

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей метформин и фибрат, такой как фенофибрат, и к способам получения фармацевтической композиции.

#### Предшествующий уровень техники

Комбинированные продукты представляют некоторые проблемы для фармацевта, выходящие за пределы проблем, присущих разработке любого фармацевтического продукта. Эти дополнительные проблемы возникают по нескольким причинам, включая необходимость гарантировать, что данная комбинация является стабильной, необходимость гарантировать, что полученная дозированная форма приемлема для пациентов, несмотря на потенциально большие дозы индивидуальных компонентов и необходимость согласовывать фармакокинетические параметры каждого активного компонента в данной комбинации фармакокинетическим параметрам, полученным при введении лекарств по отдельности в виде монотерапии. Последнее требование является особенно важным для обеспечения сохранности и эффективности комбинационного продукта. Эти проблемы оказываются еще больше, если физико-химические характеристики этих объединяемых активных соединений существенно различаются. Например, если нужно объединить гидрофобный активный агент с гидрофильным активным агентом или водорастворимый активный агент с водонерастворимым активным агентом, то ожидается, что проблема для изготовителя лекарства будет огромной. Помимо этих общих рассуждений, комбинация должна охватывать стратегии приготовления препаратов, которые направлены на конкретные фармацевтические проблемы, связанные с каждым из этих активных агентов. Например, может быть обнаружено, что один активный агент плохо прессуется, таким образом, ограничивая выбор связующего агента или вспомогательного агента для прессования. Альтернативно, может быть обнаружено, что скользящие свойства одного активного агента не подходят для производства с высокой производительностью, таким образом, диктуя выбор скользящего агента, смазывающего агента или других наружных фазовых компонентов.

Комбинации гидрофобных, нерастворимых в воде активных соединений с гидрофильными, водорастворимыми соединениями представляют собой особую проблему, если известно, что препарат оказывает влияние на фармакокинетические характеристики одного из двух или обоих активных соединений.

Метформин представляет собой бигуанид, который известен в основном благодаря своей антигипергликемической активности и широко используется в лечении инсулиннезависимого диабета; метформин также можно вводить пациенту в комбинации с инсулином.

Метформин легко растворяется в воде (Martindale, 33<sup>rd</sup> Ed, p. 332 (2002)). Также известно, что он является плохо прессующимся веществом. Плохо прессующееся вещество представляет собой вещество, которое не связывается с образованием таблетки после приложения сжимающей силы. Поэтому такие вещества могут требовать дополнительной обработки и специального приготовления в виде препаратов перед тем, как их можно будет прессовать в таблетки. Для таких веществ необходимая дополнительная обработка обычно представляет собой стадию влажной грануляции, так как прямое прессование было бы неэффективным. Эти вещества могут быть приготовлены в форме препарата со связующими веществами или другими веществами, которые имеют высокую связывающую способность (или которые действуют в качестве вспомогательного вещества для прессуемости), таким образом преодолевается отсутствие связывающих свойств непрессующегося материала. Другие методы, облегчающие прессование, включают методы, обеспечивающие остаточную влажность в смеси перед прессованием или включающие непрессующийся материал в очень низких количествах в таблетированном препарате. Лекарства с высокими дозами, такие как метформин, не применяются для прямого прессования из-за относительно низкого процентного соотношения растворителя или вспомогательного вещества для прессования в таблетке, плохой текучести порошка и плохой прессуемости.

Фибраты известны благодаря их антигиперлипидемическим свойствам. Более конкретно, фибраты воздействуют на гиперхолестеринемия путем индукции снижения уровня общего холестерина, а также холестерина, связанного с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП-холестерин), и еще большего снижения уровня триглицеридов и, в частности, триглицеридов, связанных с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП-триглицериды).

Как правило, фибраты используют для таких состояний, как гиперхолестеринемия, смешанная липидемия, гипертриглицеридемия, коронарное заболевание и периферическое сосудистое заболевание (включая симптоматическое заболевание сонной артерии), и предупреждение панкреатита. Фенофибрат также может способствовать предупреждению развития панкреатита (воспаления поджелудочной железы), вызванного высокими уровнями триглицеридов в крови. Фибраты, как известно, полезны в лечении почечной недостаточности (патент США № 4250191). Фибраты также могут быть использованы для других состояний, при которых обычно используют агенты, регулирующие липиды.

Фенофибрат, также известный как 2-[4-(4-хлорбензоил)фенокси]-2-метилпропановой кислоты 1-метилэтиловый эфир, представляет собой агент, регулирующий липиды. Это соединение нерастворимо в воде (The Physicians' Desk Reference, 56<sup>th</sup> Ed., p. 513-516 (2002) и Martindale, 33<sup>rd</sup> Ed, p. 889 (2002)).

Фенофибрат описан, например, в патентах США № 3907792 "Производные феноксиалкил-карбоновой кислоты и их получение"; № 4895726 "Новая лекарственная форма фенофибрата"; № 6074670 и № 6277405, оба "Фармацевтическая композиция фенофибрата, обладающая высокой био-

доступностью, и способ ее приготовления". Патент США № 3907792 описывает класс фенокси-алкил-карбоновых соединений, охватывающий фенофибрат.

Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что повышенные уровни общего холестерина (общий-Х), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х) и аполипопротеина В (apo В), представляющего собой мембранный комплекс ЛПНП, способствуют развитию атеросклероза человека. Аналогично, развитию атеросклероза способствует пониженные уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-Х) и его транспортного комплекса аполипопротеина А (apo А2 и apo АП). В эпидемиологических исследованиях было установлено, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний прямо пропорциональна уровню общего-Х, ЛПНП-Х и триглицеридов и обратно пропорциональна уровню ЛПВП-Х.

Фенофибриновая кислота, активный метаболит фенофибрата, приводит к снижению общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В, общих триглицеридов и липопротеинов, богатых триглицеридами (ЛПОНП), у пациентов, которых лечат. Кроме того, лечение фенофибратом повышает уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина apo А1 и apo АП (The Physicians' Desk Reference, 56<sup>th</sup> Ed., p. 513-516 (2002)).

Фенофибрат используют для снижения уровней триглицеридов (жироподобных веществ) в крови. Конкретно, фенофибрат снижает повышенные уровни ЛПНП-Х, общего-Х, триглицеридов и apo В и увеличивает уровень ЛПВП-Х. Это лекарство также было одобрено в качестве дополнительной терапии для лечения гипертриглицеридемии, расстройства, характеризующегося повышенными уровнями липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в плазме крови.

Механизм действия фенофибрата у человека не был ясно установлен. Фенофибриновая кислота, активный метаболит фенофибрата, снижает уровень триглицеридов в плазме, по-видимому, путем ингибирования синтеза триглицеридов, что приводит к снижению уровня ЛПОНП, высвобождающегося в кровоток, а также путем стимуляции катаболизма липопротеина, богатого триглицеридами (т.е. ЛПОНП). Фенофибрат также снижает уровни мочевой кислоты в сыворотке крови у гиперурикемических и нормальных индивидуумов путем увеличения выделения мочевой кислоты с мочой.

Фенофибрат представляет собой соединение, которое ассоциируется с низкой биодоступностью после перорального введения, свойством, которое определяется его низкой растворимостью и гидрофобным характером. Более того, биодоступность фенофибрата существенно ниже при введении его голодным пациентам, по сравнению с сытыми пациентами. Значительные усилия были направлены на разработку фармацевтических форм фенофибрата с улучшенной биодоступностью и меньшей вариабельностью между сытым и голодным состояниями. Например, в патенте США № 4895726 описана терапевтическая композиция, содержащаяся в желатиновой капсуле и содержащая микронизированный фенофибрат, полезная в лечении гиперлипидемии и гиперхолестеринемии при пероральном введении. Патент США № 6074670 относится к композициям фенофибрата с немедленным высвобождением, содержащим микронизированный фенофибрат и по меньшей мере один инертный водорастворимый носитель. Патент США № 6277405 относится к композициям микронизированного фенофибрата, имеющим специфический профиль растворения. Кроме того, в публикации международной заявки WO 02/24192 "Стабилизированные микрочастицы фибрата" описана композиция фенофибрата на основе микрочастиц, содержащая фосфолипид. В публикации международной заявки WO 02/067901 "Комбинации фибратов и статинов с уменьшенными эффектами приема после еды/натощак" описана композиция фенофибрата на основе микрочастиц, содержащая фосфолипид и ингибитор гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, или статин. В публикации международной заявки WO 03/013474 "Препараты на основе наночастиц фенофибрата" описаны композиции фибрата, содержащие витамин Е TGPS (полиэтиленгликолевое (ПЭГ) производное витамина Е).

В патентном документе EP 1054665 раскрыта комбинация метформина и фибрата, выбранного из фенофибрата и безафибрата, для лечения инсулиннезависимого диабета. В этом патентном документе не раскрыты конкретный препарат и конкретный способ получения фармацевтического препарата фибрата и метформина.

### **Сущность изобретения**

Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить фармацевтическую композицию, которая должна решить общие проблемы, связанные с разработкой фармацевтического продукта, конкретные проблемы, связанные с индивидуальными активными соединениями, включенными в дозированную форму, а также проблемы, связанные с введением активных веществ в комбинацию.

Особая проблема, связанная с этой комбинацией, состоит в том, чтобы обеспечить биоэквивалентность каждого активного соединения, соответствующую биоэквивалентности компонентов при раздельном введении, несмотря на биофармацевтические проблемы, связанные с фенофибратом, и различные физические и химические характеристики обоих активных ингредиентов.

Другая задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы получить композицию фибрата и метформина, дозированная форма которой имеет размер, подходящий для введения и приемлемый для пациентов, несмотря на то, что композиция по данному изобретению должна содержать высокое количество метформина (метформин обычно прописывают в количестве 850 мг один или два раза в сутки или в ко-

личестве 500 мг от трех до четырех раз в сутки). Эта значительная масса метформина должна быть объединена в одной и той же фармацевтической дозированной единице с фибратом, присутствующим в меньших количествах, чем метформин (например, фенофибрат прописывают один раз в сутки в количестве 200 мг или в количестве 160 мг для Tricor 160®). В предшествующем уровне техники показано, что такая комбинация ассоциируется с большим количеством вспомогательного вещества (эксципента) для поддержания приемлемой биодоступности (как показано в патенте США № 6074670).

Еще одна задача изобретения состоит в том, чтобы получить композицию, которая увеличивает предрасположенность пациента к соблюдению режима и схемы лечения за счет уменьшения количества единичных форм для введения, которые необходимо принимать, таких как таблетки. Сахарный диабет II типа часто требует лечения более чем одним активным веществом. Кроме того, наряду с диабетом II типа, широко распространены и другие расстройства, ассоциированные с резистентностью к инсулину (дислипидемия, гипертензия), которые часто требуют дополнительных фармакологических форм лечения. Соблюдение пациентом режима и схемы лечения в таких обстоятельствах довольно затруднительно, так как индивидуальные дозированные единицы неизбежно являются достаточно большими, принимая во внимание высокие количества активных веществ, которые подлежат введению (как обсуждалось выше), и действительные ограничения в отношении массы фармацевтических композиций, которые могут быть введены пациенту в виде одной дозированной единицы.

Еще одна задача изобретения состоит в том, чтобы избежать возможного взаимодействия между фибратом и метформинном, которое может ухудшить биодоступность фибрата и/или метформина.

Метформин является гидрофильным компонентом, а фибрат - гидрофобным компонентом, биодоступность обоих активных компонентов в одной композиции может быть затруднена. Присутствие гидрофобного фибрата может действительно затруднить биодоступность метформина путем замедления его растворения с последующим воздействием на биодоступность. Так как фибраты, включая фенофибрат, плохо растворимы в воде и значительная биодоступность может быть проблематичной.

Таким образом, еще одна задача этого изобретения состоит в том, чтобы предложить фармацевтическую композицию, содержащую оба активных компонента, метформин и фибрат, и в то же время поддерживающую биодоступность каждого из двух компонентов, эквивалентную или превосходящую биодоступность, полученную с одним метформинном или с одним фибратом. Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы получить препарат, где оба продукта являются биоэквивалентными или сверхбиодоступными по сравнению с их биодоступностью при монотерапии.

Другая задача изобретения состоит в том, чтобы предложить способы получения фармацевтических композиций, удовлетворяющих задачам, перечисленным выше, при этом такие способы могут быть осуществлены с ограниченным количеством разных стадий и являются недорогими.

Неожиданно было обнаружено, что вышеупомянутые задачи могут быть достигнуты с помощью фармацевтической композиции, содержащей частицу метформина и частицу фибрата, где метформин действует в качестве носителя для фенофибрата, и где метформин и фибрат представлены в объединенном количестве, равном по меньшей мере 50% по массе исходя из общей массы данной композиции, и где массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 500:90 до 850:35, и при условии, что если массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 500:90 до 500:65, то указанная композиция содержит диспергирующий вспомогательный агент в качестве обязательного вспомогательного вещества (эксципента).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 500:54 до 850:65. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 850:54 до 850:35. В этих последних двух предпочтительных вариантах осуществления присутствие диспергирующего вспомогательного агента в качестве эксципента является не обязательным, но возможным.

Неожиданно было обнаружено, что добавление диспергирующего вспомогательного агента облегчает биодоступность каждого из двух активных продуктов при их объединении в композицию согласно изобретению, делая ее (биодоступность), по меньшей мере, эквивалентной биодоступности соответствующего продукта, когда он приготовлен в форме препарата для монотерапии, и является необходимым, когда массовое соотношение метформина к фибрату является меньшим или равным 500:65 для того, чтобы достичь биоэквивалентности обоих активных веществ.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению содержит фибрат и метформин в объединенном количестве от приблизительно 60% до приблизительно 98% по массе, более предпочтительно от приблизительно 70% до приблизительно 95% по массе, еще более предпочтительно от приблизительно 74% до приблизительно 90% по массе, и еще более предпочтительно от приблизительно 74% до приблизительно 79% по массе исходя из общей массы данной композиции.

Таким образом, согласно изобретению, при приготовлении фармацевтических композиций может быть использовано уменьшенное количество эксципентов (вспомогательных веществ). Поэтому композиция может иметь размер, подходящий для введения и в то же время поддерживающий биоэквивалентность, соответствующую монотерапии, т.е. отдельного введения метформина и фибрата.

Количество эксципиентов для композиции находится в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 50% по массе, предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 40%, более предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 30% по массе, еще более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 26% по массе, и еще более предпочтительно от приблизительно 21 до приблизительно 26% по массе исходя из общей массы данной композиции.

Предпочтительные фармацевтические композиции по изобретению будут, таким образом, содержать

от приблизительно 50 до приблизительно 99% по массе, предпочтительно от приблизительно 60 до приблизительно 98% по массе, предпочтительно от приблизительно 70 до приблизительно 95% по массе и наиболее предпочтительно от приблизительно 74 до приблизительно 90% по массе фибрата и метформина, объединенных вместе; и

от приблизительно 1 до приблизительно 50% по массе, предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 40% по массе, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 30% по массе и наиболее предпочтительно от приблизительно 10% до приблизительно 26% по массе фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Соотношение фибрата к метформину в композиции по изобретению будет варьироваться в зависимости от того, следует ли принимать фармацевтическую композицию по настоящему изобретению более чем один раз в сутки или только один раз в сутки. Это соотношение будет также варьироваться в зависимости от конкретного выбранного фибрата.

Предпочтительный пример осуществления изобретения представляет собой композицию для приема два раза в сутки, содержащую фибрат и метформин в массовом соотношении, составляющем от 500:54 до 850:65, причем общая масса композиции лежит в диапазоне от приблизительно 800 мг до приблизительно 1600 мг и предпочтительно от приблизительно 800 мг до приблизительно 1300 мг.

Другой предпочтительный пример осуществления изобретения представляет собой композицию для приема два раза в сутки, содержащую фибрат и метформин в массовом соотношении, составляющем от 850:54 до 850:35, причем общая масса композиции лежит в диапазоне от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1600 мг и предпочтительно от приблизительно 1100 мг до приблизительно 1300 мг.

Другой предпочтительный пример осуществления изобретения представляет собой композицию для приема трижды в сутки (три раза в сутки), содержащую фибрат и метформин в массовом соотношении от 500:90 до 500:65, причем общая масса композиции лежит в диапазоне от приблизительно 600 мг до приблизительно 1200 мг и предпочтительно от приблизительно 700 мг до приблизительно 900 мг.

Предпочтительно композиция по настоящему изобретению состоит из частиц метформина, фибрата и диспергирующего вспомогательного агента, причем последний присутствует в количестве, равном или меньшем 20% от общей массы композиции.

Частицы фибрата, предпочтительно фенофибрата, и частицы метформина могут быть связаны вместе подходящим связующим агентом. Средний размер частиц фибрата будет предпочтительно меньше, чем размер частиц метформина.

Предпочтительно, частицы метформина и частицы фибрата, предпочтительно фенофибрата, будут образовывать грануляты, состоящие из частиц метформина, к которым присоединяются частицы фенофибрата. Таким образом, грануляты по настоящему изобретению предпочтительно содержат частицы метформина, которые либо изолированы, либо агломерированы, и частицы фибрата, присоединенные к указанным частицам метформина.

В изобретении также предложены способы изготовления гранулятов, которые дают возможность получить фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

Кроме того, в изобретении предложен способ изготовления фармацевтических композиций, содержащих такие грануляты.

Кроме того, композиции по изобретению позволяют улучшить соблюдение пациентом режима и схемы лечения с уменьшением количества таблеток, которые необходимо принимать, при этом облегчая соблюдение субъектом режима и схемы лечения.

Это важно, поскольку в случае плохого соблюдения субъектом режима и схемы лечения может наблюдаться ухудшение медицинского состояния, для которого прописано данное лекарство, т.е. сердечно-сосудистых проблем вследствие плохого соблюдения субъектом режима и схемы лечения фибратом или метформином.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (или диабета 2 типа), дислипидемии с нарушенной толерантностью к глюкозе, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, для предупреждения сердечно-сосудистых расстройств, для лечения и предупреждения метаболического синдрома и для лечения или предупреждения любой болезни, в которой желательно лечение фибратом и метформином, такой как ожирение.

Изобретение будет описано более подробно в описании, которое следует ниже, со ссылкой на прилагаемые графические материалы.

### Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 иллюстрирует профиль растворения тестируемых продуктов (соотношения метформина к фибрату 850:80 (А, В), 850:54 (С), 500:80 (Е, F), 500:54 (D)) и 80 мг фенофибрата в эталонной терапии.

Фиг. 2 иллюстрирует профиль растворения композиции, где соотношение метформина к фенофибрату составляет 500:80 с (F) или без (E) диспергирующего вспомогательного агента.

### Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Композиция по настоящему изобретению содержит частицы метформина и частицы фибрата, где метформин действует в качестве носителя для фенофибрата, где объединенное количество метформина и фибрата составляет по меньшей мере 50% по массе от общей массы данной композиции, и где массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 500:90 до 850:35, и при условии, что если массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 500:90 до 500:65, то указанная композиция содержит диспергирующий вспомогательный агент в качестве обязательного эксципиента.

Предпочтительно фибрат находится в кристаллической фазе, аморфной фазе, полукристаллической фазе или полуморфной фазе.

Фибрат может быть выбран из группы, состоящей из гемфиброзила, фенофибрата, безафибрата, клофибрата, ципрофибрата, беклофибрата, бинифибрата, циплофибрата, клинофибрата, этофибрата, никофибрата, пирифибрата, ронифибрата, симфибрата, теофибрата, производного фибриновой кислоты (например, фенофибриновой кислоты или клофибриновой кислоты) или фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира указанного производного фибриновой кислоты.

Предпочтительно, фибрат представляет собой фенофибрат, фенофибриновую кислоту или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир фенофибриновой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения фибрат представляет собой фенофибрат. Используемый в данном описании термин фенофибрат используют для обозначения 1-метилэтилового эфира 2-[4-(4-хлорбензоил)фенокси]-2-метилпропановой кислоты или его соли.

Фибрат может иметь уменьшенный размер частиц. Фибрат может быть, например, микронизирован или совместно микронизирован с поверхностно-активным веществом. Любое поверхностно-активное вещество является подходящим, независимо от того, является ли оно амфотерным, неионным, катионным или анионным. Примеры таких поверхностно-активных веществ представляют собой лаурилсульфат натрия, моноолеат, монолаурат, монопальмитат, моностеарат или другой сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана, диоктилсульфосукцинат натрия (DOSS; также известный как докузат натрия), лецитин, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт, холестерин, полиоксиэтиленовые производные рицинового масла, глицериды полиоксиэтилена и жирных кислот, полочсамер и их смеси. Предпочтительное поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия, который может быть микронизирован совместно с фенофибратом, таким, как описано в патентном документе EP 0330532.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения частицы фибрата имеют средний размер частиц менее чем приблизительно 20 мкм, предпочтительно менее чем приблизительно 10 мкм.

Фибрат также может находиться в форме наночастиц, которые могут быть получены с помощью, например, измельчения, гомогенизации или методов осаждения. Способы изготовления композиций на основе наночастиц также описаны в патенте США № 5518187 "Способ измельчения фармацевтических веществ"; в патенте США № 5718388 "Непрерывный способ измельчения фармацевтических веществ"; в патенте США № 5862999 "Способ измельчения фармацевтических веществ"; в патенте США № 5665331 "Совместное микроосаждение фармацевтических агентов на основе наночастиц и модификаторов роста кристаллов"; в патенте США № 5662883 "Совместное микроосаждение фармацевтических агентов на основе наночастиц и модификаторов роста кристаллов"; в патенте США № 5560932 "Микроосаждение фармацевтических агентов на основе наночастиц"; в патенте США № 5543133 "Способ получения рентгеноконтрастных композиций, содержащих наночастицы"; в патенте США № 5534270 "Способ получения стабильных лекарственных наночастиц"; в патенте США № 5510118 "Способ получения терапевтических композиций, содержащих наночастицы"; в патенте США № 5470583 "Способ получения композиций на основе наночастиц, содержащих заряженные фосфолипиды, для уменьшения агрегации"; и в заявке на патент США № 2003/0224058 "Препараты на основе наночастиц фибрата", все из перечисленных документов специально включены в настоящее описание посредством ссылки.

Дисперсии на основе наночастиц фибрата могут быть получены путем измельчения, например измельчения фибрата, предпочтительно фенофибрата, с получением дисперсии на основе наночастиц, включающего диспергирование частиц фибрата в жидкой дисперсионной среде, в которой фибрат является слабо растворимым, с последующим применением механических средств в присутствии сред для измельчения для уменьшения размера частиц фибрата до желаемого среднего эффективного размера частиц. Дисперсионная среда может представлять собой, например, воду, подсолнечное масло, этанол, трет-бутанол, глицерин, полиэтиленгликоль (ПЭГ), гексан или гликоль. Предпочтительная дисперсионная среда представляет собой воду.

Размеры частиц фибрата, предпочтительно фенофибрата, могут быть уменьшены в присутствии по меньшей мере одного поверхностного стабилизатора. Альтернативно, частицы фибрата после истирания могут быть приведены в контакт с одним или более чем одним поверхностным стабилизатором. В ком-

позицию фибрата/поверхностного стабилизатора в процессе уменьшения размера частиц могут быть добавлены другие соединения, такие как разбавитель. Дисперсии можно приготавливать непрерывно или в периодическом режиме. Могут быть использованы комбинации более чем одного поверхностного стабилизатора. Полезные поверхностные стабилизаторы, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, известные органические и неорганические фармацевтические эксципиенты. Такие эксципиенты включают различные полимеры, низкомолекулярные олигомеры, натуральные продукты и поверхностно-активные вещества. Поверхностные стабилизаторы включают неионные, анионные, катионные, ионные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества. Подходящие поверхностные стабилизаторы представляют собой, например, стабилизаторы, упомянутые в заявке на патент США № 2003/0224058, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки и описано ниже.

Другой способ образования желаемых наночастиц фибрата, предпочтительно фенофибрата представляет собой микроосаждение. Это способ получения стабильных дисперсий слабо растворимых активных агентов в присутствии одного или более чем одного поверхностного активного агента, увеличивающего стабильность, не содержащего каких-либо токсических растворителей или солубилизированных примесей тяжелых металлов. Такой способ включает, например:

- (1) растворение фибрата в подходящем растворителе;
- (2) добавление препарата, полученного на стадии (1), к раствору, содержащему по меньшей мере один поверхностный стабилизатор; и
- (3) осаждение препарата, полученного на стадии (2), с использованием соответствующего осадителя.

За этим способом может последовать удаление любой образовавшейся соли, если она присутствует, путем диализа или диафильтрации и концентрирование дисперсии стандартными способами.

Фибрат на основе наночастиц также может быть получен путем гомогенизации: примерные способы гомогенизации для получения композиций, содержащих активные агенты на основе наночастиц, описаны в патенте США № 5510118 "Способ получения терапевтических композиций, содержащих наночастицы". Такой способ включает диспергирование частиц фибрата, предпочтительно фенофибрата, в жидкой дисперсионной среде, после чего дисперсию подвергают гомогенизации для уменьшения размера частиц фибрата до желательного размера частиц. Размеры частиц фибрата могут быть уменьшены в присутствии по меньшей мере одного поверхностного стабилизатора. Альтернативно, частицы фибрата могут быть приведены в контакт с одним или более чем одним поверхностным стабилизатором либо до, либо после истирания. К композиции фенофибрата/поверхностного стабилизатора могут быть добавлены и другие соединения, такие как растворитель, либо до, во время, либо после процесса уменьшения размера. Дисперсии можно приготавливать непрерывно или в периодическом режиме.

Согласно изобретению, фибрат на основе наночастиц имеет средний размер частиц менее чем приблизительно 2000 нм, например менее чем приблизительно 1900 нм, менее чем приблизительно 1800 нм, менее чем приблизительно 1700 нм, менее чем приблизительно 1600 нм; предпочтительно менее чем приблизительно 1500 нм, например менее чем приблизительно 1400 нм, менее чем приблизительно 1300 нм, менее чем приблизительно 1200 нм, менее чем приблизительно 1100 нм; предпочтительно менее чем приблизительно 1000 нм, например менее чем приблизительно 900 нм, менее чем приблизительно 800 нм, менее чем приблизительно 700 нм, менее чем приблизительно 600 нм; предпочтительно менее чем приблизительно 500 нм, например менее чем приблизительно 400 нм, менее чем приблизительно 300 нм, менее чем приблизительно 250 нм, менее чем приблизительно 200 нм; предпочтительно менее чем приблизительно 100 нм, например менее чем приблизительно 75 нм, или менее чем приблизительно 50 нм.

При приготовлении гранулятов по изобретению метформин можно использовать либо в виде свободного основания, либо в форме его фармацевтически приемлемой соли (полученной присоединением кислоты), такой как гидрохлорид, ацетат, бензоат, цитрат, фумарат, эмбонат, хлорфеноксиацетат, гликолат, пальмоат, аспартат, метансульфонат, малеат, парахлорфеноксиизобутират, формиат, лактат, сукцинат, сульфат, тартрат, циклогексанкарбоксилат, гексаноат, октоноат, деканоат, гексадеканоат, октодеканат, бензолсульфонат, триметоксибензоат, паратолуолсульфонат, адамантанкарбоксилат, гликоксилат, глутамат, пирролидонкарбоксилат, нафталинсульфонат, 1-глюкозофосфат, нитрат, сульфит, дитионат или фосфат.

Среди этих солей еще более предпочтительными являются гидрохлорид, фумарат, эмбонат и хлорфеноксиацетат, особенно предпочтительным является гидрохлорид.

Преимущественно, частицы метформина имеют средний размер в диапазоне от 50 до 500 мкм.

В изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая частицы метформина и частицы фибрата, где указанный метформин и фибрат представлены в общем количестве, превышающем по меньшей мере 50% по массе от общей массы данной композиции, и где массовое соотношение метформина к фибрату является наиболее предпочтительно равным следующим соотношениям: 500:80, 500:54,

850:80, или 850:54, или где массовое соотношение является не настолько отличным от этих точных соотношений, чтобы иметь существенное влияние на назначение изобретения.

Наиболее предпочтительными являются композиции, в которых по меньшей мере приблизительно 70% фибрата растворяется в течение примерно 15 мин, по меньшей мере примерно 80% фибрата растворяется в течение примерно 30 мин, по меньшей мере примерно 85% фибрата растворяется в течение примерно 45 мин, процент растворенного вещества измерен согласно методике, предусмотренной Европейской фармакопеей, с использованием лопастной мешалки при скорости вращения 75 об./мин, в среде для растворения, содержащей 0,025 М лаурилсульфата натрия.

Как показано в примерах 9 и 10, для соотношения метформина к фибрату ниже 500:65 (т.е. 500:80), профиль растворения в отсутствие диспергирующего вспомогательного агента не удовлетворяет вышеуказанному требованию. Для того чтобы улучшить это растворение, необходимо добавить диспергирующий вспомогательный агент.

Согласно предпочтительному примеру осуществления изобретения, диспергирующий вспомогательный агент представлен в количестве менее или равном 20% по массе, предпочтительно от 5 до 15% по массе и наиболее предпочтительно от 5 до 10% по массе.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать один или более чем один эксципиент, известный в данной области.

Такие эксципиенты (вспомогательные вещества) включают: (а) поверхностные стабилизаторы, (б) диспергирующий вспомогательный агент, (в) связующие агенты, (г) наполнители, (д) смазывающие агенты, (е) скользящие агенты, (ж) суспендирующие агенты, (з) подсластители, (и) вкусовые и ароматизирующие агенты, (к) консерванты, (л) буферы, (м) увлажняющие агенты, (н) разрыхлители, (о) шипучие агенты, (п) гигроскопические вещества, (р) агенты, обеспечивающие контролируемое высвобождение, (с) ускорители абсорбции, (т) адсорбенты, (у) пластификаторы.

а) Поверхностные стабилизаторы.

Примеры поверхностных стабилизаторов, которые могут быть использованы в пределах изобретения, представляют собой полимеры, низкомолекулярные олигомеры, натуральные продукты и поверхностно-активные вещества, включая неионные, анионные, катионные, ионные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества, а также их смеси.

Репрезентативные примеры поверхностных стабилизаторов включают гидроксипропилметилцеллюлозу (в настоящее время известную как гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат, желатин, казеин, лецитин (фосфатиды), декстран, арабийскую камедь, холестерин, трагакант, стеариновую кислоту, бензалкония хлорид, стеарат кальция, глицерина моностеарат, цетостеариловый спирт, цетомакроголовый эмульгирующий воск, сложные эфиры сорбитана (например, имеющиеся в продаже Span®, такие как Span® 80 и Span® 20), полиоксиэтиленалкиловые эфиры (например, макроголовые эфиры, такие как цетомакрогол 1000), полиоксиэтиленовые производные касторового масла (полиоксолы) (например, имеющиеся в продаже Cremophor®), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, имеющиеся в продаже Tween®, такие как, например, Tween 20® и Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)); полиэтиленгликоли (например, Carbowax 3550® и 934® (Union Carbide)), полиоксиэтиленстеараты, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, фталат гипромеллозы, некристаллическую целлюлозу, алюмосиликат магния, триэтанолламин, поливиниловый спирт (ПВС), полимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как Tyloxapol®, Superione® и Triton®), полочкамеры (например, Pluronic F68® и F108®, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида); полочкамеры (например, Tetronic 908®, также известный как Poloxamine 908®, который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, полученный путем последовательного добавления пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation); Triton X-200®, который представляет собой алкиларилполиэфирсульфонат (Rohm and Haas); Crodestas F-110®, который представляет собой смесь стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы (Croda Inc.); пара-изононилфеноксиполи-(глицидол), также известный как Olin-10G® или Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); и SA90HCO® (Eastman Kodak Co.); деканоил-N-метилглюкамид; н-децил-β-D-глюкопиранозид; н-децил-β-D-мальтопиранозид; н-додецил-β-D-глюкопиранозид; н-додецил-β-D-мальтозид; гептаноил-N-метилглюкамид; н-гептил-β-D-глюкопиранозид; н-гептил-β-D-тиоглюкозид; н-гексил-β-D-глюкопиранозид; нонаноил-N-метилглюкамид; н-нонил-β-D-глюкопиранозид; октаноил-N-метилглюкамид; н-октил-β-D-глюкопиранозид; октил-β-D-тиоглюкопиранозид; ПЭГ-фосфолипид, ПЭГ-холестерин, производное ПЭГ-холестерина, ПЭГ-витамин А, ПЭГ-витамин Е, лизоцим, случайные сополимеры винилпирролидона и винилацетата и тому подобное.

При необходимости, композиции на основе наночастиц фибрата, предпочтительно фенофибрата, по изобретению могут быть приготовлены в форме препаратов, не содержащих фосфолипиды.

Примеры полезных катионных поверхностных стабилизаторов включают, но не ограничиваются ими, полимеры, биополимеры, полисахариды, целлюлозы, альгинаты, фосфолипиды и неполимерные соединения, такие как цвиттерионные стабилизаторы, поли-*n*-метилпиридиний, антрилпиридиния хлорид, катионные фосфолипиды, хитозан, полилизин, поливинилимидазол, полибрен, полиметилметакрилат-триметиламмония бромид (PMMTMABr), гексилдесилтриметиламмония бромид (HDMAB) и поливинилпирролидон-2-диметиламиноэтилметакрилатадиметилсульфат.

Другие полезные катионные стабилизаторы включают, но не ограничиваются ими, катионные липиды, сульфоний, фосфоний и четвертичные аммониевые соединения, такие как стеарилтриметиламмония хлорид, бензил-ди(2-хлорэтил)этиламмония бромид, кокосовый триметиламмония хлорид или бромид, кокосовый метилдигидроксиэтиламмония хлорид или бромид, децилтриэтиламмония хлорид, децилдиметилгидроксиэтиламмония хлорид или бромид, алкилдиметилгидроксиэтиламмония хлорид или бромид, кокосовый диметилгидроксиэтиламмония хлорид или бромид, миристилтриметиламмония метилсульфат, лаурилдиметилбензиламмония хлорид или бромид, лаурилдиметил(этенокси)<sub>4</sub>аммония хлорид или бромид, *N*-алкил-(C<sub>12-18</sub>)диметилбензиламмония хлорид, *N*-алкил-(C<sub>14-18</sub>)диметилбензиламмония хлорид, *N*-тетрадецилдиметилбензиламмония хлорида моногидрат, диметилдидециламмония хлорид, *N*-алкил-(C<sub>12-14</sub>)диметил-1-нафтилметиламмония хлорид, триметиламмония галогенид, алкилтриметиламмониевые соли и диалкилдиметиламмониевые соли, лаурилтриметиламмония хлорид, этоксилированная алкиламидаалкилдиалкиламмониевая соль и/или этоксилированная триалкиламмониевая соль, диалкилбензолдиалкиламмония хлорид, *N*-дидецилдиметиламмония хлорид, *N*-тетрадецилдиметилбензиламмония хлорида моногидрат, *N*-алкил(C<sub>12-14</sub>)диметил-1-нафтилметиламмония хлорид и додецилдиметилбензиламмония хлорид, диалкилбензолалкиламмония хлорид, лаурилтриметиламмония хлорид, алкилбензилметиламмония хлорид, алкилбензилдиметиламмония бромид, C<sub>12</sub>-, C<sub>15</sub>-, C<sub>17</sub>-триметиламмония бромиды, додецилбензилтриэтиламмония хлорид, полидиаллилдиметиламмония хлорид (DADMAC), диметиламмония хлориды, алкилдиметиламмония галогениды, триэтилметиламмония хлорид, децилтриметиламмония бромид, додецилтриэтиламмония бромид, тетрадецилтриметиламмония бромид, метилтриоктиламмония хлорид (ALQUAT® 336), POLYQUAT® 10, тетрабутиламмония бромид, бензилтриметиламмония бромид, сложные эфиры холина (такие как сложные эфиры холина и жирных кислот), бензалкония хлорид, стеаралкония хлоридные соединения (такие как стеарилтриаммония хлорид и дистеарилдиаммония хлорид), цетилпиридиния бромид или хлорид, галогенидные соли кватернизированных полиоксиэтилалкиламинов, MIRAPOL® и ALKAQUAT® (Alkaril Chemical Company), алкилпиридиниевые соли; амины, такие как алкиламины, диалкиламины, алканоламины, полиэтиленполиамины, *N,N*-диалкиламиноалкилакрилаты и винилпиридин, соли амина, такие как лауриламины ацетат, стеариламины ацетат, соль алкилпиридиния и соль алкилимидазолия, и аминоксиды; соли имидазолия; протонированные четвертичные акриламиды; метилированные четвертичные полимеры, такие как поли[диаллилдиметиламмония хлорид] и поли[*N*-метилвинилпиридиния хлорид]; и катионная гуаровая камедь.

Такие примерные катионные поверхностные стабилизаторы и другие полезные катионные поверхностные стабилизаторы описаны в J. Cross and E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. and D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); и J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry* (Marcel Dekker, 1990).

Особенно предпочтительные поверхностные стабилизаторы, используемые в пределах настоящего изобретения, представляют собой лаурилсульфат натрия, сульфосукцинат натрия (докузат натрия, DOSS) и сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот.

#### б) Диспергирующий вспомогательный агент.

Примеры диспергирующего вспомогательного агента, используемого в рамках настоящего изобретения, включают лактозу и моногидрат лактозы, декстрозу, декстраты, сахарозу, крахмал, маннит, сорбит, кросповидон, полипласдон, кроскармеллозу натрия, метилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий крахмал-гликолят, альгиновую кислоту, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гуаровую камедь, алюмосиликат магния, полакрилин натрия, полакрилин калия, порошкообразную целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, крахмал.

Следует отметить, что некоторые эксципиенты, как известно в области галеновых препаратов, способны играть различные роли в зависимости от конкретных условий, при которых они используются, и, в частности, от количества, в котором они используются. В частности, некоторые из диспергирующих вспомогательных агентов по настоящему изобретению известны в качестве наполнителей, и в этом случае они используются в количестве более чем 20% по массе относительно общей массы композиции, и некоторые из диспергирующих вспомогательных агентов по настоящему изобретению известны в качестве разрыхляющих агентов, и в этом случае они используются в количестве менее 5% по массе относительно общей массы композиции. Вещества, используемые в качестве диспергирующих вспомогательных агентов в пределах настоящего изобретения, используют в количестве, которое равно или больше чем 5% и меньше или равно 20% по массе относительно общей массы композиции.

## в) Связующие агенты.

Примеры связующих агентов, используемых в рамках настоящего изобретения, включают аравийскую камедь, альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, карбоксипропилцеллюлозу, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, гуаровую камедь, гидрогенизированное растительное масло, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, жидкую глюкозу, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, метилцеллюлозу, полиметакрилаты, повидон, предварительно желатинизированный крахмал, альгинат натрия, крахмал, ксантановую смолу, трагакантовую смолу, зеин и их смеси.

Может быть использован любой связующий агент, который позволяет улучшить прессуемость метформина, такой как, например, предварительно желатинизированный крахмал, глюкоза или сахароза.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения связующие агенты выбирают из повидона и/или гидроксипропил(метил)целлюлозы.

## г) Наполнители.

Примеры наполнителей, которые могут быть использованы в пределах настоящего изобретения, включают карбонат кальция, сульфат кальция, сахарозу, декстраты, декстрин, фосфат кальция, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное растительное масло, каолин, лактозу, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, полиметакрилаты, хлорид калия, порошкообразную целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, хлорид натрия, сорбит, крахмал, тальк и фосфат кальция и их смеси.

## д) Смазывающие агенты.

Примеры смазывающих агентов (лубрикантов), которые могут быть использованы в пределах настоящего изобретения, включают стеарат кальция, глицерилмоностеарат глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло, легкое минеральное масло, стеарат магния, минеральное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк и стеарат цинка и их смеси.

## е) Скользящие агенты.

Примеры скользящих агентов, которые могут быть использованы в рамках настоящего изобретения, включают коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и фосфат кальция и их смеси.

## ж) Суспендирующие агенты.

Примеры суспендирующих агентов, которые могут быть использованы в рамках настоящего изобретения, включают аравийскую камедь, агар, каррагинан, гуаровую камедь, альгинат натрия, крахмал, трагакант, ксантановую смолу, кармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, диспергируемую целлюлозу, пропиленгликоль альгинат, алюмосиликат магния, бентонит, карбомеры, коллоидный безводный диоксид кремния, поливиниловый спирт, повидон и желатин.

## з) Подсластители.

Примеры подсластителей, которые могут быть использованы в пределах настоящего изобретения, включают любые натуральные или искусственные подсластители, такие как сахароза, декстроза, глицерин, лактоза, жидкая глюкоза, маннит, сорбит, ксилит, ацесульфам калия, аспартам, сахарин, сахарин натрия, цикламаты натрия и их смеси.

## и) Вкусовые и ароматизирующие агенты.

Примеры вкусовых и ароматизирующих агентов, которые могут быть использованы в пределах настоящего изобретения, включают этилмальтол, этилванилин, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, мальтол, ментол, ванилин, Magnasweet® (торговый знак MAFCO), ароматизатор жевательных резинок и фруктовые ароматизаторы и тому подобное.

## к) Консерванты.

Примеры консервантов, которые могут быть использованы в рамках настоящего изобретения, включают спирт, бензалкония хлорид, бензэтония хлорид, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, глицерин, имидмочевину, метилпарабен, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, фенилртути ацетат, фенилртути борат, фенилртути нитрат, сорбат калия, пропиленгликоль, пропилпарабен, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту и тиомерсал.

## л) Буферы.

Примеры буферов, которые могут быть использованы в рамках настоящего изобретения, включают фосфат, бикарбонат, трис-гидроксиметилэтиламин, глицин, борат, цитрат.

## м) Увлажняющие агенты.

Примеры увлажняющих агентов, которые могут быть использованы в рамках настоящего изобретения, включают цетиловый спирт, лаурилсульфат натрия, полоксамеры, производные полиоксэтиленсорбитана и жирных кислот, полисорбат, глицерина моностеарат.

## (н) Разрыхлители.

Примеры разрыхлителей, которые могут быть использованы в рамках настоящего изобретения, включают альгиновую кислоту, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон, гуаровую камедь, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин натрия, порошкообразную целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, альгинат натрия, натрий крахмал-гликолят, крахмал и их смеси.

## (о) Шипучие агенты.

Примеры шипучих агентов, которые могут быть использованы в пределах настоящего изобретения, включают шипучие пары, такие как органическая кислота и карбонат или бикарбонат. Подходящие органические кислоты включают, например, лимонную, винную, яблочную, fumarовую, адипиновую, янтарную и альгиновую кислоты и ангидриды и кислые соли. Подходящие карбонаты и бикарбонаты включают, например, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат калия, карбонат магния, глицин карбонат натрия, карбонат L-лизина и карбонат аргинина. Альтернативно, может присутствовать только компонент шипучей пары бикарбонат натрия.

## (п) Гигроскопические вещества.

В качестве примера гигроскопического вещества, которое может быть использовано в пределах настоящего изобретения, может быть упомянут глицерин.

## (р) Агенты, обеспечивающие контролируемое высвобождение.

Примеры агентов, обеспечивающих контролируемое высвобождение, которые могут быть использованы для поддерживающего, замедленного, модифицированного или иным образом контролируемого высвобождения в пределах настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими: альгиновую кислоту, алифатические полиэфиры, бентонит, карбомеры, каррагинан, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетатфталат, цератонию, карнаубский воск, хитозан, этилцеллюлозу, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллический воск, парафин, полиметакрилаты, повидон, ксантановую смолу, желтый воск.

## (с) Ускорители абсорбции.

В качестве примеров ускорителей абсорбции, которые могут быть использованы в пределах настоящего изобретения, могут быть упомянуты четвертичные аммониевые соединения.

## (т) Адсорбенты.

В качестве примеров адсорбентов, которые могут быть использованы в пределах настоящего изобретения, могут быть упомянуты каолин и бентонит.

## (у) Пластификаторы.

Примеры пластификаторов, которые могут быть использованы в пределах настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими: ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, бензилбензоат, хлорбутанол, декстрин, дибутилфталат, дибутилсебакат, диэтилфталат, глицерин, глицеринмоностеарат, маннит, пальмитиновую кислоту, полиэтиленгликоль, поливинилацетатфталат, пропиленгликоль, сорбит, стеариновую кислоту, триацетин, трибутилцитрат, триэтианоламин, триэтилцитрат.

В одном варианте осуществления изобретения эксципиенты согласно изобретению могут быть выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, лактозы, моногидрата лактозы, кроскармеллозы натрия, повидона, кросповидона, гуаровой и ксантановой смол, полиэтиленгликоля, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиэтилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, альгината натрия, метилцеллюлозы, аравийской камеди, трагакантовой смолы, полиэтиленоксида, стеарата магния, коллоидного диоксида кремния, лаурилсульфата натрия, докузата натрия и их смесей.

Композиции согласно изобретению могут быть введены субъекту любым стандартным способом, включая, но не ограничиваясь этим, пероральное, ректальное, введение в глаз, парентеральное (например, внутривенное, внутримышечное или подкожное), интрацестеральное (в подпаутинное пространство головного мозга), внутрилегочное, интравагинальное, интраперитонеальное, локальное (например, порошки, мази или капли), или в виде трансбуккального или назального спрея. Используемый в данном описании термин "субъект" используют для обозначения животного, предпочтительно млекопитающего, включая человека или животного, не являющегося человеком. Термины пациент и субъект могут быть использованы взаимозаменяемо.

Предпочтительная дозированная форма согласно изобретению представляет собой твердую дозированную форму, хотя может быть использована любая фармацевтически приемлемая дозированная форма. Примерные твердые дозированные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, саше, лепешки, порошки, пилюли или гранулы, и твердая дозированная форма может представлять собой, например, быстроплавкую дозированную форму, жевательную форму, дозированную форму с контролируемым высвобождением, лиофилизированную дозированную форму, дозированную форму с замедленным высвобождением, дозированную форму с длительным высвобождением, дозированную форму с пульсирующим высвобождением, смешанную дозированную форму с немедленным высвобождением

ем и с контролируемым высвобождением или их комбинацию. Предпочтительной является твердая дозированная форма, такая как таблетка или капсула.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Жидкие дозированные формы могут содержать инертные растворители, обычно используемые в данной области, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы. Примерные эмульгаторы представляют собой этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, такие как хлопковое масло, арахисовое масло, масло проростков кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот или смеси этих веществ и тому подобное. Кроме таких инертных растворителей композиция также может содержать адьюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащающие, ароматизирующие агенты и отдушки.

Эффективное количество фибрата и метформина в композициях по изобретению будет представлять собой эффективное количество для подавляющего (супрессирующего) лечения или предупреждения гликемического или липидемического расстройства или заболевания.

Используемый в данном описании термин "эффективное количество" означает дозу или эффективное количество, вводимое пациенту, и частота введения субъекту может быть легко определена средним специалистом в данной области путем применения известных методов и путем наблюдения результатов, полученных в аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества или дозы лечащим врачом рассматривается множество факторов, включая, но не ограничиваясь этим, эффективность и продолжительность действия используемых соединений; природу и тяжесть заболевания, которое лечат, а также пол, возрастную массу, общее состояние здоровья и индивидуальную реактивность пациента, которого лечат, и другие релевантные обстоятельства.

В одном варианте осуществления, когда фибрат представляет собой фенофибрат, количество фенофибрата предпочтительно выбрано от приблизительно 10 до 300 мг, более предпочтительно от 40 до 160 мг и еще более предпочтительно от 40 до 90 мг.

В дополнительном варианте осуществления, когда фибрат представляет собой фенофибрат, композиция по изобретению содержит суточную дозу фенофибрата, такую как доза фенофибрата 160 мг, как используется в Tricor®160, или доза, биоэквивалентная такому препарату Tricor®160.

Количество метформина или одной из его фармацевтически приемлемых солей может быть выбрано в количестве, варьирующемся от приблизительно 100 до 2000 мг, предпочтительно от 200 до 1500 мг и еще более предпочтительно от приблизительно 500 до 1000 мг.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать, например, 850 мг метформина и 80 мг фенофибрата; 850 мг метформина и 54 мг фенофибрата; 500 мг метформина и 80 мг фенофибрата; 500 мг метформина и 54 мг фенофибрата; 500 мг метформина и 40 мг фенофибрата; или 2000 мг метформина и 160 мг фенофибрата, 500 мг метформина и 45 мг фенофибрата, 500 мг метформина и 71 мг фенофибрата, 850 мг метформина и 71 мг фенофибрата, 850 мг метформина и 145 мг фенофибрата, 1600 мг метформина и 145 мг фенофибрата, в зависимости от того, следует ли принимать данную композицию один раз в сутки или более чем один раз в сутки.

Чтобы минимизировать размер комбинации метформина/фибрата для того, чтобы получить размер фармацевтической композиции, подходящий для перорального введения, общее содержание лекарства в композиции может быть уменьшено, в то же время поддерживая биоэквивалентность для активных соединений, вводимых отдельно. Например, композиция по изобретению может содержать 150 мг или 70 мг фенофибрата с соответственно 1400 или 700 мг метформина и остается биоэквивалентной композиции, содержащей 160 мг или 80 мг фенофибрата и 1500 мг или 850 мг метформина.

В другом варианте осуществления изобретения композиция может представлять собой препарат для медленного высвобождения с, например, уменьшенным количеством активного вещества. Различные препараты с замедленным высвобождением метформина описаны в некоторых патентах, таких как патент США № 6475521, патент США № 5972389, патент EP № 1335708.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда композиция представлена в форме таблетки для введения один раз в сутки, количество фенофибрата составляет от 160 до 130 мг, и масса таблетки может варьироваться от 1200 до 2000 мг, более предпочтительно от 1200 до 1700 мг и еще более предпочтительно от 1400 до 1500 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда композиция представлена в форме таблетки для введения два раза в сутки, количество фенофибрата составляет от 65 до 80 мг, и масса таблетки может варьироваться от 800 до 1600 мг, более предпочтительно от 800 до 1300 мг и еще более предпочтительно от 1100 до 1300 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда композиция представлена в форме таблетки для введения три раза в сутки, количество фенофибрата составляет от 40 до 54 мг, и масса таблетки может варьироваться от 600 до 1200 мг, более предпочтительно от 700 до 900 мг и еще более предпочтительно от 700 до 800 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда композиция представлена в форме таблетки для введения четыре раза в сутки, масса таблетки может варьироваться от 500 до 1000 мг, более предпочтительно от 600 до 900 мг и еще более предпочтительно от 650 до 750 мг.

В изобретении предложены композиции, в которых фармакокинетические профили фибрата и метформина, по существу, не изменяются при введении человеку, в том смысле, что не существует значительной разницы в количестве абсорбируемого лекарства или скорости абсорбции лекарства при введении композиций по изобретению по сравнению совместным введением каждого компонента по отдельности.

Изобретение также охватывает композицию, как определено выше, в которой введение композиции является биоэквивалентным одновременному совместному назначению композиции, содержащей либо фибрат, либо метформин. "Биоэквивалентность" определяется 90%-ным доверительным интервалом (ДИ) от 0,80 до 1,25 как для  $C_{max}$ , так и для AUC (площадь под кривой: концентрация в плазме - время) в соответствии с нормативными рекомендациями USFDA (Департамента по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США), или 90% ДИ для AUC от 0,80 до 1,25 и 90% ДИ для  $C_{max}$  от 0,70 до 1,43 в соответствии с нормативными рекомендациями Европейского EMEA (Европейского агентства по оценке лекарственных средств, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

Было неожиданно обнаружено, что для соотношения метформина к фибрату ниже 500:65 (т.е. 500:80) и чтобы удовлетворить требованиям растворения и биоэквивалентности, такая композиция с уменьшенным количеством эксципиента должна содержать небольшое количество диспергирующего вспомогательного агента.

В одном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению представляют специфический профиль растворения. Быстрое растворение введенного активного агента является предпочтительным, так как более быстрое растворение, как правило, приводит к более быстрому началу действия и большей биодоступности. Для улучшения профиля растворения и биодоступности фибратов и, в частности, фенофибрата, было бы полезно увеличить растворение лекарства таким образом, чтобы оно могло достичь уровня, близкого к 100%.

Композиции по изобретению предпочтительно имеют профиль растворения, в котором в течение приблизительно 15 мин растворяется по меньшей мере приблизительно 70% фибрата, предпочтительно фенофибрата. В еще одном варианте осуществления изобретения предпочтительно по меньшей мере приблизительно 80% фибрата, предпочтительно фенофибрата, растворяется в течение приблизительно 30 мин. В другом варианте осуществления изобретения по меньшей мере приблизительно 85% фибрата, предпочтительно фенофибрата, растворяется в течение приблизительно 45 мин.

Растворение обычно измеряют в среде, которая является дифференциальной. Такая среда для растворения позволит получить две значительно различающиеся кривые растворения для двух продуктов, имеющих значительно различающиеся профили растворения в желудочном соке; т.е. среда для растворения позволяет предсказать растворение композиции *in vivo*. Примерная среда для растворения представляет собой водную среду, содержащую поверхностно-активное вещество лаурилсульфат натрия в концентрации 0,025 М. Определение количества растворенного вещества может быть осуществлено с помощью спектрофотометрии. Для измерения скорости растворения может быть использована лопастная мешалка (скорость вращения 75 об./мин) согласно методике, предусмотренной Европейской фармакопеей.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (или диабета 2 типа), дислипидемии (возможно ассоциированной с нарушенной толерантностью к глюкозе), гиперлипидемии, гиперхолестеринемии или родственных состояний, для предупреждения сердечно-сосудистых расстройств, коронарной болезни и периферического сосудистого заболевания (включая симптоматическое заболевание сонной артерии), для лечения и предупреждения метаболического синдрома и для лечения или предупреждения любой болезни, в которой желательна терапия фибратом и метформином, такой как ожирение.

Фармацевтические композиции по изобретению также могут быть использованы в качестве дополнительной терапии для диеты с целью снижения ЛПНП-Х, общего-Х, триглицеридов и apo В у взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона). Эти композиции также могут быть использованы в качестве дополнительной терапии для диеты с целью лечения взрослых пациентов с гипертриглицеридемией (типы IV и V гиперлипидемии по классификации Фредриксона). Значительно повышенные уровни триглицеридов в сыворотке крови (например, более 2000 мг/дл) могут фактически увеличивать риск развития панкреатита.

Соответственно, в изобретении также предложен способ лечения или предупреждения вышеупомянутых заболеваний, расстройств или состояний, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, как определено выше.

Композиция по изобретению может дополнительно содержать или быть введена в комбинации с одним или более чем одним активным веществом, выбранным из группы, состоящей из активаторов PPAR $\gamma$  ( $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом), ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

(редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А, HMG CoA reductase) и антигипертензивных агентов.

Примеры активаторов PPAR $\gamma$  включают, но не ограничиваются ими, тиазолидиндионовые соединения, такие как розиглитазон, пиоглитазон, циглитазон, энглитазон, дарглитазон и аналоги и производные и их фармацевтически приемлемые соли.

Примеры ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (или статинов) включают, но не ограничиваются ими, ловастатин; правастатин; симвастатин (Zocor®); велостатин; аторвастатин (Lipitor®) и другие 6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-оны и производные, как описанные в патенте США № 4647576); флувастатин (Lescol®); флуиндостатин (Sandoz XU-62-320); пиразоловые аналоги производных мевалонолактона, как описанные в публикации международной заявки WO 86/03488; ривастатин и другие пиридилдигидроксигептеновые кислоты, как описанные в Европейском патенте 491226A; дихлорацетат; имидазоловые аналоги мевалонолактона, как раскрыто в публикации международной заявки WO 86/07054; производные 3-карбокси-2-гидрокси-пропан-фосфоновой кислоты, такие как описаны в патенте Франции № 2596393; производные 2,3-дизамещенного пиррола, фурана и тиофена, такие как описаны в заявке на Европейский патент № 0221025; нафтиловые аналоги мевалонолактона, такие как описаны в патенте США № 4686237; октагидронафталины, такие как описаны в патенте США № 4499289; кетоаналоги мевинолина (ловастатин), как такие, как описаны в заявке на Европейский патент 0142146 A2; соединения фосфиновой кислоты; а также другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Примеры антигипертензивных агентов включают, но не ограничиваются ими, диуретические средства ("водные пилюли"), бета-блокаторы, альфа-блокаторы, альфа-бета-блокаторы, ингибиторы симпатической нервной системы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов, блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Предпочтительный пример осуществления настоящего изобретения включает фармацевтическую композицию, содержащую частицы метформина и частицы фибрата, в сочетании по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, адьювантом или другим эксципиентом, понятно, что данный носитель, адьювант или другой эксципиент не оказывает прямого фармакологического действия в качестве активного вещества в пределах изобретения. Хотя присутствие третьего или дополнительного активного вещества, кроме метформина и фибрата, не исключается в настоящем изобретении, композиции по настоящему изобретению будут предпочтительно содержать только метформин и фибрат в качестве двух единственно активных веществ. Поэтому предпочтительные композиции по настоящему изобретению будут состоять, по существу, из метформина, объединенного с одним фибратом, при этом другие элементы, присутствующие в данной композиции, представляют собой эксципиенты, не имеющие истинной фармакологической активности и поэтому, по существу, не изменяющие природу действия комбинации метформин + фибрат в назначении настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также относится к способам получения фармацевтической композиции, как определено выше, состоящей из гранулятов, содержащих частицы метформина и частицы фибрата, где указанный метформин действует в качестве носителя для фибрата. Предпочтительно, грануляты по настоящему изобретению состоят из частиц метформина, к которым прилипают частицы фенофибрата. Таким образом, грануляты по настоящему изобретению предпочтительно содержат частицы метформина, которые либо изолированы, либо агломерированы, и частицы фибрата, прилипшие к указанным частицам метформина.

Предпочтительные способы по настоящему изобретению дают возможность получать грануляты, содержащие частицы метформина и частицы фибрата. Эти способы включают способ грануляции в псевдооживленном слое, в котором водную дисперсию фибрата распыляют на псевдооживленный слой метформина, способ грануляции с высоким усилием сдвига и "однореакторный" способ грануляции.

В предпочтительном варианте осуществления согласно настоящему изобретению, способ получения гранулятов представляет собой способ грануляции в псевдооживленном слое, включающий стадии:

а) получения водной дисперсии фибрата, предпочтительно в присутствии, по меньшей мере, диспергирующего вспомогательного агента, по меньшей мере одного связующего агента и/или поверхностного стабилизатора;

б) распыления полученной дисперсии на псевдооживленный слой метформина, посредством чего получают грануляты;

в) сушки полученных гранулятов.

Согласно варианту осуществления этого способа, дисперсия, приготовленная на стадии (а), может дополнительно содержать одну или более чем одну добавку, например, барьер с контролируемым высвобождением, поверхностно-активное вещество (или эмульгатор) и/или пластификатор.

Согласно другому варианту осуществления этого способа, дисперсию на стадии (а) приготавливают из дисперсии на основе наночастиц фибрата, предпочтительно фенофибрата, которая может быть получена, как описано, например, в заявке на патент США № 2003/0224058.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ получения гранулятов представляет собой способ грануляции с высоким усилием сдвига, включающий стадии, на которых:

а) смесь метформина, фибрата и возможно диспергирующего вспомогательного агента подвергают высокому усилию сдвига, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного связующего агента и/или поверхностного стабилизатора;

б) добавляют воду к смеси, полученной с высоким усилием сдвига, посредством чего получают грануляты;

в) сушат полученные грануляты в сушилке с псевдоожиженным слоем.

Согласно варианту осуществления этого способа, барьер с контролируемым высвобождением добавляют на стадии (а) к смеси метформина и фибрата, а поверхностно-активное вещество (эмульгатор) и/или пластификатор дополнительно добавляют на стадии (б).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способ получения гранулятов представляет собой "однореакторный" способ грануляции, включающий стадии, на которых:

а) смесь метформина, фибрата и возможно по меньшей мере одного диспергирующего вспомогательного агента, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного связующего агента и/или поверхностного стабилизатора подвергают высокому усилию сдвига;

б) добавляют воду к смеси, полученной с высоким усилием сдвига, посредством чего получают грануляты;

в) сушат полученные грануляты в однореакторной системе.

Стадию сушки в "однореакторной" системе осуществляют путем пропускания сухого газа через слой гранулята и приложения к нему тепла, например, через внешний кожух, путем микроволнового излучения или путем комбинации двух или более из этих способов.

Неожиданно было обнаружено, что и способ грануляции с высоким усилием сдвига, и "однореакторный" способ грануляции дают возможность получать композиции, аналогичные композициям, полученным способом грануляции в псевдоожиженном слое. Применение грануляции с высоким усилием сдвига дает способ с относительно коротким временем обработки. Применение "однореакторной" грануляции дает способ с относительно коротким временем обработки и снижение количества стадий обработки, необходимых для получения продукта.

В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция может быть получена способом, включающим а) добавление подходящих эксципиентов и, возможно, одного или более чем одного активного вещества, выбранного из группы, состоящей из активаторов PPAR $\gamma$ , ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и антигипертензивных агентов, к гранулятам, как определено выше, и (б) приготовление полученной смеси в желаемую композицию.

Некоторые примерные таблетированные препараты по изобретению представлены ниже. Эти примеры не предназначены для ограничения формулы изобретения каким-либо образом, в них предложены характерные таблетированные препараты по изобретению. Такие характерные таблетки также могут содержать покрывающий агент.

Таблетки из этих примеров подходят для перорального введения, т.е. могут легко проглатываться. Масса лекарственной формы 850 мг/80 мг или лекарственной формы 850 мг/71 мг с контролируемым высвобождением из этих примеров составляет от приблизительно 1080 до 1440 г.

В этих примерах общее содержание лекарства составляет от приблизительно 60 до 90% по массе исходя из общей массы таблеток.

Как вышеизложенное описание, так и следующие примеры являются иллюстративными и пояснительными и предназначены для того, чтобы дать дополнительное объяснение заявленного изобретения. Другие цели, преимущества и новые признаки будут совершенно очевидны специалистам в данной области из описания и примеров изобретения.

Описание примеров осуществления изобретения.

Пример 1.

Изготовление фармацевтической композиции путем грануляции в псевдоожиженном слое (способ А).

Фармацевтическую композицию, содержащую фенофибрат и метформин, приготавливали следующим образом.

1. Воду, повидон и фенофибрат (совместно микронизированный с лаурилсульфатом натрия и имеющий средний размер частиц приблизительно 8 мкм) смешивают вместе с образованием дисперсии А.

2. Метформин (имеющий средний размер частиц от 125 мкм до 250 мкм) помещают в чашу гранулятора с псевдоожиженным слоем и разжижают воздухом при 60-70°C.

3. Дисперсию А распыляют на псевдоожиженный слой метформина для осуществления грануляции.

4. Гранулы сушат.

5. Гранулы просеивают через 1 мм сито.

6. Микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния добавляют к гранулам и смешивают.

7. По желанию смесь может быть спрессована в таблетки. Таблетки могут быть покрыты оболочкой. Смесь также может быть помещена в капсулы.

Пример 2.

Изготовление фармацевтической композиции путем грануляции с высоким усилием сдвига (способ В).

Фармацевтическую композицию, содержащую фенофибрат и метформин, приготавливали следующим образом.

1. Повидон, фенофибрат (совместно микронизированный с лаурилсульфатом натрия и имеющий средний размер частиц приблизительно 8 мкм) и метформин (имеющий средний размер частиц от 125 и 250 мкм) смешивают вместе и подвергают высокому усилию сдвига.
2. Для осуществления грануляции к этой смеси добавляют воду.
3. Полученные гранулы переносят в сушилку с псевдооживленным слоем и сушат.
4. Высушенные гранулы просеивают через 1 мм сито.
5. Микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния добавляют к гранулам и смешивают.
6. По желанию смесь может быть спрессована в таблетки. Эти таблетки могут быть покрыты оболочкой.

Пример 3.

Изготовление комбинированного препарата посредством "однореакторной" грануляции (способ С).

Фармацевтическую композицию, содержащую фенофибрат и метформин, приготавливали следующим образом.

1. Повидон, фенофибрат (совместно микронизированный с лаурилсульфатом натрия и имеющий средний размер частиц приблизительно 8 мкм) и метформин (имеющий средний размер частиц от 125 и 250 мкм) смешивают вместе и подвергают высокому усилию сдвига.
2. Для осуществления грануляции к этой смеси добавляют воду.
3. Полученные гранулы сушат в "однореакторной" системе посредством пропускания сухого газа через слой гранул, приложения тепла через внешний кожух, с помощью микроволнового излучения или с помощью комбинации двух или более этих способов.
4. Гранулы просеивают через 1 мм сито.
5. Микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния добавляют к гранулам и смешивают.
6. По желанию, смесь может быть спрессована в таблетки. Эти таблетки могут быть покрыты оболочкой.

Пример 4.

Композиция А.

Таблетку, имеющую следующий состав, приготавливали по способу А:

Компонент	На таблетку (мг)
Фенофибрат	80
Метформин	850,00
Лаурилсульфат натрия	2,72
Повидон	44,84
Кросповидон	62,27
Микрокристаллическая целлюлоза	186,80
Коллоидный диоксид кремния	12,45
Стеарат магния	6,23
Общая масса	1245,30

Пример 5.

Композиция В.

Таблетку, имеющую следующий состав, приготавливали по способу В:

Компонент	На таблетку (мг)
Фенофибрат	80
Метформин	850,00
Лаурилсульфат натрия	2,72
Повидон	44,84
Кросповидон	62,27
Микрокристаллическая целлюлоза	186,80
Коллоидный диоксид кремния	12,45
Стеарат магния	6,23
Общая масса	1245,30

Пример 6.

Композиция С.

Таблетку, имеющую следующий состав, приготавливали по способу В:

Компонент	На таблетку (мг)
Метформин HCl	850,00
Фенофибрат	54,00
Лаурилсульфат натрия	1,90
Повидон	43,68
Микрокристаллическая целлюлоза	181,45
Коллоидный диоксид кремния	12,10
Кросповидон	60,48
Стеарат магния	6,05
Общая масса таблетки	1209,66

Пример 7.

Композиция D.

Таблетку, имеющую следующий состав, приготавливали по способу В:

Компонент	На таблетку (мг)
Метформин HCl	500,00
Фенофибрат	54,00
Лаурилсульфат натрия	1,90
Повидон	26,80
Микрокристаллическая целлюлоза	111,34
Коллоидный диоксид кремния	7,42
Кросповидон	37,11
Стеарат магния	3,71
Общая масса таблетки	742,29

Пример 8.

Композиция E.

Таблетку, имеющую следующий состав, приготавливали по способу В:

Компонент	На таблетку (мг)
Метформин HCl	500,00
Фенофибрат	80,00
Лаурилсульфат натрия	2,82
Повидон	28,10
Микрокристаллическая целлюлоза	116,74
Коллоидный диоксид кремния	7,78
Кросповидон	38,91
Стеарат магния	3,89
Общая масса таблетки	778,24

Определяли профили высвобождения этих композиций (композиция А, В, С, D и E) в сравнении с монотерапией фенофибратом и в сравнении с монотерапией метформинном. Также анализировали биоэквивалентность фенофибрата и метформина.

Результаты приведены в таблицах ниже, где использованы следующие аббревиатуры:

AUC: область под кривой зависимости концентрации лекарства от времени

$C_{\max}$ : максимальная концентрация (мкг/мл)

ДИ: доверительный интервал

Пример 9.

Анализ биоэквивалентности фенофибрата и метформина.

	A	B	C	D	E
Фенофибрат AUC	0,922-1,064	0,886-1,023	1,029-1,118	0,999-1,068	0,908-1,004
Фенофибрат $C_{\max}$	0,906-1,141	0,845-1,064	1,011-1,196	0,925-1,021	0,756-0,884
Метформин AUC	0,982-1,074	0,963-1,053	0,943-1,119	0,955-1,023	0,912-1,027
Метформин $C_{\max}$	0,945-1,074	0,967-1,099	0,947-1,133	0,952-1,065	0,967-1,099

Пример 10.

Профиль растворения.

Задача этого примера заключается в том, чтобы оценить растворение композиции согласно изобретению.

Растворение таблеток, содержащих композиции метформина и фенофибрата, как подробно описано в примерах 4-8, и приготовленных, как подробно описано в примерах 1 и 2, тестировали в среде для растворения.

Используемая среда для растворения представляла собой водную среду, содержащую поверхностно-активное вещество лаурилсульфат натрия в концентрации 0,025 М. Определение количества растворенного вещества осуществляли с помощью ВЭЖХ, и тесты повторяли 12 раз. Лопастную мешалку согласно методике измерения, предусмотренной Европейской фармакопеей, использовали в следующих условиях:

объем среды: 1000 мл;

температура среды: 37°C;

скорость вращения: 75 об./мин;

образцы брали: 5, 15, 30, 45 и 60 мин.

Данные по растворению для всех партий, изготовленных для композиций А, В, С и D, приведены в таблице ниже.

Партия	% фенофибрата, растворенного в различные временные точки				
	5 минут	15 минут	30 минут	45 минут	60 минут
Композиция А	37,70	81,20	93,20	95,30	96,60
Композиция В	38,00	81,80	91,80	93,20	93,90
Композиция С	58,40	82,90	87,90	88,80	89,30
Композиция D	64,80	83,90	90,10	91,80	92,30
Композиция E	42,70	65,20	75,20	79,50	82,80

Профили растворения метформина не приведены в данной таблице. Для всех партий 100% растворения метформина достигается во временной точке 15 минут. В точке 5 минут растворение метформина варьируется от 56,9 до 100%.

Как можно видеть, композиция E не растворяется так быстро, как другая композиция, и как следствие, композиция E также не удовлетворяет требованию биоэквивалентности (пример 10:  $C_{\max}$  0,845-1,064). Для улучшения растворения этой композиции (соотношение метформина к фенофибрату: 500:80), разработали другой препарат, как показано в дополнительных примерах ниже.

В патенте США 6277405 "Фармацевтическая композиция фенофибрата, имеющая высокую биодоступность, и способ ее получения" предложена композиция микронизированного фенофибрата, который имеет профиль растворения по меньшей мере 10% через 5 мин, 20% через 10 мин, 50% через 20 мин и 75% через 30 мин.

Вышеуказанные результаты (композиции А, В, С, D) показывают, что композиции согласно изобретению демонстрируют быстрый профиль растворения, по меньшей мере, быстрее, чем профиль растворения композиций, описанных в патенте США 6277405.

Как показано в примере 9, фармакокинетические параметры фибрата и метформина из композиций по изобретению (А, В, С, D) являются такими же, как и фармакокинетические параметры, полученные при введении человеку метформина или фибрата в виде отдельной композиции. В частности, не существует значительного различия в скорости абсорбции или количестве абсорбируемого лекарства при введении композиции, по сравнению с совместным введением. Таким образом, композиции согласно изобретению

бретению, предпочтительно композиции метформина и фенофибрата, позволяют получить такие же фармакокинетические свойства фибрата и метформина, как при введении отдельного продукта.

Пример 11.

Композиция F.

Таблетку, имеющую следующий состав, приготавливали по способу В:

Компонент	На таблетку (мг)
Фенофибрат	80
Метформин	500,00
Лаурилсульфат натрия	2,77
Лактозы моногидрат	50,01
Повидон	30,51
Кросповидон	15,13
Микрокристаллическая целлюлоза	75,63
Коллоидный диоксид кремния	0,76
Стеарат магния	1,51
Краситель Opadry АМВ	30,25
Общая масса	786,58

Пример 12.

Профиль растворения композиции F.

Партия	% фенофибрата, растворенного в различные временные точки				
	5 минут	15 минут	30 минут	45 минут	60 минут
Композиция E	42,70	65,20	75,20	79,50	82,80
Композиция F	45,43	82,02	91,07	92,82	94,12

Благодаря добавлению диспергирующего вспомогательного агента (здесь лактоза в количестве 6,4%), профиль растворения композиции F (соотношение метформина к фенофибрату: 500:80) значительно улучшился. При таком соотношении этот диспергирующий вспомогательный агент абсолютно необходим для того, чтобы получить композицию, удовлетворяющую требованиям биоэквивалентности и растворимости.

Пример 13.

Композиция G.

Таблетку, имеющую следующий состав, приготавливали по способу, описанному подробно ниже:

Компонент	На таблетку (мг)
Наночастицы фенофибрата	80,00
Метформин	850,00
Докузат натрия	1,59
Гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС)	16,00
Лаурилсульфат натрия	5,61
Сахароза	80,00
Кросповидон	11,11
Микрокристаллическая целлюлоза	33,32
Коллоидный диоксид кремния	2,22
Стеарат магния	1,11
Общая масса	1080,95

Таблетки изготавливали согласно способу А, описанному в примере 1, за исключением того, что дисперсию А приготавливают путем смешивания вместе воды, сахарозы и дисперсии на основе наночастиц фенофибрата, которые могут быть получены, например, как описано в заявке на патент США № 2003/0224058, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Пример 14.

Композиция Н с контролируемым высвобождением.

Таблетку, имеющую следующий состав, приготавливали по способу, описанному подробно ниже:

Компонент	На таблетку (мг)
Метформин HCl	850
Фенофибрат	80
Лаурилсульфат натрия	65,22
Лактозы моногидрат	80,05
Повидон	48,84
Полиметакрилат	125
Моно/диглицериды	7,5
Полисорбат 80	3
Микрокристаллическая целлюлоза	121,06
Коллоидный диоксид кремния	1,21
Кросповидон	24,21
Стеарат магния	2,42
Краситель Opadry AMB	48,42
Общая масса	1456,93

Таблетки изготавливали согласно способу А, описанному в примере 1, за исключением того, что дисперсию А приготавливали путем смешивания вместе воды, повидона, фенофибрата, полиметакрилата, моно/диглицеридов и полисорбата 80.

В этом примере полиметакрилат функционирует в качестве барьера с контролируемым высвобождением. Полисорбат 80 служит для эмульгирования моно/диглицеридов, которые, в свою очередь, служат для пластификации полиметакрилата.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая частицы метформина и частицы фибрата, характеризующаяся тем, что метформин действует в качестве носителя для фибрата, причем метформин и фибрат представлены в объединенном количестве, равном по меньшей мере 50% по массе от общей массы данной композиции, массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 500:90 до 850:35, и фибрат выбирают из группы, состоящей из фенофибрата, фенофибриновой кислоты или фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира фенофибриновой кислоты; и при условии, что если массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 500:90 до 500:65, то указанная композиция содержит диспергирующий вспомогательный агент в качестве обязательного эксципиента.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 500:54 до 850:65.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что массовое соотношение метформина к фибрату составляет от 850:54 до 850:35.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что при измерении согласно методике, предусмотренной Европейской фармакопеей, с использованием лопастной мешалки при скорости вращения 75 об./мин, в среде для растворения, содержащей 0,025 М лаурилсульфата натрия, по меньшей мере приблизительно 70% фибрата растворяется в течение приблизительно 15 мин, по меньшей мере приблизительно 80% фибрата растворяется в течение приблизительно 30 мин, по меньшей мере приблизительно 85% фибрата растворяется в течение приблизительно 45 мин.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что она содержит от приблизительно 60 до приблизительно 98% по массе, предпочтительно от приблизительно 70 до приблизительно 95% по массе и наиболее предпочтительно от приблизительно 74 до приблизительно 90% по массе фибрата и метформина, взятых вместе; и

от приблизительно 2 до приблизительно 40% по массе, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 30% по массе и наиболее предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 26% по массе фармацевтически приемлемых эксципиентов.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что фибрат находится в кристаллической фазе, аморфной фазе, полукристаллической фазе или полуаморфной фазе.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что фибрат представляет собой фенофибрат.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что фибрат является микронизированным или совместно микронизированным.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что фибрат является совместно микронизированным с поверхностно-активным веществом.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что частицы фибрата имеют средний размер менее чем приблизительно 20 мкм, предпочтительно менее чем приблизительно 10 мкм.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что фибрат находится в форме наночастиц, имеющих средний размер менее чем приблизительно 2000 нм, предпочтительно менее чем приблизительно 1500 нм, предпочтительно менее чем приблизительно 1000 нм, предпочтительно менее чем приблизительно 500 нм и предпочтительно менее чем приблизительно 100 нм.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, отличающаяся тем, что метформин находится в форме свободного основания или одной из его фармацевтически приемлемых солей.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12, отличающаяся тем, что она содержит 2000 мг метформина и 160 мг фенофибрата, 850 мг метформина и 80 мг фенофибрата, 850 мг метформина и 54 мг фенофибрата, 500 мг метформина и 80 мг фенофибрата, 500 мг метформина и 54 мг фенофибрата или 500 мг метформина и 40 мг фенофибрата, 500 мг метформина и 45 мг фенофибрата, 500 мг метформина и 71 мг фенофибрата, 850 мг метформина и 71 мг фенофибрата, 850 мг метформина и 145 мг фенофибрата, 1600 мг метформина и 145 мг фенофибрата.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-13, отличающаяся тем, что композиция приготовлена в форме препарата для перорального, легочного, ректального введения, введения в глаз, введения в толстую кишку, парентерального, интракостерального, интравагинального, интраперитонеального, локального, трансбуккального, назального или местного введения.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-14, отличающаяся тем, что она представляет собой таблетку.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-14, отличающаяся тем, что она представляет собой капсулу.

17. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что она находится в форме таблетки массой от приблизительно 500 до приблизительно 1500 мг.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-17, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит одно или более чем одно активное вещество, выбранное из группы, состоящей из активаторов PPAR $\gamma$  ( $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом), ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и антигипертензивных средств.

19. Применение метформина в фармацевтической композиции, содержащей метформин и фенофибрат, характеризующееся тем, что метформин действует в качестве носителя для фибрата.

20. Применение метформина по п.19, отличающееся тем, что метформин и фибрат представлены в объединенном количестве, большем или равном 50% по массе относительно общей массы композиции.

21. Способ получения фармацевтической композиции, как она определена в любом из пп.1-18, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит грануляты, полученные способом, включающим стадии:

а) получения водной дисперсии фибрата, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного связующего агента и/или поверхностного стабилизатора;

б) распыления полученной дисперсии на псевдооживленный слой метформина, посредством чего получают грануляты;

в) сушки полученных гранулятов.

22. Способ получения фармацевтической композиции, как она определена в любом из пп.1-18, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит грануляты, полученные способом, включающим стадии, на которых:

а) смесь метформина и фибрата подвергают высокому усилию сдвига, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного связующего агента и/или поверхностного стабилизатора;

б) к смеси, полученной в результате высокого усилия сдвига, добавляют воду, посредством чего получают грануляты;

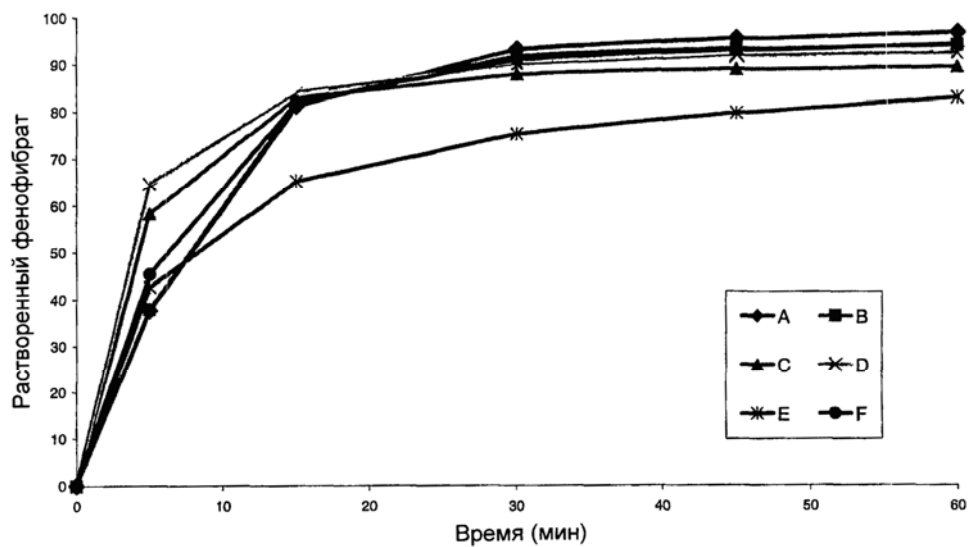
в) сушат полученные грануляты в сушилке с псевдооживленным слоем.

23. Способ получения фармацевтической композиции, как она определена в любом из пп.1-18, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит грануляты, полученные способом, включающим стадии, на которых:

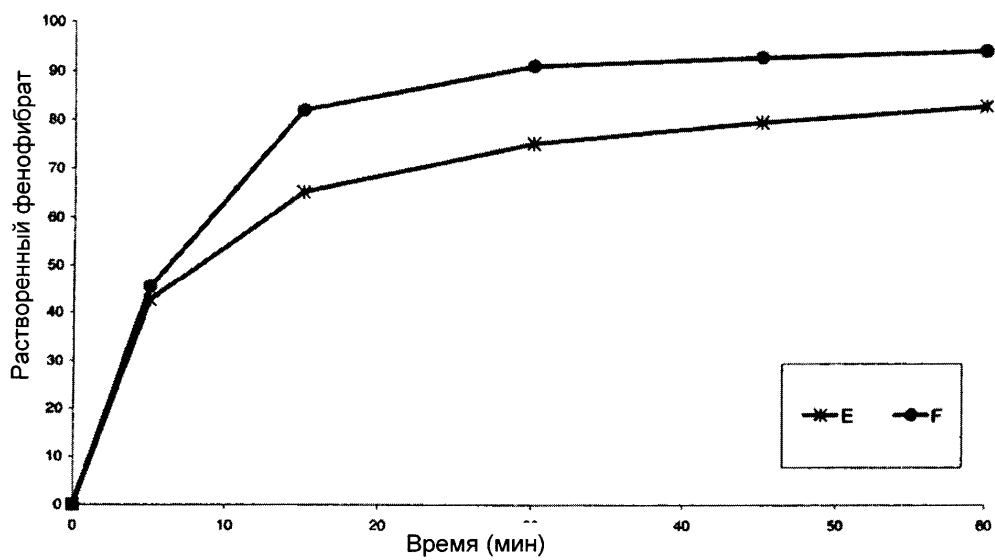
а) смесь метформина и фибрата подвергают высокому усилию сдвига, предпочтительно в присутствии по меньшей мере одного связующего агента и/или поверхностного стабилизатора;

б) к смеси, полученной в результате высокого усилия сдвига, добавляют воду, посредством чего получают грануляты;

в) сушат полученные грануляты в однореакторной системе.



Фиг. 1



Фиг. 2

