

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1679**
(22) Přihlášeno: **16.11.2000**
(30) Právo přednosti: **16.11.1999** GB 9927119
16.11.1999 GB 9927120
31.05.2000 GB 0013236
31.05.2000 GB 0013240
(40) Zveřejněno: **11.12.2002**
(Věstník č. 12/2002)
(47) Uděleno: **11.05.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **22.06.2011**
(Věstník č. 25/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2000/004368**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/035941**

(11) Číslo dokumentu:

302 500

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. CL:
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 99/03477; WO 98/57634.

(73) Majitel patentu:
SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, GB

(72) Puvodce:
Lewis Karen, Harlow, GB
Lilliott Nicola Jayne, Harlow, GB
Mackenzie Donald Colin, Harlow, GB

(74) Zástupce:
JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
**Farmaceutická kompozice obsahující
thiazolidindion, hydrochlorid metforminu a
farmaceuticky přijatelný nosič a její použití**

(57) Anotace:
Je popsána farmaceutická kompozice obsahující
thiazolidindion, hydrochlorid metforminu a farmaceuticky
přijatelný nosič, ve které je jak uvedený thiazolidindion, tak
hydrochlorid metforminu dispergován ve svém vlastním
farmaceuticky přijatelném nosiči.

CZ 302500 B6

Farmaceutická kompozice obsahující thiazolidindion, hydrochlorid metforminu a farmaceuticky přijatelný nosič a její použití

5 Oblast techniky

Předmětný vynález se týká nových farmaceutických kompozic, konkrétně kompozic obsahujících více než jednu aktivní složku, a jejich použití v medicíně, zejména pak jejich použití pro léčení diabetu mellitu, výhodně diabetu typu 2, a chorobných stavů souvisejících s diabetem mellitu.

10

Dosavadní stav techniky

Biguanidová antihyperglykemická činidla se běžně používají při léčení diabetu mellitu, který není závislý na inzulinu (který se označuje zkratkou NIDDM nebo jako diabetes typu 2). Příkladem biguanidového antihyperglykemického činidla je 1,1-dimethylbiguanidin (neboli metformin).

15

V evropské patentové přihlášce EP 0 306 228 jsou popsány některé thiazolidindionové deriváty vykazující antihyperglykemické a hypolipidemické účinky. Jedním z thiazolidindionů popsaných v uvedené evropské patentové přihlášce EP 0 306 228 je 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)-amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (který je v dalším textu označován jako „Sloučenina I“). V evropském patentu EP 0 658 161 jsou popsány některé soli „Sloučeniny I“, včetně maleátu, který je popsán v příkladu 1 uvedeného evropského patentu.

20

„Sloučenina I“ je příkladem sloučeniny ze skupiny antihyperglykemických činidel, která jsou známa pod označením „inzulinové senzibilizátory“. Konkrétně „Sloučenina I“ je thiazolidindionový inzulinový senzibilizátor.

25

Obsah výše uvedených publikací je zahrnut v tomto textu jako odkazový materiál.

30

Důležitým hlediskem, které je zvažováno při přípravě farmaceutických prostředků, které obsahují kombinaci aktivních složek, je stabilita uvedených aktivních složek, protože vzájemné interakce mezi těmito složkami nebo mezi těmito složkami a pomocnými látkami se mohou projevit právě nestabilitou těchto aktivních složek.

35

Metformin se neobvykleji podává ve formě svého hydrochloridu (neboli metforminu HCl). Bylo prokázáno, že některé farmaceutické prostředky obsahující „Sloučeninu I“ mají sklon k rozkladu, jak během jejich přípravy, tak během jejich skladování, a to díky přítomnosti hydrochloridu metforminu. Nyní byly vyvinuty farmaceutické kompozice obsahující „Sloučeninu I“ a hydrochlorid metforminu, ve kterých je nestabilita „Sloučeniny I“ inhibována nebo je jí úplně zabráněno.

40

WO 98/56734 popisuje léčbu diabetu mellitu, zejména diabetu typu II a stavů s ním spojených pomocí kombinace senzitizeru inzulinu a biguanidové antihyperglykemické látky. Příklady senzitizeru inzulinu zahrnují thiazolidindiony, zatímco příklady biguanidové látky zahrnují metformin a hydrochlorid metforminu. Uvedené dvě aktivní látky jsou přítomné ve směsi s farmaceuticky přijatelnými nosiči v běžných pevných a tekutých prostředcích.

45

WO 99/03477 popisuje léčbu diabetu mellitu, zejména diabetu typu II a stavů s ním spojených pomocí kombinace senzitizeru inzulinu (jako je thiazolidindion), biguanidové antihyperglykemické látky (jako je metformin nebo hydrochlorid metforminu) a inzulinového sekretagogu. Uvedený dokument obsahuje obecný popis formulování uvedených aktivních látek ve směsi s farmaceuticky přijatelnými nosiči v běžných pevných a tekutých prostředcích pro perorální nebo parenterální aplikaci.

50

Podstata vynálezu

Je známo, že hydrochlorid metforminu nemá téměř žádnou vlastní slisovatelnost (viz. patent Spojených států amerických US 6 117 451). Tato nedostatečná slisovatelnost, pokud je spojena s požadavky na vysoké dávky hydrochloridu metforminu (ve výši 500 miligramů až 1000 miligramů), vede k výrazným formulačním problémům, zejména při formulování tablet. Slisovatelnost hydrochloridu metforminu se obvykle zlepšuje přidavkem pojiva, které slouží pro spojení částic hydrochloridu metforminu do granulí, přičemž tyto granule mají sypané vlastnosti a slisovatelnost nezbytné pro vytvoření daného farmaceutického prostředku.

Nyní bylo zjištěno, že polyvinylpyrrolidon (neboli PVP) je zvlášť účinné pojivo pro použití spolu s hydrochloridem metforminu, přičemž při použití této kombinace je dosaženo vynikajících sypaných vlastností a slisovatelnosti. Avšak bylo prokázáno, že použití PVP ve farmaceutických prostředcích, které obsahují i „Sloučeninu I“, vede k destabilizaci „Sloučeniny I“. Rovněž bylo prokázáno, že na stabilitu „Sloučeniny I“ má vliv konkrétně použitý způsob přípravy farmaceutických prostředků obsahujících směs PVP a „Sloučeniny I“.

Ve světle těchto zjištění byly nyní vyvinuty farmaceutické prostředky obsahující „Sloučeninu I“ a PVP, ve kterých „Sloučenina I“ vykazuje dobrou stabilitu. Kromě toho tyto prostředky, pokud obsahují metformin, vykazují dobrou slisovatelnost.

Výše uvedené farmaceutické prostředky se považují za zvlášť užitečné pro formulování „Sloučeniny I“ zejména pak v kombinaci s hydrochloridem metforminu. Předpokládá se, že všechny thiazolidindiony by v přítomnosti hydrochloridu metforminu a/nebo PVP podléhaly podobným rozkladným reakcím jako „Sloučenina I“.

V souladu s tím je prvním aspektem předmětného vynálezu farmaceutická kompozice obsahující thiazolidindion, jako je 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, hydrochlorid metforminu a farmaceuticky přijatelný nosič, která je charakteristická tím, že v této farmaceutické kompozici je jak uvedený thiazolidindion, tak hydrochlorid metforminu dispergovaný ve svém vlastním farmaceuticky přijatelném nosiči.

Farmaceuticky přijatelný nosič pro uvedený thiazolidindion, jako je „Sloučenina I“, má vhodně jiné složení než farmaceuticky přijatelný nosič pro hydrochlorid metforminu.

Podle jednoho provedení předmětného vynálezu se thiazolidindion a jeho nosič nachází v podstatě ve směsi s hydrochloridem metforminu a jeho nosičem.

Thiazolidindion a jeho nosič tvoří vhodně s hydrochloridem metforminu a jeho nosičem v podstatě homogenní směs.

Směs thiazolidindionu a jeho nosiče se vhodně lisuje spolu se směsí hydrochloridu metforminu a jeho nosiče do formy farmaceutického prostředku, kterou je vhodně například tableta. Tak se tedy lisuje směs tvořená směsí thiazolidindionu a jeho nosičem a směsí hydrochloridu metforminu a jeho nosičem například do formy tablet.

Ve výhodném provedení se při výrobě farmaceutického prostředku podle předmětného vynálezu mísí předem vytvořená směs thiazolidindionu a jeho nosiče s předem vytvořenou směsí hydrochloridu metforminu a jeho nosiče. Tak se například směs thiazolidindionu a jeho nosiče mísí s předem vytvořenou směsí hydrochloridu metforminu a jeho nosiče a z této směsi se vyrábí farmaceutický prostředek ve formě kapsle.

Vhodný nosič thiazolidindionu zahrnuje jednu nebo více složek vybraných ze skupiny zahrnující pojivo, výhodně jiné než polyvinylpyrrolidon (PVP), plnivo, lubrikační činidla, činidlo pro zlepšení klouzavosti, dezintegrační činidlo a smáčecí činidlo.

- 5 Vhodné nosiče pro hydrochlorid metforminu zahrnují jednu nebo více složek vybraných ze skupiny zahrnujících pojivo, výhodně polyvinylpyrrolidon (PVP), plnivo, lubrikační činidla, činidlo pro zlepšení klouzavosti, dezintegrační činidlo a smáčecí činidlo.

- 10 Jak již bylo uvedeno, je nosičem pro hydrochlorid metforminu výhodně PVP, avšak případně je možné pro hydrochlorid metforminu použít alespoň jedno další pojivo, jako je například hydroxypropylcelulóza (neboli HPMC). Ve zvlášť výhodných provedeníh předmětného vynálezu, kdy se používá jedno nebo více dalších pojiv, je použito takové množství PVP, které odpovídá minimálnímu množství, jež je třeba pro zajištění slisovatelnosti metforminu.

- 15 Předpokládá se, že podle předmětného vynálezu se mohou thiazolidindion a hydrochlorid metforminu nacházet ve vzájemně oddělených zónách, přičemž každá z těchto zón zahrnuje danou aktivní složku a případně nosič.

- 20 Předmětný vynález se tedy týká i farmaceutického prostředku zahrnujícího thiazolidindion, jako je „Sloučenina I“, hydrochlorid metforminu a případně jejich farmaceuticky přijatelný nosič, ve kterém se uvedený thiazolidindion a hydrochlorid metforminu nacházejí ve vzájemně oddělených zónách.

- 25 Vhodnou zónu tvoří vrstva, výhodně slisovaná vrstva, aktivního činidla. Farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu tak může zahrnovat vrstvy, obvykle tvarované vrstvy uvedených aktivních činidel.

- 30 Vhodným farmaceutickým prostředkem podle tohoto vynálezu je tableta. Konkrétní farmaceutický prostředek podle vynálezu pak zahrnuje slisovanou formu, například tabletu, jednoho aktivního činidla, které je formulováno s práškovou formou dalšího aktivního činidla. Uvedená tableta a prášek se následně obvykle enkapsulují.

- 35 Ve výhodném provedení jsou uvedené oddělené zóny odděleny bariérovou vrstvou, výhodně pak inertní bariérovou vrstvou. Uvedená bariérová vrstva vhodně zahrnuje plnivo, jako je laktóza, a lubrikační činidlo, jako je stearát hořečnatý.

- 40 Tablety obsahující aktivní činidla ve vzájemně oddělených zónách mohou obsahovat několik vrstev. Tak se například může jednat o dvouvrstvé tablety, ve kterých se nejprve vytvoří slisovaná vrstva jednoho aktivního činidla a na tuto vrstvu prvního aktivního činidla se nanese a slisuje granulovaná forma druhého aktivního činidla. Analogickým způsobem je rovněž možné vyrobit třívrstvé tablety.

- 45 Jak již bylo uvedeno, kompozice podle tohoto vynálezu je možné snadno zpracovat do podoby tablet nebo kapslí. Tablety je možné vyrábět smícháním granulovaných forem jednotlivých aktivních činidel a následným slisováním vzniklé směsi.

- 50 Granule každého z aktivních činidel je možné získat smícháním daného aktivního činidla s příslušnými pomocnými látkami, jako je například hydroxypropylmethylcelulóza, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl glykolátu škrobu, laktóza a stearát hořečnatý, a granulací vytvořené směsi standardními postupy.

Kapsle je možné vyrobit smísením peletizovaných nebo granulovaných forem uvedených aktivních činidel a následnou enkapsulací.

Pelety každého z aktivních činidel je možné získat smícháním daného aktivního činidla s příslušnými pomocnými látkami, jako je například mikrokryсталická celulóza a laktóza, a následnou peletizací s využitím běžných postupů. Granule se připravují způsobem popsaným v tomto textu. Pro výrobu tablet a kapslí je možné využít způsoby, které jsou v oboru výroby léčiv dobře známé.

Velikost vhodných dávek, výhodně dávkových jednotek, thiazolidindionů, jako je „Sloučenina I“, a hydrochloridu metforminu zahrnuje známé přípustné dávky těchto sloučenin, které jsou popsány nebo na které je odkazováno v různých odborných publikacích, jako je britský lékopis, lékopis Spojených států amerických, publikace Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), publikace Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (viz. například strana 341 a zde citované stránky v 31. vydání) nebo jako jsou shora citované publikace.

Velikost dávky každého z aktivních činidel v dané farmaceutické kompozici se může měnit v rozsahu velikosti dávek, které je třeba dodržet vzhledem k přijatelnému dávkovacímu režimu dané sloučeniny.

Podle jednoho aspektu předmětného vynálezu obsahuje farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu od 2 miligramů do 12 miligramů „Sloučeniny I“.

Farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu vhodně obsahuje 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 miligramů „Sloučeniny I“.

Výhodně obsahuje farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu od 2 do 4 miligramů, od 4 do 8 miligramů nebo od 8 do 12 miligramů „Sloučeniny I“.

Výhodně obsahuje farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu od 2 do 4 miligramů „Sloučeniny I“.

Výhodně obsahuje farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu od 4 do 8 miligramů „Sloučeniny I“.

Výhodně obsahuje farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu od 8 do 12 miligramů „Sloučeniny I“.

Výhodně obsahuje farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu 2 miligramy „Sloučeniny I“.

Výhodně obsahuje farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu 4 miligramy „Sloučeniny I“.

Výhodně obsahuje farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu 8 miligramů „Sloučeniny I“.

Jak již bylo uvedeno výše, zahrnují dávkové jednotky metforminu dávkové jednotky uvedené ve výše citovaných odkazových materiálech a rovněž dávky uvedené v následujícím textu.

Vhodná dávka hydrochloridu metforminu se pohybuje v rozmezí od 100 miligramů do 3000 miligramů, jako je například 250 miligramů, 500 miligramů, 850 miligramů nebo 1000 miligramů.

Konkrétní farmaceutické kompozice podle předmětného vynálezu obsahují „Sloučeninu I“ v dávce v rozmezí od 2 do 12 miligramů a hydrochlorid metforminu v dávce v rozmezí od 100 do 3000 miligramů. Jako příklad může sloužit farmaceutická kompozice obsahující 4 miligramy „Sloučeniny I“ a 500 miligramů hydrochloridu metforminu. Jiné farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu obsahují 2 miligramy „Sloučeniny I“ a 500 miligramů nebo 850 miligramů hydrochloridu metforminu nebo 4 miligramy „Sloučeniny I“ a 850 miligramů hydrochloridu metforminu.

Skupina dalších thiazolidindionů zahrnuje (+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion (neboli troglitazon), 5-[4-[(1-methylcyklohexyl)methoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli ciglitazon), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli pioglitazon) a 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli englitazon), výhodně pak 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli pioglitazon).

Zde zmíněné sloučeniny, zejména thiazolidindiony, jako je „Sloučenina I“, mohou existovat v několika tautomerních formách, které všechny spadají do rozsahu tohoto vynálezu, ať už v čisté formě nebo ve formě směsi jednotlivých tautomerů. Zde uvedené sloučeniny mohou rovněž obsahovat jeden nebo více chirálních atomů uhlíku, takže mohou existovat ve dvou nebo více diastereoizomerních formách, přičemž všechny tyto diastereoizomerní formy spadají rovněž do rozsahu tohoto vynálezu, ať už se jedná o jednotlivé izomery, nebo jejich směsi, včetně racematů.

Je zřejmé, že podle tohoto vynálezu je možné použít thiazolidindiony, jako je „Sloučenina I“, a metformin ve farmaceuticky přijatelné formě, včetně farmaceuticky přijatelných derivátů, jako jsou farmaceuticky přijatelné soli, estery a solváty těchto sloučenin. V některých případech se názvy antidiabetických činidel použité v tomto textu mohou týkat konkrétní farmaceutické formy daného aktivního činidla. Rozumí se, že do rozsahu tohoto vynálezu spadají kromě aktivních činidel jako takových i všechny jejich farmaceuticky přijatelné formy. Skupina farmaceuticky přijatelných forem thiazolidindionů, jako je „Sloučenina I“, a metforminu zahrnuje všechny známé farmaceuticky přijatelné formy. Takovéto deriváty jsou popsány ve standardních odkazových materiálech, jako je britský lékopis, lékopis Spojených států amerických, publikace Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), publikace The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (viz. například strana 341 a zde citované stránky v 31. vydání) nebo jako jsou shora citované publikace. Tak například výhodnou, farmaceuticky přijatelnou formou metforminu je jeho hydrochlorid.

Skupina vhodných, farmaceuticky přijatelných forem „Sloučeniny I“ zahrnuje formy popsané v evropské patentové přihlášce EP 0 306 228 a ve zveřejněné mezinárodní přihlášce WO 94/05659, zejména pak farmaceuticky přijatelné soli a solváty. Výhodnou farmaceuticky přijatelnou solí „Sloučeniny I“ je maleát. Výhodným farmaceuticky přijatelným solvátům „Sloučeniny I“ je hydrát.

Metformin a farmaceuticky přijatelné formy metforminu se připravují známými způsoby, jako jsou způsoby popsané nebo citované ve standardních odkazových materiálech, jako je britský lékopis, lékopis Spojených států amerických, publikace Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), publikace Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (viz. například strana 341 a zde citované stránky v 31. vydání) nebo jako jsou shora citované publikace.

„Sloučenina I“ nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty se připravují známými způsoby, jako jsou například způsoby popsané v evropské patentové přihlášce EP 0 306 228 a ve zveřejněné mezinárodní přihlášce WO 94/05659, jejichž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál.

Z výše uvedeného popisu vyplývá, že některé farmaceutické kompozice podle předmětného vynálezu zahrnují směs thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče v podstatě ve směsi, vhodně v homogenní směsi, se směsí hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče.

Výrazem „stavy spojení (související) s diabetem“ se v tomto textu rozumí stavy spojené s prediabetickým stavem, stavy spojené se samotným diabetem mellitu a komplikace spojené s diabetem mellitu.

Výrazem „stavy spojené (související) s prediabetickým stavem“ se v tomto textu rozumí stavy, jako je rezistence vůči inzulinu, narušená tolerance vůči glukose, narušená glykémie na lačno a hyperinzulinemie.

5

„Stavy spojené se samotným diabetem mellitu“ zahrnují hyperglykemii, rezistenci vůči inzulinu a obezitu. Skupina dalších stavů spojených se samotným diabetem mellitu zahrnuje hypertenzi a kardiovaskulární onemocnění, zejména aterosklerózu a stavy související s rezistencí vůči inzulinu. Skupina stavů spojených s rezistencí vůči inzulinu zahrnuje syndrom polycystických ovárií, steroidy vyvolanou rezistenci vůči inzulinu a těhotenskou cukrovku.

10

Výraz „komplikace spojené s diabetem mellitu“ zahrnuje onemocnění ledvin, zejména onemocnění ledvin související s diabetem typu 2, neuropatii a retinopatii.

15

Mezi onemocnění ledvin související s diabetem typu 2 patří nefropatie, glomerulonefritida, glomerulární skleróza, nefrotický syndrom, hypertenzivní nefroskleróza a konečné stádium onemocnění ledvin.

20

Výrazem „farmaceuticky přijatelný“ se rozumí přijatelný z hlediska humánní i veterinární medicíny. Tak například může výraz „farmaceuticky přijatelný“ zahrnovat veterinárně přijatelnou sloučeninu.

Výrazem „nosič“ se pak rozumí „farmaceuticky přijatelný nosič“.

25

Aby byly vyloučeny jakékoli pochybnosti je třeba na tomto místě uvést, že pokud není uvedeno jinak, pokud se v textu uvádí množství (například v miligramech) aktivní sloučeniny, jako je například „Sloučenina I“, ve farmaceuticky přijatelné formě, je toto množství vztaženo na samotnou aktivní sloučeninu. Tak například 2 miligramy „Sloučeniny I“ ve formě maleátu se rozumí takové množství maleátu Sloučeniny I, ze kterého se uvolní 2 miligramy „Sloučeniny I“.

30

Diabetem mellitu je výhodně diabetes typu 2.

35

Glykemickou regulaci je možné charakterizovat pomocí běžných metod, jako je například obvykle používaný index glykemické regulace, jako je stanovení glykémie na lačno nebo glykosylovaného hemoglobinu (Hb A1c). Takovéto indexy se stanovují standardními metodami, které byly popsány například v publikaci Tiescher A., Ruchterich P., *Schweiz. Med. Wschr.*, 1971, 101, 345 a 390 a v publikaci Frank P. „Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurements“, *Clinical Products* 1988.

40

Farmaceutické kompozice podle předmětného vynálezu mohou mít formu tablet, pastilek, čípků nebo kapslí. Obvykle je farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu upravena pro orální podávání. Nicméně tyto kompozice mohou být upraveny i pro jiné způsoby podávání, jako je například sublingvální podávání nebo transdermální podávání.

45

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob výroby farmaceutické kompozice obsahující thiazolidindion, jako je „Sloučenina I“, hydrochlorid metforminu a farmaceuticky přijatelný nosič, při kterém se jak uvedený thiazolidindion, tak hydrochlorid metforminu disperguje ve svém vlastním farmaceuticky přijatelném nosiči, přičemž tento způsob zahrnuje:

50

(i) smísení thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče;

(ii) smísení hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče; a

55

(iii) formulování uvedené směsi thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče s uvedenou směsí hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče.

Podle tohoto vynálezu je vhodné, pokud uvedený nosič použitý spolu s thiazolidindionem, jako je „Sloučenina I“, má jiné složení než nosič použitý spolu s hydrochloridem metforminu.

5 Podle jednoho aspektu tohoto vynálezu zahrnuje uvedený způsob ve stupni (iii) v podstatě smíchání uvedené směsi thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče s uvedenou směsí hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče, přičemž vhodně vzniká homogenní směs směsi thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče se směsí hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče.

10 Další výhodou shora popsaného způsobu je, že předpřípravou uvedené směsi thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče a uvedené směsi hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče je umožněna větší přesnost dávkování těchto složek ve výsledné farmaceutické kompozici, a to zejména v případech použití „Sloučeniny I“, kdy existují velké rozdíly mezi
15 dávkami tohoto thiazolidindionu a hydrochloridu metforminu.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby farmaceutické kompozice obsahující kompozici thiazolidindionu a hydrochloridu metforminu, ve které se thiazolidindion a hydrochlorid metforminu nacházejí ve vzájemně oddělených zónách, přičemž v tomto případě zahrnuje stupeň
20 (iii) výše popsaného způsobu formulování uvedené směsi thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče s uvedenou směsí hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče do vzájemně oddělených zón.

Vhodná zóna může vzniknout vytvořením vrstvy, obvykle slisováním, daného aktivního činidla.
25 V tomto případě tedy uvedené formulování zahrnuje vytváření vrstev, obvykle tvarovaných vrstev jednotlivých aktivních činidel. V alternativním případě zahrnuje stupeň (iii) způsobu podle předmětného vynálezu formulování slisované formy, například tablety, jednoho aktivního činidla s práškovou formou druhého aktivního činidla, čímž vzniká například směs tablety a prášku, kterou je možné následně známými způsoby enkapsulovat například do kapsle.

30 Ve výhodném provedení tohoto vynálezu se uvedené oddělené vrstvy oddělují pomocí bariérové vrstvy.

35 Tablety obsahující aktivní činidla ve vzájemně oddělených zónách se vhodně formulují do podoby tablet obsahujících několik vrstev, jako jsou například dvouvrstvé tablety. Takovéto tablety lze snadno vyrobit slisováním granulované formy jednoho aktivního činidla, následným přidáním granulované formy druhého aktivního činidla a jejím nalisováním na vrstvu prvního aktivního činidla. Analogickým způsobem je rovněž možné vyrobit třívrstvé tablety.

40 Granule směsi aktivního činidla a příslušného nosiče se připravují standardními postupy.

Ve výhodném provedení mají farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu podobu dávkové jednotky. Dávkovou jednotkou pro orální podávání mohou být tablety, pastilky nebo kapsle, přičemž může být nezbytné, aby tyto dávkové jednotky obsahovaly běžné pomocné látky, jako jsou
45 pojiva, plniva, lubrikační činidla, činidla pro zvýšení klouzavosti, dezintegrační činidla a smáčecí činidla.

Jako příklad pojiva je možné uvést arabskou gumu, kyselinu alginovou, vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, dextráty, dextrin, dextrózu, ethylcelulózu, želatínu, tekutou celulózu, guarový polysacharid, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, křemičitan hlinitohřečnatý, maltodextrin, methylcelulózu, polymethakryláty, polyvinylpyrrolidon, předželatinovaný škrob, alginát sodný, sorbitol, škrob, sirup a traganť.
50

Jako příklad plniva je možné uvést uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, slisovatelný cukr, cukrářský cukr, dextráty, dextrin, dextrózu, monohydrogenfosforečnan vápenatý, fruktosu, glycerylpalmitostearát, glycin, hydrogenovaný rostlinný olej typu 1, kaolin, laktózu, kukuřičný škrob, uhličitan hořečnatý, oxid hořečnatý, maltodextrin, mannitol, mikrokystalickou celulózu, polymethakryláty, chlorid draselný, práškovou celulózu, předželatinovaný škrob, chlorid sodný, sorbitol, škrob, sacharosu, cukrové kuličky, mastek, terciární fosforečnan vápenatý a xylitol.

Jako příklad lubrikačního činidla je možné uvést stearát vápenatý, glycerylmonostearát, glycerylpalmitostearát, stearát hořečnatý, mikrokystalickou celulózu, benzoát sodný, chlorid sodný, laurylsulfát sodný, kyselinu stearovou, sodnou sůl stearylumarátu, mastek a stearát zinečnatý.

Jako příklad činidla pro zvýšení klouzavosti je možné uvést koloidní oxid křemičitý, práškovou celulózu, trisilikát hořečnatý, oxid křemičitý a mastek.

Jako příklad dezintegračního činidla je možné uvést kyselinu alginovou, vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, koloidní oxid křemičitý, sodnou sůl kroskarmelózy, krosopovidon, guarový polysacharid, křemičitan hlinitohořečnatý, mikrokystalickou celulózu, methylcelulózu, polyvinylpyrrolidon, draselnou sůl polakrilinu, předželatinovaný škrob, alginát sodný, laurylsulfát sodný, a sodnou sůl glykolátu škrobu.

Příkladem farmaceuticky přijatelného smáčecího činidla je laurylsulfát sodný.

Podle potřeby je možné farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu připravit pomocí běžných postupů směšování, tabletování nebo enkapsulace. Pro důkladnou distribuci dané aktivní složky ve farmaceutických kompozicích, ve kterých je použito velké množství plniv, je možné použít postupy s opakovaným mísením. Takovéto postupy jsou samozřejmě známy z dosavadního stavu techniky. Tablety podle tohoto vynálezu je možné potahovat, a to opět způsoby, které se používají v běžné farmaceutické praxi.

V případě potřeby mohou mít kompozice podle tohoto vynálezu formu balení, ke kterému je přiložen psaný nebo tištěný návod k použití.

Kompozice podle tohoto vynálezu se formulují známými postupy, jako jsou například postupy popsané ve standardních odkazových materiálech, jako je britský lékopis, lékopis Spojených států amerických, publikace Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), publikace Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (viz. například strana 341 a zde citované stránky v 31. vydání) a publikace Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

Předmětem tohoto vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice podle předmětného vynálezu pro použití při způsobu léčení diabetu mellitu, výhodně diabetu typu 2, a stavů spojených s diabetem mellitu.

Při použití farmaceutických kompozic podle tohoto vynálezu, ve kterých jsou aktivní látky obsaženy ve výše uvedených dávkových rozmezích, nelze očekávat vznik jakýchkoli nepříznivých toxikologických účinků.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady mají jen ilustrativní charakter a nijak neomezuji rozsah předmětného vynálezu.

Příprava granulí hydrochloridu metforminu

Příklad 1

5

Granule hydrochloridu metforminu

Hydrochlorid metforminu (dále označovaný také jako metformin HCl) byl granulován pomocí polyvinylpyrrolidonu a výsledné granule byly usušeny a lubrikovány.

10

Složení granule metforminu HCl	miligram
Metformin HCl	500
Polyvinylpyrrolidon	15 nebo 20
15 Stearát hořečnatý	5

Příklad 2

20

Granulace hydrochloridu metforminu při vysoké smykové rychlosti

Hydrochlorid metforminu byl za sucha smíchán s polyvinylpyrrolidonem (PVP) a hydroxypropylmethylcelulózou. Výsledná směs byla za mokra granulována s použitím přečištěné vody a mixérového granulátoru s vysokou smykovou rychlostí. Vlhké granule byly prosety skrz síto, vysušeny ve fluidní sušárně a vysušené granule byly opět prosety skrz síto.

25

Složení granule metforminu HCl	miligram
Metformin HCl	500
30 Polyvinylpyrrolidon	15 až 20
Hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC)	20 až 30

Příklad 3

35

Sprejová Granulace hydrochloridu metforminu

Hydrochlorid metforminu byl za sucha smíchán se syloidem a následně sprejově granulován s použitím vodného roztoku polyvinylpyrrolidonu. Vzniklé granule byly prosety skrz síto.

40

Složení granule metforminu HCl	miligram
Metformin HCl	500
Polyvinylpyrrolidon	10 až 25
45 Syloid	2,5 až 25

Příprava pelet hydrochloridu metforminu

50

Příklad 4

Pelety hydrochloridu metforminu

Hydrochlorid metforminu byl smíchán s mikrokrytalickou celulórou a laktózou a tato směs byla zvlhčena vodou. Vlhká hmota byla extrudována a tvarována do formy kuliček za vzniku pelet, které byly následně usušeny.

5	Složení granule metforminu HCl	miligram
	Metformin HCl	500
	Mikrokrytalická celulóza	75
	Laktóza	50

10 Příprava granulí maleátu „Sloučeniny I“

Příklad 5

15 Granule „Sloučeniny I“

„Sloučenina I“ byla smíchána s hydroxypropylmethylcelulórou, mikrokrytalickou celulórou, sodnou solí glykolátu škrobu a laktózou a tato směs byla za mokra granulována. Vzniklé granule byly prosety skrz síto, usušeny a znovu prosety skrz síto.

	Složení granule	miligram
	„Sloučenina I“	5,3
25	Hydroxypropylmethylcelulóza	3,7
	Mikrokrytalická celulóza	30,0
	Sodná sůl glykolátu škrobu	7,5
	Laktóza	102
	Stearát hořečnatý	1,5

30

Příklad 6

35 Granule „Sloučeniny I“

	Složení granule	miligram
	„Sloučenina I“	5,3
	(např. 4 miligramy čisté „Sloučeniny I“)	
40	Hydroxypropylmethylcelulóza	3,7
	Mikrokrytalická celulóza	30,0
	Sodná sůl glykolátu škrobu	7,5
	Laktóza	102

45

Příklad 7

Granule maleátu „Sloučeniny I“ (dvouvrstvé)

50 „Sloučenina I“ byla smíchána s hydroxypropylmethylcelulórou, mikrokrytalickou celulórou, sodnou solí glykolátu škrobu a laktózou a tato směs byla granulována za mokra. Vzniklé granule byly prosety skrz síto, usušeny, znovu prosety skrz síto a smíchány se stearátem hořečnatým.

	Složení granule	miligram
	„Sloučenina I“	5,3
	(např. 4 miligramy čisté „Sloučeniny I“)	
5	Hydroxypropylmethylcelulóza	7,0
	Mikrokrytalická celulóza	48,0
	Sodná sůl glykolátu škrobu	13,75
	Laktóza	198,20
	Stearát hořečnatý	1,38 až 2,75

10

Příklad 8

Granule maleátu „Sloučeniny I“ (se slisovaným povrchem)

15

Granule byly připraveny stejným způsobem jako granule v příkladu 7.

	Složení granule	miligram
20	„Sloučenina I“	5,3
	Hydroxypropylmethylcelulóza	7,5
	Mikrokrytalická celulóza	60,0
	Sodná sůl glykolátu škrobu	15,0
	Laktóza	238,9
25	Stearát hořečnatý	3,3

Příklad 9

30 Granulovaný koncentrát maleátu „Sloučeniny I“

Granule každého aktivního činidla, které obsahovaly pojiva, ředidla, lubrikační činidla a, v případě potřeby, činidla pro zvýšení klouzavosti, byly slisovány do tablety.

35	Složení granule	miligram
	„Sloučenina I“	5,3
	Hydroxypropylmethylcelulóza	2,0
	Mikrokrytalická celulóza	8,0
40	Sodná sůl glykolátu škrobu	2,0
	Laktóza	22,7

Příklad 10

45

Granulovaný koncentrát maleátu „Sloučeniny I“

Přibližně dvě třetiny z celkového množství monohydrátu laktózy byly prosety skrz vhodné síto a smíchány s rozemletým maleátem „Sloučeniny I“. Dále byly skrz vhodné síto prosety sodná sůl glykolátu škrobu, hydroxypropylmethylcelulóza, mikrokrytalická celulóza a zbývající laktóza a takto prosetá směs byla přidána k výše uvedené směsi. Směs byla důkladně promíchána a následně za mokra granulována s použitím přečištěné vody. Vlhké granule byly prosety skrz síto, usušeny ve fluidní sušárně, prosety skrz další síto a homogenizovány.

50

Složení granulovaného koncentrátu

	Složka	Množství (%)
5	Rozemletá „Sloučenina I“ ve formě maleátu	13,25 (čistý maleát)
	Sodná sůl glykolátu škrobu	5,0
	Hydroxypropylmethylcelulóza 2910	5,0
	Mikrokrytalická celulóza	20,0
	Monohydrát laktózy, obvyklá kvalita	do 100
10	Přečištěná voda	*

* odstraněna během zpracování.

15 Příklad 11

Lisovací směs maleátu „Sloučeniny I“

20 Granule z příkladu 10 byly umístěny do bubnového mísiče. Přibližně dvě třetiny z celkového množství laktózy byly prosety skrz síto a přidány do uvedeného mísiče. Dále byla skrz síto proseta sodná sůl glykolátu škrobu, hydroxypropylmethylcelulóza, mikrokrytalická celulóza a zbývající laktóza. Takto prosetá směs byla přidána do výše uvedeného mísiče a výsledná směs byla důkladně promíchána.

25 Složení lisovací směsi

		Množství (miligram/dávkovou jednotku)		
	Síla tablety	1,0 miligram	2,0 miligramy	4,0 miligramy
	Aktivní složka:			
30	Granulovaný koncentrát maleátu „Sloučeniny I“ z příkladu 10	10,00	20,00	40,00
	Další složky:			
35	Sodná sůl glykolátu škrobu	6,96	6,46	5,46
	Mikrokrytalická celulóza	27,85	25,85	21,85
	Monohydrát laktózy	104,44	96,94	81,94
40	Stearát hořečnatý	0,75	0,75	0,75

Příklad 12

Tablety obsahující maleát „Sloučeniny I“

	Složení	miligram
	„Sloučenina I“	5,3
	Hydroxypropylmethylcelulóza	2,5 až 5,0
50	Mikrokrytalická celulóza	20,0
	Sodná sůl glykolátu škrobu	5,0
	Laktóza	66,20
	Stearát hořečnatý	1,0

Příklad 13

Tablety obsahující „Sloučeninu I“

- 5 Lisovací směs připravená v příkladu 11 byla slisována na rotačním tabletovacím lisu do tablet o hmotnosti 150 miligramů, které obsahovaly 1, 2, respektive 4 miligramy Sloučeniny I a do tablet o hmotnosti 300 miligramů, které obsahovaly 8 miligramů „Sloučeniny I“.

- 10 Vzniklá jádra tablet byla přenesena do zařízení pro potahování tablet, které bylo předem ohřáto teplým vzduchem (na teplotu přibližně 65 °C), a na tato jádra byl tak dlouho nanášen povlak, dokud původní hmotnost tablet nevzrostla o 2,0 až 3,5 procenta.

Složení tablet maleátu „Sloučeniny I“

15		Množství (miligram/tabletu)			
	Síla tablety	1,0 mg	2,0 mg	4,0 mg	8,0 mg
	Aktivní složka:				
	Granulovaný koncentrát				
20	maleátu „Sloučeniny I“ z příkladu 10	10,00	20,00	40,00	80,00
	Další složky:				
25	Sodná sůl glykolátu škrobu	6,96	6,46	5,46	10,92
	Mikrokrystalická celulóza	27,85	25,85	21,85	43,70
	Monohydrát laktózy	104,44	96,94	81,94	163,88
30	Stearát hořečnatý	0,75	0,75	0,75	1,50
	Celková hmotnost jádra tablety	150,0	150,0	150,0	300,0
	Vodný roztok potahovacího materiálu	4,5	4,5	4,5	9,0
35	Celková hmotnost potažené tablety	154,5	154,5	154,5	309,0

- 40 Příprava pelet maleátu „Sloučeniny I“

Příklad 14

Pelety „Sloučeniny I“

- 45 „Sloučenina I“ byla smíchána s mikrokrystalickou celulózou a laktózou a tato směs byla zvlhčena vodou. Vlhká hmota byla extrudována a tvarována do formy kuliček za vzniku pelet, které byly následně usušeny.

50	Složení pelet	miligram
	„Sloučenina I“	5,3
	Mikrokrystalická celulóza	25,0
	Laktóza	19,7

Příprava tablet obsahujících maleát „Sloučeniny I“ a hydrochlorid metforminu

(i) Přímé lisování

5

Granule hydrochloridu metforminu a granule maleátu „Sloučeniny I“ nebo lisovací směsi maleátu „Sloučeniny I“ byly smíchány v příslušném poměru tak, aby vznikly tablety obsahující kombinaci uvedených aktivních látek o požadované síle, s mikrokystalickou celulózą a stearátem hořečnatým. Výsledná lisovací směs byla slisována do tablet, které byly následně potahovány.

10

Příklad 15

15

Tablety obsahující maleát „Sloučeniny I“ a hydrochlorid metforminu

Složení tablety	miligram/tabletu
Granule „Sloučeniny I“ (ekvivalent 4 mg pfb)	150
(viz příklad 5)	
Granule metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklad 1)	520 nebo 525

20

25

Příklad 16

Tablety obsahující maleát „Sloučeniny I“ a hydrochlorid metforminu

30

Složení tablety	miligram/tabletu
Granule „Sloučeniny I“ (ekvivalent 4 mg pfb)	40
(viz příklad 9)	
Granule metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklad 1)	525

35

Příklad 17

Tablety obsahující maleát „Sloučeniny I“ a hydrochlorid metforminu

40

Složení tablety	Množství (%)
Granule metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklad 1, 2 nebo 3)	podle potřeby
Granule „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2 nebo 4 mg „Sloučeniny I“)	podle potřeby
(viz příklad 5, 6, 9, 10, 11)	
Mikrokystalická celulóža	4 až 7
Stearát hořečnatý	0,5

50

Příklad 18

Tablety obsahující maleát „Sloučeniny I“ a hydrochlorid metforminu

55

	Složení tablety	Množství (%)
	Granule metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklad 1, 2 nebo 3)	podle potřeby
5	Granule „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2 nebo 4 mg „Sloučeniny I“) (viz příklad 5, 6, 9, 10, 11)	podle potřeby
	Hydroxypropylmethylcelulóza	4 až 7
	Stearát hořečnatý	0,5
10	(ii) Kapsle obsahující smíchané pelety nebo granule	
	Byly smíchány pelety nebo granule „Sloučeniny I“ a hydrochloridu metforminu, vzniklá směs byla lubrikována a naplněna do tvrdých želatinových kapslí.	
15		
	Příklad 19	
	Směs pelet	
20	Složení	miligram/kapsli
	Pelety „Sloučeniny I“ (ekvivalent 4 mg) (viz příklad 14)	50
25	Pelety metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklad 4)	625
	Příklad 20	
30	Směs pelet	
	Složení tablety	miligram/kapsli
35	Pelety „Sloučeniny I“ (ekvivalent 4 mg) (viz příklad 14)	50
	Pelety metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklad 4)	625
	Stearát hořečnatý	3,4
40	Příklad 21	
	Směs granulí	
45	Složení	Množství (%)
	Granule metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklady 1, 2, 3)	podle potřeby
50	Granule „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2 nebo 4 mg) (viz. příklady 5, 6, 9, 10, 11)	podle potřeby
	Stearát hořečnatý	0,5

(iii) Enkapsulace tablet obsahujících maleát „Sloučeniny I“

Tableta obsahující maleát „Sloučeniny I“ o požadované síle (viz. příklad 7) byla naplněna do příslušně velké kapsle, do které byl dále přidán ekvivalent 500 miligramů metforminu ve formě hydrochloridu metforminu (který byl předem smíchán se stearátem hořečnatým) nebo ve formě granulí hydrochloridu metforminu (viz. příklad 1 nebo 2).

Příklad 22

Kapsle obsahující maleát „Sloučeniny I“ a hydrochlorid metforminu

Složení	miligram/kapsli
Tableta „Sloučeniny I“ (ekvivalent 4 mg „Sloučeniny I“) (viz. příklad 12)	150
Hydrochlorid metforminu	500

Příklad 23

Kapsle obsahující maleát „Sloučeniny I“ a hydrochlorid metforminu

Složení	miligram/kapsli
Tableta „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2 nebo 4 mg „Sloučeniny I“) (viz. příklad 12, 13)	1 tableta
Hydrochlorid metforminu	500
Stearát hořečnatý	2,5

Příklad 24

Kapsle obsahující maleát „Sloučeniny I“ a hydrochlorid metforminu

Složení	miligram/kapsli
Tableta „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2 nebo 4 mg „Sloučeniny I“) (viz. příklad 12, 13)	1 tableta
Granule metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklady 1, 2, 3)	podle potřeby

(iv) Dvoj- a třívrstvé tablety

Granule hydrochloridu metforminu a „Sloučeniny I“ byly slisovány ve formě vzájemně oddělených vrstev za vzniku dvouvrstvé tablety. V případě vytváření třívrstvých tablet byly Granule hydrochloridu metforminu a „Sloučeniny I“ slisovány ve formě vzájemně oddělených vrstev, které byly odděleny bariérovou vrstvou.

Příklad 25

Dvouvrstvá tableta

	Složení dvouvrstvé tablety	Množství (miligram)
	Granule metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklady 1, 2, 3)	520 až 540
5	Granule maleátu „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2 nebo 4 mg Sloučeniny I) (viz. příklady 7 nebo 5, 6, 9, 10, 11)	275
10	Příklad 26	
	Třívrstvá tableta	
	Složení bariérové (neaktivní) vrstvy	miligram
15	Laktóza;	198
	Stearát hořečnatý	1 až 2
	Složení třívrstvé tablety	Množství (miligram)
20	Granule metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklady 1, 2, 3)	520 až 540
	Bariérová vrstva	200
25	Granule maleátu „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2 nebo 4 mg „Sloučeniny I“) (viz. příklady 8 nebo 5, 6, 9, 10, 11)	275
	(v) Tablety s nalisovanou vrstvou	
30	Kolem předem připravené tablety hydrochloridu metforminu byla nalisována vrstva „Sloučeniny I“, nebo naopak kolem předem vytvořené tablety „Sloučeniny I“ byla nalisována vrstva hydrochloridu metforminu.	
	Příklad 27	
35	Tableta s nalisovanou vrstvou maleátu „Sloučeniny I“	
	Granule „Sloučeniny I“, které obsahovaly ekvivalent 1 miligramu, 2 miligramů nebo 4 miligramů maleátu	
40	„Sloučeniny I“, byly nalisovány na předem vytvořenou tabletu hydrochloridu metforminu.	
	Tableta obsahující 500 miligramů hydrochloridu metforminu	
45	Uvedená tableta byla vytvořena smícháním granulí hydrochloridu metforminu, jejichž příprava byla popsána v příkladu 1, 2 nebo 3, se stearátem hořečnatým a následným slisováním vzniklé směsi do tablet.	
	Složení	miligram/tabletu
50	Tableta metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl)	520 až 540
	Nalisovaná vrstva maleátu „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2 nebo 4 mg „Sloučeniny I“) (viz. příklad 8)	330

Příklad 28

Tableta s nalisovanou vrstvou hydrochloridu metforminu Granule hydrochloridu metforminu, které obsahovaly ekvivalent 500 miligramů hydrochloridu metforminu, byly nalisovány na předem vytvořenou tabletu maleátu „Sloučeniny I“, jejíž příprava byla popsána v příkladu 13.

Složení	miligram/tabletu
Tableta maleátu „Sloučeniny I“ (ekvivalent 1, 2, nebo 4 mg „Sloučeniny I“)	154,5
Nalisovaná vrstva granulí metforminu HCl (ekvivalent 500 mg metforminu HCl) (viz. příklady 1, 2)	535
Stearát hořečnatý	2,7

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice obsahující thiazolidindion, jako je 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, hydrochlorid metforminu a farmaceuticky přijatelný nosič, **vyznačující se tím**, že v této farmaceutické kompozici je jak uvedený thiazolidindion, tak hydrochlorid metforminu dispergovány ve svém vlastním farmaceuticky přijatelným nosiči.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedený nosič použitý pro thiazolidindion se liší od uvedeného nosiče použitého pro hydrochlorid metforminu.
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že v této farmaceutické kompozici je thiazolidindion a jeho nosič v podstatě ve směsi s hydrochloridem metforminu a jeho nosičem.
4. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že v této farmaceutické kompozici je thiazolidindion a jeho nosič v podstatě v homogenní směsi s hydrochloridem metforminu a jeho nosičem.
5. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že v této farmaceutické kompozici je směs thiazolidindionu a jeho nosiče slisována se směsí hydrochloridu metforminu a jeho nosiče.
6. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že má formu tablety.
7. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že uvedený nosič použitý pro thiazolidindion zahrnuje jednu nebo více složek vybraných ze skupiny zahrnující jiné pojivo než je polyvinylpyrrolidon (PVP), plnivo, lubrikační činidla, činidlo pro zlepšení klouzavosti, dezintegrační činidlo a smáčecí činidlo.
8. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že uvedený nosič použitý pro hydrochlorid metforminu zahrnuje jednu nebo více složek vybraných ze skupiny zahrnující pojivo, kterým je polyvinylpyrrolidon (PVP), plnivo, lubrikační činidlo, činidlo pro zlepšení klouzavosti, dezintegrační činidlo a smáčecí činidlo.

9. Farmaceutická kompozice podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený nosič použitý pro hydrochlorid metforminu zahrnuje alespoň jedno další pojivo.

10. Farmaceutická kompozice podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že množství použitého polyvinylpyrrolidonu odpovídá minimálnímu množství, které je třeba pro zajištění požadované slisovatelnosti metforminu.

11. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že v této kompozici se thiazolidindion a hydrochlorid metforminu nacházejí ve vzájemně oddělených zónách, přičemž každá z těchto zón obsahuje aktivní činidlo a případně farmaceuticky přijatelný nosič.

12. Farmaceutická kompozice podle nároku 11, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že každou z uvedených zón je slisovaná vrstva.

13. Farmaceutická kompozice podle nároku 11 nebo 12 ve formě několikavrstvé tablety, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, uvedená aktivní činidla se nacházejí ve vzájemně oddělených vrstvách.

14. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 11 až 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedené vzájemně oddělené vrstvy jsou odděleny bariérovou vrstvou.

15. Farmaceutická kompozice podle nároku 14, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedená bariérová vrstva zahrnuje plnivo a lubrikační činidlo.

16. Farmaceutická kompozice podle nároku 11, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jednou z uvedených zón je slisovaná vrstva a druhá zóna má práškovou formu.

17. Farmaceutická kompozice podle nároku 16, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedenou slisovanou vrstvou je tableta a tato tableta je spolu s uvedenou práškovou zónou enkapsulována v kapsli.

18. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 17, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedený thiazolidindion je vybrán ze skupiny zahrnující 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, (+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]fenyl]-methyl]-2,4-thiazolidindion (neboli troglitazon), 5-[4-[(1-methylcyklohexyl)methoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dion (neboli ciglitazon), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli pioglitazon) a 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]-thiazolidin-2,4-dion (neboli englitazon), zejména pak 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli pioglitazon).

19. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 18, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje od 2 do 12 miligramů 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dionu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

20. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 19, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje od 100 do 3000 miligramů hydrochloridu metforminu.

21. Způsob výroby farmaceutické kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

- (a) v případě farmaceutické kompozice, ve které je jak uvedený thiazolidindion, tak hydrochlorid metforminu dispergovány ve svém vlastním farmaceuticky přijatelném nosiči;
- (i) smísení thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče;

- (ii) smísení hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče; a
- (iii) formulování uvedené směsi thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče s uvedenou směsí hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče; přičemž

5

- (b) v případě farmaceutické kompozice, ve které se thiazolidindion a hydrochlorid metforminu nacházejí ve vzájemně oddělených zónách zahrnuje stupeň (iii) tohoto způsobu formulování uvedené směsi thiazolidindionu a farmaceuticky přijatelného nosiče s uvedenou směsí hydrochloridu metforminu a farmaceuticky přijatelného nosiče do vzájemně oddělených zón.

10

15

Konec dokumentu
