщали у сушильний апарат пристрою для грануляції у псевдозрідженому шарі (виробляється POWREX CORPORATION, FD-3SN), піддавали грануляції при розпилюванні очищеної води (1507г), яка містить полівінілпіролідон (150,7г), та висушували для одержання гранул.

Додавали мікрокристалічну целюлозу (170г), кроскармелозу натрію (137,8г) та стеарат магнію (9,1г) та перемішували з одержаними гранулами.

Одержану порошкову суміш таблетували при використанні таблетувальної машини (виробляється Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (розмір таблетки: довший діаметр 13,5мм × короткий діаметр 8,5мм, компресійний тиск: 9,6кН/см²) для одержання таблеток, що важать 638мг кожна.

Одержані таблетки (1200г) вносили в апарат для нанесення покриття (Hicoater 30, виробляється POWREX CORPORATION), та покриття здійснювали шляхом розпилення розчину для покриття при температурі на вході 80°C та при швидкості 2,0г/хв. для одержання таблеток з покриттям, що важать 657мг кожна. Як розчин для покриття використовували дисперсію гідроксипропілметилцелюлози (22,0г), поліетиленгліколю 6000 (4,2г), оксиду титану (4,2г) та тальку (4,2г) в очищеній воді (446г).

Приклад 3

Гідрохлорид метформіну (середній розмір: 29мкм, 2318,2г), гідрохлорид піоглітазону (середній розмір: 13мкм, 45,1г), Sylisia320 (торгова марка, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4г), мікрокристалічну целюлозу (86,4г) поміщали у сушильний апарат пристрою для грануляції у псевдозрідженому шарі (виробляється POWREX CORPORATION, FD-3SN), піддавали грануляції при розпилюванні очищеної води (1500г), яка містить полівінілпіролідон (150г), та висушували для одержання гранул.

Додавали мікрокристалічну целюлозу (170г), кроскармелозу натрію (138,2г) та стеарат магнію (9,0г) та перемішували з одержаними гранулами.

Одержану порошкову суміш таблетували при використанні таблетувальної машини (виробляється Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (розмір таблетки: довший діаметр 17,5мм × короткий діаметр 9,5мм, компресійний тиск: 11кН/см²) для одержання таблеток, що важать 1070мг кожна.

Одержані таблетки (1200г) вносили в апарат для нанесення покриття (Hicoater 30, виробляється POWREX CORPORATION), та покриття здійснювали шляхом розпилення розчину для покриття при температурі на вході 80°C та при 2,0г/хв. для одержання таблеток з покриттям, що важать 1100мг кожна. Як розчин для покриття використовували дисперсію гідроксипропілметилцелюлози (2,7г), поліетиленгліколю 6000 (4,0г), оксиду титану (4,0г) та тальку (4,0г) в очищеній воді (327г).

Приклад 4

Гідрохлорид метформіну (середній розмір: 29мкм, 2325,6г), гідрохлорид піоглітазону (середній розмір:

13мкм, 38,4г), Sylsias320 (торгова марка, Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4г), мікрокристалічну целюлозу (88,1г) поміщали у сушильний апарат пристрою для грануляції у псевдозрідженому шарі (виробляється POWREX CORPORATION, FD-3SN), піддавали грануляції при розпилюванні очищеної води (1491г), яка містить

полівінілпіролідон (149,1г), та висушували для одержання гранул.

Додавали мікрокристалічну целюлозу (170г), кроскармелозу натрію (137,1г) та стеарат магнію (8,8г) та перемішували з одержаними гранулами.

Одержану порошкову суміш таблетували при використанні таблетувальної машини (виробляється Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (розмір таблетки: довший діаметр 20,0мм × коротший діаметр 10,0мм,

компресійний тиск: 11кН/см²) для одержання таблеток, що важать 1255мг кожна.

Одержані таблетки (1200г) вносили в апарат нанесення для покриття (Hicoater 30, виробляється POWREX CORPORATION), та покриття здійснювали шляхом розпилення розчину для покриття при температурі на вході 80°C та при 2,0г/хв. для одержання таблеток з покриттям, що важать 1290мг кожна. Як розчин для покриття використовували дисперсію гідроксипропілметилцелюлози (2,8г), поліетиленгліколю 6000 (3,9г), оксиду титану (3,9г) та тальку (3,9г) в очищеній воді (325г).

Приклад 5

Гідрохлорид піоглітазону (середній розмір: 13мкм) (10000г) та мікрокристалічну целюлозу (2500г) вносили у змішувач (POWREX CORPORATION, вертикальний гранулятор) та поєднували при перемішуванні. Одержану суміш розпилювали у струминному розпилювачі (NPK Co., Ltd., 100SP) для одержання розпиленого продукту (середній розмір: 3,6мкм) суміші гідрохлорид піоглітазону/мікрокристалічна целюлоза.

Гідрохлорид метформіну (середній розмір: 29мкм, 4250г), розпилений продукт (середній розмір: 3,6мкм, 103,3г), що представляє собою суміш гідрохлориду піоглітазону і мікрокристалічної целюлози, та мікрокристалічну целюлозу (131,9г) поміщали у сушильний апарат пристрою для грануляції у псевдозрідженому шарі (виробляється POWREX CORPORATION, FD-5S), піддавали грануляції при розпилюванні очищеної води (1375г), яка містить полівінілпіролідон (275г), та висушували для одержання гранул.

Додавали мікрокристалічну целюлозу (320г), кроскармелозу натрію (253,4г) та стеарат магнію (16,5г) та перемішували з одержаними гранулами.

Одержану порошкову суміш таблетували при використанні таблетувальної машини (виробляється Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (розмір таблетки: довший діаметр 17,5мм × коротший діаметр 9,5мм, компресійний тиск: 20кН/пуансон), оснащений конічним пуансоном для одержання таблеток, що важать 1070мг кожна.

Одержані таблетки (3600г) вносили в апарат для нанесення покриття (DRIACOATER500, що виробляється POWREX CORPORATION) та розчин для покриття розпилювали при температурі на вході 80 °C і при 15,0г/хв. для одержання таблеток з покриттям, що важать 1100мг кожна. Як розчин для покриття використовували дисперсію гідроксипропілметилцелюлози (63,8г), поліетиленгліколю 6000 (12,3г), оксиду титану (12,3г) та тальку (12,3г) в очищеній воді (1000г).

Приклад 6

Гідрохлорид піоглітазону (середній розмір: 13мкм, 10000г) та мікрокристалічну целюлозу (2500г) вносили у змішувач (POWREX CORPORATION, вертикальний гранулятор) та поєднували при перемішуванні. Одержану суміш розпилювали у струминному розпилювачі (NPK Co., Ltd., 100SP) для одержання розпиленого продукту (середній розмір: 3,6мкм) суміші гідрохлориду піоглітазону та мікрокристалічної целюлози.

Гідрохлорид метформіну (середній розмір: 29мкм, 4500г), розпилений продукт (середній розмір: 3,6мкм, 185,9г), що представляє собою суміш гідрохлорид піоглітазону/мікрокристалічна целюлоза, та мікрокристалічну целюлозу (127,5г) поміщали у сушильний апарат пристрою для грануляції у псевдозрідженому шарі (POWREX CORPORATION, FD-5S), піддавали грануляції при розпилюванні очищеної води (1485г), яка містить полівінілпіролідон (297г), та висушували для одержання гранул.

Додавали мікрокристалічну целюлозу (342г), кроскармелозу натрію (271,5г) та стеарат магнію (18г) та перемішували з одержаними гранулами.

Одержану порошкову суміш таблетували при використанні таблетувальної машини (виробляється Kikusui Seisakusho, Ltd., Correct12HUK) (розмір таблетки: довший діаметр 13,5мм × коротший діаметр 8,5мм, компресійний тиск: 15кН/пуансон), оснащений конічним пуансоном для одержання таблеток, що важать 638мг кожна.

Одержані таблетки (3600г) вносили в апарат для нанесення покриття (DRIACOATER500, що виробляється POWREX CORPORATION) та розчин для покриття

розпилювали при температурі на вході 80°C і при 15,0г/хв. для одержання таблеток з покриттям, що важать 657мг кожна. Як розчин для покриття використовували дисперсію гідроксипропілметилцелюлози (67,4г), поліетиленгліколю 6000 (13г), оксиду титану (13г) та тальку (13г) в очищеній воді (1064г).

Базовий Приклад 1

[Одержання агенту для покриття]

Гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (TC-5) (350,4г) та поліетиленгліколь 6000 (72г) розчиняли в очищеній воді (4320г). Оксид титану (48г) та жовтий триоксид дизаліза (9,6г) диспергували в одержаному розчині для одержання агенту для покриття.

[Одержання таблеток без покриття]

(Е)-4-[4-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліметокси)бензилоксіміно]-4-фенілмасляну кислоту (далі в даній заявці застосовується аббревіатура Сполука А, 1184г), лактозу (1991г), кукурудзяний крохмаль (366,3г) та

кроскармелозу натрію (233,9г) поміщали у сушильний апарат пристрою для грануляції у псевдозрідженому шарі (виробляється POWREX CORPORATION), попередньо нагрівали, перемішували та гранулювали при розпилюванні водного розчину (2591г), який містить гідроксипропілцелюлозу (142,5г). Одержаний порошок гранул (3696г) пропускали через потужний млин (випускається Showa Chemical Machinery Engineering) для одержання порошку з певним розміром частинок. Одержаний порошок з частинками певного розміру (3485г), кукурудзяний крохмаль (127,1г) та стеарат магнію (18,15г) перемішували у перекидному змішувачі (виробляється Showa Chemical Machinery Engineering), а одержаний змішаний порошок піддавали таблетуванню у таблетувальній машині (виробляється Kikusui Seisakusho Ltd.) для одержання таблеток без покриття.

[Одержання таблеток з покриттям]

Згаданий вище агент для покриття розпилювали на одержані 24000 таблетки без покриття у пристрої для нанесення покриття (виробляється POWREX CORPORATION) для одержання таблеток з покриттям (24000 таблетки), що містять 32,0мг Сполуки А на таблетку та мають наступний склад.

Таблеткова композиція (склад на таблетку):

(таблетка без покриття)

1) Сполука А	32,0мг
2) Лактоза	53,8мг
3) Кукурудзяний крохмаль	13,75мг
4) Кроскармелоза натрію	6,05мг
5) Гідроксипропілцелюлоза	3,85мг
6) Стеарат магнію	0,55мг
Усього	110,0мг

(Компоненти покриття)

7) Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	2,92мг
8) Поліетиленгліколь 6000	0,6мг
9) Оксид титану	0,4мг
10) Жовтий триоксид дизаліза	0,08мг
Усього	114,0мг

Базовий Приклад 2

[Одержання агенту для покриття]

Гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (ТС-5) (101,9г) та поліетиленгліколь 6000 (20,4г) розчиняли в очищеній воді (1224г). Оксид титану (13,6г) та жовтий триоксид дизаліза (0,136г) диспергували в одержаному розчині для одержання агенту для покриття.

[Одержання таблеток без покриття]

Таким же чином, як описано у Базовому Прикладі 1, готували змішаний порошок та одержаний змішаний порошок таблетували за допомогою таблетувальної машини (Kikusui Seisakusho Ltd.) для одержання таблеток без покриття.

[Одержання таблеток з покриттям]

Згаданий вище агент для покриття розпилювали на 600 таблеток без покриття у пристрої для нанесення покриття (виробляється Freund Corporation) для одержання таблеток з покриттям (600 таблеток), які містять 48,0мг Сполуки А на таблетку та мають наступний склад.

Таблеткова композиція (склад на таблетку):

(таблетка без покриття)

1) Сполука А	48,0мг
2) Лактоза	80,7мг
3) Кукурудзяний крохмаль	20,625мг
4) Кроскармелоза натрію	9,075мг
5) Гідроксипропілцелюлоза	5,775мг
6) Стеарат магнію	0,825мг
Усього	165,0мг

(Компоненти покриття)

7) Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	4,494мг
8) Поліетиленгліколь 6000	0,9мг
9) Оксид титану	0,6мг
10) Жовтий триоксид дизаліза	0,006мг
Усього	171,0мг

Базовий Приклад 3

[Одержання агенту для покриття]

Гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (ТС-5) (101,2г) та поліетиленгліколь 6000 (20,4г) розчиняли в очищеній

воді (1224г). Оксид титану (13,6г) та жовтий триоксид дизаліза (0,816г) диспергували в одержаному розчині для одержання агенту для покриття.

[Одержання таблеток без покриття]

Таким же чином, як описано у Стандартному Прикладі 1, готували змішаний порошок та одержаний порошок таблетували за допомогою таблетувальної машини (Kikusui Seisakusho Ltd.) для одержання таблеток без покриття.

[Одержання таблеток з покриттям]

Згаданий вище агент для покриття розпилювали на 320 одержаних таблеток без покриття у машині для нанесення покриття (виробляється Freund Corporation) для одержання таблеток з покриттям (320 таблеток), які містять 64,0мг Сполуки А на таблетку та мають наступний склад.

Таблеткова композиція (склад на таблетку):

(таблетка без покриття)

1) Сполука А	64,0мг
2) Лактоза	107,6мг
3) Кукурудзяний крохмаль	27,5мг
4) Кроскармелоза натрію	12,1мг
5) Гідроксипропілцелюлоза	7,7мг
6) Стеарат магнію	1,1мг
Усього	220,0мг

(компоненти покриття)

7) Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	5,952мг
8) Поліетиленгліколь 6000	1,2мг
9) Оксид титану	0,8мг
10) Жовтий триоксид дизаліза	0,048мг
Усього	228,0мг

Базовий Приклад 4

[Одержання агенту для покриття]

Гідроксипропілметилцелюлозу 2910 (ТС-5) (298,8г) та поліетиленгліколь 6000 (60г) розчиняли в очищеній воді (3600г). Оксид титану (40г) та жовтий триоксид дизаліза (1,2г) диспергували в одержаному розчині для одержання агенту для покриття.

[Одержання таблеток без покриття]

Сполуку А (1032г), лактозу (2657г), кукурудзяний крохмаль (425,7г) та кроскармелозу натрію (260,2г) поміщали у сушильний апарат пристрою для грануляції у псевдозрідженому шарі (виробляється POWREX CORPORATION), попередньо нагрівали, перемішували та гранулювали при розпилюванні водного розчину (2760г), який містить гідроксипропілцелюлозу (165,6г). Одержаний порошок гранул (4277г) пропускали через потужний млин (випускається Showa Chemical Machinery Engineering) для одержання порошку з певним розміром частинок. Одержаний порошок з частинками певного розміру (3696г), кукурудзяний крохмаль (134,8г) та стеарат магнію (19,25г) перемішували у перекидному змішувачі (виробляється Showa Chemical Machinery Engineering), а одержаний змішаний порошок піддавали таблетуванню у таблетувальній машині (виробляється Kikusui Seisakusho Ltd.) для одержання таблеток без покриття.

[Одержання таблеток з покриттям]

Згаданий вище агент для покриття розпилювали на одержані 27000 таблетки без покриття у пристрої для нанесення покриття (виробляється POWREX CORPORATION) для одержання таблеток з покриттям (27000 таблетки), що містять 24,0мг Сполуки А на таблетку та мають наступний склад.

Таблеткова композиція (склад на таблетку):

(таблетка без покриття)

1) Сполука А	24,0мг
2) Лактоза	61,8мг
3) Кукурудзяний крохмаль	13,75мг
4) Кроскармелоза натрію	6,05мг
5) Гідроксипропілцелюлоза	3,85мг
6) Стеарат магнію	0,55мг
Усього	110,0мг

(компоненти покриття)

7) Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	2,988мг
8) Поліетиленгліколь 6000	0,6мг
9) Оксид титану	0,4мг
10) Жовтий триоксид дизаліза	0,012мг
Усього	114,0мг

Порівняльний Приклад 1

Одержували таблетки таким самим способом, як і у Прикладі 1, за винятком того, що гідрохлорид метформіну (середній розмір: 29мкм) замінювали на гідрохлорид метформіну (середній розмір: 238мкм).

Експериментальний Приклад 1

Таблетки, одержані в описаних вище Прикладах та у Порівняльному Прикладі, оцінювали на однорідність вмісту цих лікарських засобів шляхом визначення коефіцієнту варіації вмісту (%) гідрохлориду піоглітазону та гідрохлориду метформіну.

Для точного визначення вміст гідрохлориду піоглітазону та гідрохлориду метформіну у таблетках вимірювали за допомогою рідинної хроматографії, визначали середнє значення та стандартне відхилення 3 таблеток, після чого стандартне відхилення ділили на середнє значення та вираховували процент. Результати представлені у Таблиці 1.

Таблиця 1		
Коефіцієнт варіації вмісту (%) гідрохлориду піоглітазону та гідрохлориду метформіну		
	Гідрохлорид піоглітазону	Гідрохлорид метформіну
Приклад 1	3,5	0,8
Приклад 2	0,5	0,3
Приклад 3	1,1	0,7
Приклад 5	1,0	0,5
Приклад 6	0,6	0,5
Порівняльний Приклад 1	7,6	1,2

Як показано у Таблиці 1, коефіцієнт варіації вмісту гідрохлориду піоглітазону та гідрохлориду метформіну у твердому препараті за даним винаходом був незначним. Іншими словами, твердий препарат за даним винаходом продемонстрував відмінну однорідність складу лікарського засобу.

Експериментальний Приклад 2

Таблетки, одержані в описаних вище Прикладах та у Порівняльному Прикладі, оцінювали на твердість у напрямку довшого діаметру, використовуючи пристрій для вимірювання твердості (виробляється Toyama Sangyo Co., Ltd.). Результати виражали як середнє значення для трьох таблеток. Результати представлені у Таблиці 2.

Таблиця 2	
Твердість таблетки (Н)	
	Твердість таблетки (Н)
Приклад 1	181
Приклад 2	210
Приклад 3	250
Приклад 5	223
Приклад 6	289
Порівняльний Приклад 1	80

Як показано у Таблиці 2, твердий препарат за даним винаходом продемонстрував відмінну твердість таблеток.

Експериментальний Приклад 3

Таблетки, одержані в описаних вище Прикладах та у Порівняльному Прикладі, оцінювали на властивість розчинення гідрохлориду піоглітазону в аналізі розчинення у відповідності зі способом перемішування (Paddle Method) (50об./хв.) при використанні буфера хлористоводнева кислота-хлорид калію (900мл, 37°C, pH 2,0). Результати представлені у Таблиці 3.

Таблиця 3				
Швидкість розчинення (%) гідрохлориду піоглітазону				
Час	15 хвилин	30 хвилин	45 хвилин	60 хвилин
Приклад 2	85,6	95,8	98,5	99,5
Приклад 3	83,1	94,1	97,7	98,6
Приклад 5	93,0	100,7	-	-
Приклад 6	89,0	100,0	-	-

Як показано у Таблиці 3, твердий препарат згідно з даним винаходом продемонстрував відмінне розчинення гідрохлориду піоглітазону.

Твердий препарат згідно з даним винаходом є корисним терапевтичним засобом для лікування діабету і т.п. і є відмінним стосовно характеристик препарату, таких, як однорідність вмісту та властивість розчинення інсулінового сенсibilізатора та активного інгредієнту (за виключенням інсулінових сенсibilізаторів), твердість препарату, тощо.

Крім того, твердий препарат за даним винаходом може бути легко одержаний за допомогою прийнятних способів.

Формула винаходу

- 5 1. Твердий препарат, що містить фазу, в якій інсуліновий сенсibilізатор та активний інгредієнт для лікування діабету, за виключенням інсулінових сенсibilізаторів, що має співвідношення свого середнього розміру до середнього розміру вказаного інсулінового сенсibilізатора від 0,5 до 15, є рівномірно диспергованими.
- 10 2. Твердий препарат за пунктом 1, в якому активний інгредієнт являє собою бігуанід.
3. Твердий препарат за пунктом 2, в якому бігуанід являє собою гідрохлорид метформіну.
4. Твердий препарат, що містить фазу, в якій гідрохлорид піоглітазону та гідрохлорид метформіну, що має співвідношення свого середнього розміру до середнього розміру вказаного гідрохлориду піоглітазону від 0,5 до 15, є рівномірно диспергованими.
- 15 5. Твердий препарат за пунктом 4, який є покритим плівкою.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 19, 26.11.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 8 0 9 9 1 C 2

U A 8 0 9 9 1 C 2