



(51) МПК

A61K 45/06 (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61K 31/427** (2006.01)**A61K 31/155** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2005113999/15, 06.10.2003**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.10.2003(30) Конвенционный приоритет:
07.10.2002 JP 2002-294045(43) Дата публикации заявки: **10.12.2005**(45) Опубликовано: **10.06.2009** Бюл. № 16(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 9857634 A 23.12.1998. WO 0135941 A**
25.05.2001. WO 0230400 A 18.04.2002. WO
0121159 A2 29.03.2001. WO 0245693 A1
13.06.2002.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **11.05.2005**(86) Заявка РСТ:
JP 03/12781 (06.10.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/030700 (15.04.2004)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

КОЙКЕ Масахико (JP),
КОЯМА Хиройоси (JP),
ХАМАГУТИ Наору (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**(54) ТВЕРДЫЙ ПРЕПАРАТ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к лекарственным средствам и касается твердого лекарственного средства для лечения диабета и его осложнений, содержащего метформин или его соль и пиоглитазон или его соль, которые являются однородно диспергированными, а также целевые добавки, где соотношение

среднего размера частиц метформина или его соли к среднему размеру частиц пиоглитазона или его соли составляет от 2,23:1 до 8,06:1. Предложенное лекарственное средство обладает высокой однородностью и высокой степенью растворения действующих веществ. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 3 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61K 31/427** (2006.01)**A61K 31/155** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005113999/15, 06.10.2003**(24) Effective date for property rights:
06.10.2003(30) Priority:
07.10.2002 JP 2002-294045(43) Application published: **10.12.2005**(45) Date of publication: **10.06.2009 Bull. 16**(85) Commencement of national phase: **11.05.2005**(86) PCT application:
JP 03/12781 (06.10.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/030700 (15.04.2004)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**KOIKE Masakhiko (JP),
KOJaMA Khirajosi (JP),
KhAMAGUTI Naoru (JP)**

(73) Proprietor(s):

**TAKEDA FARMAS'JuTIKAL KOMPANI
LIMITED (JP)**

(54) SOLID MEDICATION

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to pharmacon immediately dealing with preparation of a solid medication for treatment of diabetes and its sequela. The medication contains metformin or a salt thereof, pioglitazone or a salt thereof, homogenously

dispersed, as well as target admixtures. The ratio of the average particle size of metformin or the salt thereof to the average particle size of pioglitazone or the salt thereof varies from 2.23:1 to 8.06:1.

EFFECT: provision for high homogeneity and dissolution degree of the active ingredient.

5 cl, 3 tbl, 14 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердому препарату (твердому лекарственному средству), содержащему сенситизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенситизаторов инсулина), который пригоден для использования в качестве лекарственного средства для лечения диабета и подобных заболеваний.

Уровень техники

В научных публикациях описаны нижеследующие препараты, содержащие сенситизатор инсулина, такой как тиазолидиндион и тому подобные, и активный ингредиент (за исключением сенситизаторов инсулина).

1. Фармацевтическое средство, содержащее сенситизатор инсулина в сочетании по крайней мере с одним веществом, выбираемым из группы, включающей ингибитор α -глюкозидазы, ингибитор альдозоредуктазы, бигуанид, соединение статина, ингибитор скваленсинтетазы, соединение фибрата, усилитель катаболизма LDL и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (EP 749751A).

2. Фармацевтическая композиция, содержащая сенситизатор инсулина, бигуанид в качестве антигликемического средства и фармацевтически приемлемый носитель (WO 98/57634, US 2002/0004515 A).

3. Фармацевтическая композиция, содержащая тиазолидиндион, гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемый носитель, в которой тиазолидиндион находится на поверхности гидрохлорида метформина (WO 01/35940).

4. Фармацевтическая композиция, содержащая тиазолидиндион, гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемый носитель, в которой тиазолидиндион и гидрохлорид метформина диспергированы в отдельных фармацевтически приемлемых носителях (WO 01/35941).

5. Препарат с ядром, включающий (а) первый слой, содержащий гидрохлорид пиоглитазона или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента и (b) ядро, содержащее бигуанид в качестве активного ингредиента, причем по крайней мере часть ядра окружена указанным первым слоем (WO 01/82875).

6. Композиция для лечения диабета, содержащая сенситизатор инсулина и антидиабетическое средство (патент США №6153632, WO 02/04024).

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к твердому лекарственному средству, содержащему сенситизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенситизаторов инсулина), которое пригодно для использования в качестве лекарственного средства для лечения диабета и подобных заболеваний и обладает улучшенными характеристиками, такими как однородность и растворимость сенситизатора инсулина и активного ингредиента (за исключением сенситизаторов инсулина), твердость лекарственного средства и тому подобные.

Авторы настоящего изобретения установили, что твердое лекарственное средство, обладающее лучшей однородностью сенситизатора инсулина и твердостью, можно получить путем однородного диспергирования сенситизатора инсулина и активного ингредиента (за исключением сенситизаторов инсулина) в вышеуказанном твердом лекарственном средстве. Авторы настоящего изобретения провели дальнейшие исследования на основании сделанного открытия, в результате чего было создано настоящее изобретение.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является:

1) твердое лекарственное средство, имеющее фазу, в которой однородно диспергированы сенситизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением

сенсibilизаторов инсулина), и характеризующееся твердостью, равной 100-400 Н;

2) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.1, в котором активный ингредиент является бигуанидом;

3) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.2, в котором бигуанид является гидрохлоридом метформина;

4) твердое лекарственное средство, имеющее фазу, в которой однородно диспергированы сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина), и характеризующееся соотношением среднего размера частиц активного ингредиента и сенсibilизатора инсулина, равным от 0,5:1 до 15:1;

5) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.4, в котором активный ингредиент является бигуанидом;

6) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.5, в котором бигуанид является гидрохлоридом метформина;

7) твердое лекарственное средство, имеющее фазу, в которой однородно диспергированы сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина), и характеризующееся коэффициентом вариации содержания сенсibilизатора инсулина, не превышающим 6%;

8) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.1, в котором активный ингредиент является бигуанидом;

9) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.8, в котором бигуанид является гидрохлоридом метформина;

10) твердое лекарственное средство, имеющее фазу, в которой однородно диспергированы сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина), и характеризующееся элюированием не менее 70% сенсibilизатора инсулина через 30 минут при выполнении испытания на растворимость лопастным методом (Paddle Method) при 37°C со скоростью вращения 50 об/мин с использованием буфера, содержащего хлористоводородную кислоту и хлорид калия (рН 2,0), в качестве испытуемого раствора;

11) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.10, в котором активный ингредиент является бигуанидом;

12) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.11, в котором бигуанид является гидрохлоридом метформина;

13) твердое лекарственное средство, имеющее фазу, в которой однородно диспергированы гидрохлорид пиоглитазона и гидрохлорид метформина, и характеризующееся соотношением среднего размера частиц гидрохлорида метформина и гидрохлорида пиоглитазона, равным от 0,5:1 до 15:1;

14) твердое лекарственное средство по вышеуказанному п.13, имеющий пленочное покрытие; и тому подобные.

Сенсibilизатор инсулина, используемый в настоящем изобретении, может быть любым фармацевтическим средством, если он восстанавливает нарушенную функцию рецептора инсулина и снижает инсулинорезистентность. В качестве типичных примеров сенсibilизатора инсулина можно привести нижеследующие соединения и их соли:

5-[4-[2-(5-этил-2-пиридил)этокси]бензил]-2,4-тиазолидиндион (общепринятое название: пиоглитазон);

5-[[4-[2-(метил-2-пиридиниламино)этокси]фенил]метил]-2,4-тиазолидиндион (общепринятое название: розиглитазон);

5-[[6-(2-фторбензилокси)-2-нафтил]метил]-2,4-тиазолидиндион (общепринятое

название: нетоглитазон);

5-(2,4-диоксотиазолидин-5-илметил)-2-метокси-N-[4-(трифтор-метил)бензил]бензамид (KRP-297);

4-[4-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]бензил]-изоксазолидин-3,5-дион (JTT-501);

FK-614; тезаглитазар (AZ-242); рагаглитазар (NN-622); BMS-298585; ONO-5816; CS-011; BM-13-1258; LM-4156; MBX-102; LY-519818; MX-6054; LY-510929; и

(Е)-4-[4-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)бензилоксимино]-4-фенилмасляная кислота.

В качестве солей вышеуказанных соединений можно привести фармакологически приемлемые соли, такие как соли с неорганическим основанием, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой, соли с основной или кислой аминокислотой и тому подобные.

Предпочтительными примерами солей с неорганическим основанием являются, например, соли с щелочными металлами (такими как натрий, калий и тому подобные), щелочно-земельными металлами (такими как кальций, магний и тому подобные), алюминием, аммонием и тому подобные.

Предпочтительными примерами солей с органическим основанием являются, например, соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтанолмином, триэтанолмином, дициклогексиламином, N,N-дибензилэтилендиамином и тому подобные.

Предпочтительными примерами солей с неорганической кислотой являются, например, соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и тому подобные.

Предпочтительными примерами солей с органической кислотой являются, например, соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и тому подобные.

Предпочтительными примерами солей с основной аминокислотой являются, например, соли с аргинином, лизином, орнитином и тому подобные, и предпочтительными примерами солей с кислой аминокислотой являются, например, соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и тому подобные.

Сенсибилизатор инсулина предпочтительно является гидрохлоридом пиоглитазона, малеатом розиглитазона и тому подобным и, особенно предпочтительно, гидрохлоридом пиоглитазона.

В настоящем изобретении можно использовать сенсибилизаторы инсулина двух или более типов в требуемом соотношении.

Средний размер частиц сенсибилизатора инсулина предпочтительно составляет 1-100 мкм, более предпочтительно 1-70 мкм. В частности, когда сенсибилизатором инсулина является гидрохлорид пиоглитазона, средний размер частиц гидрохлорида пиоглитазона предпочтительно равен 1-25 мкм, более предпочтительно 2-21 мкм. При использовании гидрохлорида пиоглитазона со средним размером частиц от 2 до 10 мкм можно получить твердый препарат, характеризующийся лучшей растворимостью гидрохлорида пиоглитазона.

Вышеуказанный предпочтительный средний размер частиц относится к сенсибилизатору инсулина, используемому в качестве исходного вещества (включая

тонко измельченный продукт, полученный путем измельчения, смешанный тонко измельченный продукт, полученный путем измельчения вместе с наполнителем, и тому подобные, используемые в процессе получения твердого препарата) для получения твердого препарата по настоящему изобретению. Другими словами, 5 средний размер частиц сенсibilизатора инсулина может изменяться в результате его коагуляции в процессе получения твердого препарата по настоящему изобретению или во время хранения твердого препарата после его получения.

В настоящем описании изобретения термин "средний размер частиц" означает такой 10 размер частиц, при котором крупные частицы отличаются от мелких гранул на 50% по массовому распределению или распределению плотности. Средний размер частиц можно измерить, например, при помощи известного измерительного устройства, такого как лазерное дифракционное устройство распределения частиц по размерам (например, HELOS&RODOS (торговое название устройства компании SYMPATEC 15 GmbH) и тому подобные.

В качестве сенсibilизатора инсулина с вышеуказанным средним размером частиц можно использовать, например, коммерчески доступный продукт. Кроме того, при необходимости сенсibilизатор инсулина с требуемым средним размером частиц 20 можно также получить путем измельчения сенсibilизатора инсулина, имеющего частицы с крупным средним размером, вместе с наполнителем, таким как микрокристаллическая целлюлоза и тому подобные. Измельчение производят известным методом с использованием, например, режущей мельницы, молотковой мельницы, струйной мельницы и тому подобных.

В частности, когда для получения твердого препарата используют сенсibilизатор 25 инсулина, характеризующийся слабой силой связи и сравнительно большим средним размером частиц, достаточную твердость препарата может обеспечить применение большого количества добавок, таких как связующее вещество и тому подобные. Однако при уменьшении среднего размера частиц сенсibilизатора инсулина не нужно 30 использовать большое количество добавок, таких как связующее вещество, что позволяет увеличить содержание лекарственного средства в твердом препарате.

Что касается сенсibilизатора инсулина с требуемым средним размером частиц, то диспергируемость таких частиц предпочтительно такова, что "частицы размером не 35 более 0,1 мкм составляют не более 10% от общего количества, и частицы размером не менее 1000 мкм составляют не более 10% от общего количества".

В качестве активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина), предназначенного для использования в настоящем изобретении, можно привести 40 противодиабетические лекарственные средства, лекарственные средства, используемые при осложнениях, вызываемых диабетом, лекарственные средства при гиперлипидемии, гипотензивные средства, средства от ожирения, мочегонные средства, антитромботические средства и тому подобные. Указанные активные ингредиенты могут быть низкомолекулярным соединением, высокомолекулярным 45 соединением, полипептидом или антителом, вакциной и тому подобным. Активный ингредиент может представлять собой смесь компонентов двух типов или более в требуемом соотношении.

Примеры противодиабетических лекарственных средств включают инсулиновые 50 препараты (например, препараты животного инсулина, выделенного из поджелудочной железы крупного рогатого скота, свиньи; препараты человеческого инсулина, синтезированные методами рекомбинантных ДНК с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; цинк-инсулин; протамин-цинк-инсулин;

фрагменты или производные инсулина (например, INS-1 и т.д.) и тому подобные, ингибиторы α -глюкозидазы (например, воглибоза, акарбоза, миглитол, эмиглитат и т.д.), бигуанид (например, фенформин, метформин, буформин или их соли (например, гидрохлорид, фумарат, сукцинат и т.д.), стимуляторы секреции инсулина

5 [сульфонилмочевины (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол и т.д.), репаглинид, натеглинид, митиглинид или их гидрат кальциевой соли, GLP-1 и т.д.], ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, NVP-DPP-278,

10 PT-100, NVP-DDP-728, LAF237 и т.д.), β 3-агонисты (например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 и т.д.), агонисты амилина (например, прамлинтид и т.д.), ингибиторы фосфотирозинфосфатазы (например, ванадиевая кислота и т.д.), ингибиторы глюконеогенеза (например, ингибиторы гликогенфосфорилазы, ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы, антагонисты

15 глюкагона и т.д.) и ингибиторы SGLUT (котранспортера натрий-глюкозы) (например, T-1095 и т.д.).

Примеры лекарственных средств, используемых при осложнениях, вызываемых диабетом, включают ингибиторы альдозоредуктазы (например, толрестат, эпалрестат, зенарестат, зополрестат, миналрестат, фидарестат (SNK-860), СТ-112 и т.д.), нейротрофические факторы (например, NGF, NT-3, BDNF и т.д.), промоторы продуцирования и секреции нейротрофина [например, промоторы продуцирования и секреции нейротрофина, описанные в WO 01/14372 (например,

20 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1-имидазолил)-5-(3-(2-метилфенокси)пропил)-оксазол и тому подобные)], ингибиторы РКС (например, LY-333531 и т.д.), ингибиторы AGE (например, ALT946, пимагедин, пиратоксантин, бромид N-фенацилтиазолия (ALT766), EXO-226 и т.д.), поглотители активного кислорода (например, тиоктовая кислота и т.д.) и церебральные сосудорасширяющие средства (например, тиаприд, мексилетин и

25 т.д.).

Примеры лекарственных средств при гиперлипидемии включают ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (например, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, липантил, церивастатин, итавастатин, ZD-4522 или их соли (например, натриевые соли, кальциевые соли и т.д.) и т.д.), соединения фибратов (например,

35 безафибрат, беклофибрат, бинифибрат, ципрофибрат, клинофибрат, клофибрат, клофибриновая кислота, этофибрат, фенофибрат, гемфиброзил, никофибрат, пирифибрат, ронифибрат, симфибрат, теофибрат и т.д.), ингибиторы скваленсинтазы (например, соединения, описанные в WO 97/10224 (например,

40 1-[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропил)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4,1-бензооксазепин-3-ил]ацетил]пиперидин-4-уксусная кислота и т.д.), ингибиторы АСАТ (например, авасимиб, эфлуцимиб и т.д.), анионообменные смолы (например, колестирамин и т.д.), пробукол, лекарственные средства на основе никотиновой кислоты (например, никомол, ницеритрол и т.д.),

45 этиликосапентат, растительные стеролы (например, соевый стерол, γ -оризанол и т.д.) и тому подобные.

Примеры гипотензивных средств включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл, эналаприл, делаприл и т.д.), антагонисты ангиотензина II (например, кандесартанцилексетил, лосартан, эпросартан, валсартан, телмисартан, ирбесартан, тазосартан и т.д.), антагонисты кальция (например, манидипин, нифедипин, никардипин, амлодипин, эфонидипин и т.д.), средства, открывающие калиевые каналы (например, левкромакалим,

50

L-27152, AL 0671, NIP-121 и т.д.), клонидин и тому подобные.

Примеры средств от ожирения включают средства от ожирения, воздействующие на центральную нервную систему (например, дексфенфлурамин, фенфлурамин, фентермин, сибутрамин, амфепрамон, дексамфетамин, мазиндол, фенилпропаноламин, клобензорекс и т.д.), ингибиторы липазы поджелудочной железы (например, орлистат и т.д.), β 3-агонисты, например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 и т.д.), пептидные средства, снижающие аппетит (например, лептин, CNTF (цилиарный нейротрофический фактор) и т.д.), агонисты холецистокинина (например, линтитрипт, FPL-15849 и т.д.) и тому подобные.

Примеры мочегонных средств включают производные ксантина (например, салицилат натрия и теобромин, салицилат кальция и теобромин и т.д.), тиазидные препараты (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлутиазид, политиазид, метиклотиазид и т.д.), антиальдостероновые препараты (например, спиронолактон, триамтерен и т.д.), ингибиторы карбонатдегидратазы (например, ацетазоламид и т.д.), хлорбензолсульфонамидные препараты (например, хлорталидон, мефрузид, индапамид и т.д.), азосемид, изосорбид, этакриновую кислоту, пиретанид, буметанид, фуросемид и тому подобные.

Примеры антитромботических средств включают гепарин (например, гепарин-натрий, гепарин-кальций, дальтепарин-натрий и т.д.), варфарин (например, варфарин-калий и т.д.), антитромбинные средства (например, арагатробан и т.д.), тромболитические средства (например, урокиназа, тизокиназа, альтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памитеплаза и т.д.), ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, гидрохлорид тиклопидина, цилостазол, этиликосапентат, берапрост-натрий, гидрохлорид сарпогрелата и т.д.) и тому подобные.

Активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина), предназначенный для использования в настоящем изобретении, предпочтительно является лекарственным средством от диабета, более предпочтительно бигуанидом и сульфонилмочевинной, особенно предпочтительно метформином или его солью (предпочтительно гидрохлоридом метформина).

Средний размер частиц активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) предпочтительно равен 0,5-1000 мкм, более предпочтительно 1-200 мкм. В частности, когда активный ингредиент является бигуанидом (предпочтительно гидрохлоридом метформина), средний размер частиц бигуанида (предпочтительно гидрохлорида метформина) предпочтительно равен 10-100 мкм, более предпочтительно 10-80 мкм.

Вышеуказанный предпочтительный средний размер частиц относится к активному ингредиенту (за исключением сенсibilизаторов инсулина), используемому в качестве исходного вещества (включая тонко измельченный продукт, полученный путем измельчения, смешанный тонко измельченный продукт, полученный путем измельчения вместе с наполнителем, и тому подобные, используемые в процессе получения твердого препарата) для получения твердого препарата по настоящему изобретению. Другими словами, средний размер частиц активного ингредиента может изменяться в результате коагуляции активного ингредиента и тому подобного в процессе получения твердого препарата по настоящему изобретению или во время хранения твердого препарата после его получения).

В качестве активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) с

вышеуказанным средним размером частиц можно использовать, например, коммерчески доступный продукт. Кроме того, при необходимости активный ингредиент с требуемым средним размером частиц можно также получить путем

измельчения активного ингредиента, имеющего частицы, в среднем крупного размера.

Измельчение производят известным методом с использованием, например, режущей мельницы, молотковой мельницы, струйной мельницы и тому подобных.

В частности, когда для получения твердого препарата используют активный ингредиент, характеризующийся слабой силой связи и сравнительно большим средним размером частиц, достаточную твердость препарата может обеспечить применение большого количества добавок, таких как связующее вещество и тому подобные. Однако при уменьшении среднего размера частиц активного ингредиента не нужно использовать большое количество добавок, таких как связующее вещество, что позволяет увеличить содержание лекарственного средства в твердом препарате.

Что касается активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) с требуемым средним размером частиц, то диспергируемость указанных частиц предпочтительно такова, что "частицы размером не более 0,1 мкм составляют не более 1% от общего количества, и частицы размером не менее 3000 мкм составляют не более 10% от общего количества".

Соотношение среднего размера частиц вышеуказанного активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) и среднего размера частиц вышеуказанного сенсibilизатора инсулина предпочтительно равно от 0,5:1 до 15:1, более предпочтительно от 0,5:1 до 10:1.

При таком соотношении среднего размера частиц сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент могут быть диспергированы более однородно.

Вышеуказанное предпочтительное соотношение относится к сенсibilизатору инсулина и активному ингредиенту, используемым в качестве исходного вещества (включая тонко измельченный продукт, полученный в результате измельчения, смешанный тонко измельченный продукт, полученный в результате измельчения вместе с наполнителем, и тому подобные, используемые в процессе получения твердого препарата) для получения твердого препарата по настоящему изобретению. Другими словами, вышеуказанное предпочтительное соотношение может измениться в процессе получения твердого препарата по настоящему изобретению или во время хранения твердого препарата после его получения.

Наиболее предпочтительной комбинацией сенсibilизатора инсулина и активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) в твердом препарате по настоящему изобретению является комбинация гидрохлорида пиоглитазона и гидрохлорида метформина.

Твердый препарат по настоящему изобретению имеет фазу (часть), в которой однородно диспергированы сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина).

Таким образом, твердый препарат по настоящему изобретению может быть препаратом, в котором сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина) однородно диспергированы по всему объему препарата, или препаратом, содержащим такое средство в части своего объема, например препаратом с покрытием, полученным путем нанесения покрытия на препарат, в котором сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина) однородно диспергированы по всему объему препарата, и тому подобным.

В настоящем изобретении лекарственной формой твердого препарата могут быть таблетки, капсулы, гранулы, порошок, пастилки и тому подобные. Предпочтительной лекарственной формой твердого препарата является таблетка. Кроме того, твердый препарат может иметь любую форму, в частности круглую, плоскую, продолговатую и тому подобную. При большой массе твердого препарата для облегчения введения предпочтительны плоская и продолговатая формы.

Твердый препарат по настоящему изобретению может содержать добавку, обычно применяемую в области приготовления препаратов. В качестве такой добавки можно указать, например, наполнитель, дезинтегратор, связующее вещество, смазывающее вещество, краситель, регулятор показателя pH, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, подкислитель, ароматизатор, вещество, улучшающее скольжение, и тому подобные. Указанные добавки используют в количествах, обычно применяемых в области приготовления препаратов.

В качестве наполнителя можно использовать, например, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, предварительно частично желатинированный крахмал, предварительно желатинированный крахмал, пористый крахмал и тому подобные; сахара и сахарные спирты, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза, маннит, сорбит и тому подобные; безводный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, осажденный карбонат кальция, силикат кальция и тому подобные.

В качестве дезинтегратора можно использовать, например, карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилловый крахмал, натрий-кроскармеллозу, кросповидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропиловый крахмал и тому подобные. Количество используемого дезинтегратора предпочтительно равно 0,5-25 массовым частям, более предпочтительно 1-15 массовым частям на 100 массовых частей твердого препарата.

В качестве связующего вещества можно использовать, например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, порошкообразную аравийскую камедь и тому подобные. Количество используемого связующего вещества предпочтительно равно 0,1-50 массовым частям, более предпочтительно 0,5-40 массовым частям на 100 массовых частей твердого препарата. Связующим веществом предпочтительно является гидроксипропилцеллюлоза или поливинилпирролидон. В частности, когда активным ингредиентом, используемым в настоящем изобретении, является гидрохлорид метформина, желательно использовать поливинилпирролидон.

Предпочтительные примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, сложные эфиры сахарозы жирных кислот, стеарилфумарат натрия и тому подобные.

В качестве красителя можно использовать, например, пищевые красители, такие как пищевой желтый краситель №5, пищевой красный краситель №2, пищевой синий краситель №2 и тому подобные, пищевые лаковые красители, триоксид двухвалентного железа и тому подобные.

В качестве регулятора показателя pH можно использовать цитрат, фосфат, карбонат, тартрат, фумарат, ацетат, соль аминокислоты и тому подобные.

В качестве поверхностно-активного вещества можно использовать лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, полиоксиэтиленгликоль (160), полиоксипропиленгликоль (30) и тому подобные.

В качестве стабилизатора можно использовать, например, токоферол, четырехнатриевый эдетат, никотинамид, циклодекстрины и тому подобные.

В качестве подкислителя можно использовать, например, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту и тому подобные.

В качестве ароматизатора можно использовать, например, ментол, мятное масло, лимонное масло, ванилин и тому подобные.

В качестве вещества, улучшающего скольжение, можно использовать, например, легкий кремниевый ангидрид, гидратированный диоксид кремния и тому подобные. В используемом здесь значении легкий кремниевый ангидрид может быть любым ангидридом, если он содержит гидрат диоксида кремния ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (n является целым числом) в качестве главного компонента, и конкретные примеры вышеуказанного вещества включают Sylsilia 320 (торговое название компании Fuji Silysia Chemical Ltd.), AEROSIL 200 (торговое название компании NIPPON AEROSIL CO., LTD) и тому подобные.

Вышеуказанные добавки можно использовать в виде смеси двух веществ или более в требуемом соотношении.

Содержание сенсibilизатора инсулина в твердом препарате по настоящему изобретению равно, например, 0,01-100 массовым частям, предпочтительно 1-99 массовым частям на 100 массовых частей твердого препарата по настоящему изобретению.

В частности, когда сенсibilизатором инсулина является гидрохлорид пиоглитазона, содержание гидрохлорида пиоглитазона в твердом препарате по настоящему изобретению, например, предпочтительно равно 0,01-15 массовым частям, более предпочтительно 0,5-10 массовым частям на 100 массовых частей твердого препарата по настоящему изобретению.

Содержание активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) в твердом препарате по настоящему изобретению равно, например 0,1-100 массовым частям, предпочтительно 1-99 массовым частям на 100 массовых частей твердого препарата по настоящему изобретению.

В частности, когда активным ингредиентом (за исключением сенсibilизаторов инсулина) является бигуанид (предпочтительно гидрохлорид метформина), содержание бигуанида (предпочтительно гидрохлорида метформина) в твердом препарате по настоящему изобретению предпочтительно равно, например, 5-98 массовым частям, более предпочтительно 15-96 массовым частям на 100 массовых частей твердого препарата по настоящему изобретению.

Твердый препарат по настоящему изобретению можно получить, например, в результате однородного смешивания сенсibilизатора инсулина и активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) при необходимости с вышеуказанными добавками или в результате однородного смешивания гранулированных компонентов и последующего прямого прессования.

Смешивание производят в смесителе, таком как V-образный смеситель, барабанный смеситель и тому подобные, и грануляцию выполняют, например, в высокоскоростном смесительном грануляторе, грануляторе-сушилке с псевдоожиженным слоем и подобных грануляторах. Прямое прессование обычно выполняют под давлением 5-35 кН/см², используя таблетировочную машину с одним пуансоном, ротационную таблетировочную машину и тому подобные.

Для прямого прессования в вышеуказанной таблетировочной машине предпочтительно используют конусный штамп во избежание разрушения

прессованного продукта.

Твердый препарат по настоящему изобретению предпочтительно получают путем грануляции сенсibilизатора инсулина и активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) при необходимости вместе с добавками, такими как
 5 наполнитель, вещество, улучшающее скольжение, и тому подобные, при одновременном распылении растворителя (например, воды, этанола), содержащего связующее вещество (предпочтительно поливинилпирролидон, когда активным ингредиентом является гидрохлорид метформина), диспергированное или
 10 растворенное в указанном растворителе, сушки полученных гранул, смешивания гранул с добавками, такими как наполнитель, дезинтегратор, смазывающее вещество и тому подобные, и последующего прямого прессования смеси.

Препарат с покрытием можно также получить путем нанесения покрытия на формованный продукт, полученный прямым прессованием, с использованием основы
 15 для покрытия.

В качестве основы для покрытия можно использовать, например, сахар, водорастворимую пленку, энтеросолюбильную пленку, пленку с пролонгированным высвобождением и тому подобные.

В качестве сахарной основы для покрытия используют сахарозу и одно или несколько веществ, выбираемых из группы, включающей тальк, осажденный карбонат кальция, желатин, аравийскую камедь, пуллулан, карнаубский воск или их комбинацию.

В качестве основы для покрытия в виде водорастворимой пленки можно
 25 использовать, например, полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза и т.д.; синтетические полимеры, такие как диэтиламиноацетат поливинилацетата, сополимер Е аминокислотметакрилата [Eudragit Е (торговое название), Rohm Pharma], поливинилпирролидон и т.д.; полисахариды, такие как пуллулан и т.д.; и тому подобные.

В качестве основы для покрытия в виде энтеросолюбильной пленки можно использовать, например, полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы,
 35 карбоксиметилэтилцеллюлозу, ацетофталат целлюлозы и т.д.; полиакрилаты, такие как сополимер L метакриловой кислоты [Eudragit L (торговое название), Rohm Pharma], сополимер LD метакриловой кислоты [Eudragit L-30D55 (торговое название), Rohm Pharma], сополимер S метакриловой кислоты [Eudragit S (торговое название), Rohm Pharma] и т.д.; природные вещества, такие как шеллак и т.д.; и тому подобные.

В качестве основы для покрытия в виде пленки с пролонгированным высвобождением можно использовать, например, полимеры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза и т.д.; полиакрилаты, такие как сополимер RS аминокислотметакрилата [Eudragit RS (торговое название), Rohm Pharma], суспензия сополимера этилакрилата и метилметакрилата [Eudragit NE (торговое название), Rohm
 45 Pharma] и т.д.; и тому подобные.

Вышеуказанные основы для покрытия можно использовать после смешивания двух или более типов таких основ в требуемых соотношениях. Для нанесения покрытия можно использовать добавки к покрытию.

В качестве добавки к покрытию можно использовать, например, светозащитный агент и/или краситель, такой как оксид титана, тальк, триоксид двухвалентного железа и тому подобные; пластификаторы, такие как полиэтиленгликоль,

триэтилцитрат, касторовое масло, полисорбаты и тому подобные; органические кислоты, такие как лимонная кислота, винная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота и тому подобные.

Покрытие наносят известными методами, например, при помощи оборудования для нанесения пленки.

Когда препарат с покрытием получают путем нанесения покрытия на вышеуказанный формованный продукт, доля формованного продукта обычно составляет 70-99 массовых частей, предпочтительно 90-98 массовых частей на 100 массовых частей препарата с покрытием.

Кроме того, на твердом препарате по настоящему изобретению может выбита метка или буква для идентификации продукта и сделана разделительная линия для лучшего разделения продукта.

С точки зрения прочности препарата и подобных свойств твердый препарат по настоящему изобретению предпочтительно является препаратом с пленочным покрытием.

Твердый препарат по настоящему изобретению предпочтительно имеет твердость от 100 до 400 Н.

Твердый препарат по настоящему изобретению предпочтительно имеет фазу, в которой однородно диспергированы сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина) с соотношением среднего размера частиц активного ингредиента и сенсibilизатора инсулина, равным от 0,5:1 до 15:1 (предпочтительно от 0,5:1 до 10:1).

Вышеуказанное предпочтительное соотношение относится к сенсibilизатору инсулина и активному ингредиенту, используемым в качестве исходного вещества (включая тонко измельченный продукт, полученный путем измельчения, смешанный тонко измельченный продукт, полученный путем измельчения вместе с наполнителем, и тому подобные, используемые в процессе получения твердого препарата) для получения твердого препарата по настоящему изобретению. Другими словами, вышеуказанное предпочтительное соотношение может изменяться в процессе получения твердого препарата по настоящему изобретению или во время хранения твердого препарата после его получения.

Твердый препарат по настоящему изобретению предпочтительно имеет коэффициент вариации содержания сенсibilизатора инсулина, не превышающий 6%. Коэффициент вариации предпочтительно не превышает 4%.

В используемом здесь значении термин "коэффициент вариации содержания сенсibilизатора инсулина" означает процентное значение (%), полученное путем вычисления среднего значения и стандартного отклонения содержания сенсibilизатора инсулина в нескольких твердых препаратах и деления стандартного отклонения на среднее значение. Содержание сенсibilизатора инсулина в твердом препарате можно измерить известными методами (например, при помощи жидкостной хроматографии).

Из твердого препарата по настоящему изобретению предпочтительно элюируется не менее 70% сенсibilизатора инсулина через 30 минут при выполнении испытания на растворимость лопастным методом при 37°C со скоростью вращения 50 об/мин с использованием буфера, содержащего хлористоводородную кислоту и хлорид калия (pH 2,0), в качестве испытуемого раствора.

Испытание на растворимость выполняют методом, описанным в 14-м издании Японской фармакопеи. Кроме того, буфер, содержащий хлористоводородную кислоту

и хлорид калия (рН 2,0) и используемый в качестве испытуемого раствора, можно получить известным методом. Буфер, содержащий хлористоводородную кислоту и хлорид калия, обычно используют в качестве испытуемого раствора в количестве 900 мл.

5 Твердый препарат по настоящему изобретению можно безопасно вводить перорально или парентерально млекопитающим (например, мышам, крысам, кроликам, кошкам, собакам, крупному рогатому скоту, лошадям, обезьянам, человеку и тому подобным).

10 Твердый препарат по настоящему изобретению и все компоненты (например, сенситизатор инсулина, такой как гидрохлорид пиоглитазона и тому подобные), используемые в твердом препарате, пригодны для профилактики или лечения таких заболеваний как диабет (например, диабет типа 1, диабет типа 2, гестационный диабет и т.д.), гиперлипидемия (например, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, 15 пониженное содержание альфа-липопротеинов высокой плотности (HDL), гиперлипидемия, возникающая после приема пищи, и т.д.), нарушенная толерантность к глюкозе (IGT), осложнения, вызываемых диабетом [например, невропатия, нефропатия, ретинопатия, катаракта, макроангиопатия, нарушение остеогенеза, 20 гиперосмотическая диабетическая кома, инфекционные заболевания (например, респираторная инфекция, инфекция мочевых путей, инфекция желудочно-кишечного тракта, кожные инфекции мягких тканей, инфекция нижних конечностей и т.д.), диабетическая гангрена, ксеростомия, гипакузия, поражение сосудов головного мозга, поражение периферической системы кровообращения и т.д.], ожирение, остеопороз, 25 кахексия (например, раковая кахексия, туберкулезная кахексия, диабетическая кахексия, кахексия при заболевании крови, кахексия при эндокринном заболевании, кахексия при инфекционном заболевании или кахексия, обусловленная синдромом приобретенного иммунодефицита), жировая инфильтрация печени, гипертензия, синдром поликистоза яичников, заболевание почек (например, диабетическая 30 нефропатия, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротический синдром, гипертензивный нефросклероз, последняя стадия заболевания почек и т.д.), мышечная дистрофия, инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт (например, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг), синдром инсулинорезистентности, синдром Х, 35 дисметаболический синдром, гиперинсулинемия, сенсорные нарушения, обусловленные гиперинсулинемией, опухоль (например, лейкоз, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак кожи и т.д.), синдром раздраженной толстой кишки, острая или хроническая диарея, воспалительные заболевания [например, болезнь 40 Альцгеймера, хронический ревматоидный артрит, спондилит, остеоартрит, люмбаго, подагра, послеоперационное или травматическое воспаление, ремиссия опухоли, невралгия, фаринголарингит, цистит, гепатит (включая неалкогольный стеатогепатит), пневмония, панкреатит, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит и т.д.], синдром висцерального ожирения, 45 артериосклероз (например, атеросклероз и т.д.) и тому подобные.

50 Твердый препарат по настоящему изобретению и все компоненты (например, сенситизатор инсулина, такой как гидрохлорид пиоглитазона и тому подобные), используемые в твердом препарате, пригодны для вторичной профилактики вышеуказанных заболеваний (например, для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт сердца и т.д.) и подавления развития болезни (например, подавление развития нарушенной толерантности к глюкозе с возникновением диабета, подавление развития артериосклероза у больных

диабетом).

Доза твердого препарата по настоящему изобретению должна представлять собой эффективное количество сенситизатора инсулина и активного ингредиента (за исключением сенситизаторов инсулина), содержащееся в твердом препарате.

Эффективная доза сенситизатора инсулина обычно составляет, например, 0,01-500 мг/сутки, предпочтительно 0,1-100 мг/сутки для взрослого субъекта (масса тела 60 кг).

Эффективное количество гидрохлорида пиоглитазона, в частности, составляет 7,5-60 мг/сутки, предпочтительно 15-60 мг/сутки для взрослого субъекта (масса тела 60 кг), когда сенситизатором инсулина является гидрохлорид пиоглитазона.

Когда сенситизатором инсулина является малат розиглитазона, эффективное количество малата розиглитазона обычно составляет 1-12 мг/сутки, предпочтительно 2-8 мг/сутки для взрослого субъекта (масса тела 60 кг).

Эффективное количество активного ингредиента (за исключением сенситизаторов инсулина) обычно составляет 0,01-10000 мкг/сутки, предпочтительно 0,1-5000 мг/сутки для взрослого субъекта (масса тела 60 кг).

Эффективное количество бигуанида (предпочтительно гидрохлорида метформина), в частности, составляет 125-2550 мг/сутки, предпочтительно 250-2550 мг/сутки для взрослого субъекта (масса тела 60 кг), когда активным ингредиентом является бигуанид (предпочтительно гидрохлорид метформина).

Твердый препарат по настоящему изобретению вводят вышеуказанным млекопитающим предпочтительно 1 или 2 раза в сутки, более предпочтительно 1 раз в сутки. В частности, твердый препарат по настоящему изобретению предпочтительно вводят млекопитающему 1 раз в сутки до завтрака.

Твердый препарат по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими фармацевтическими средствами, выбираемыми из противодиабетических лекарственных средств, лекарственных средств от осложнений, вызываемых диабетом, лекарственных средств от гиперлипемии, гипотензивных средств, средств от ожирения, мочегонных средств, антитромботических средств и тому подобных (далее иногда кратко именуются сопутствующим средством). В качестве сопутствующих средств можно использовать лекарственные средства, представленные выше как активные ингредиенты. Время введения твердого препарата по настоящему изобретению и сопутствующего средства неограничено, причем их можно вводить нуждающемуся субъекту одновременно или поочередно. Кроме того, твердый препарат по настоящему изобретению и сопутствующее средство можно вводить нуждающемуся субъекту в виде одного препарата, содержащего оба средства.

Дозу сопутствующего средства можно определить на основании дозы, используемой в клинических условиях. Кроме того, соотношение концентраций компонентов смеси, включающей твердый препарат по настоящему изобретению и сопутствующее средство, можно определить с учетом состояния нуждающегося субъекта, способа введения, подлежащей лечению болезни, комбинации лекарственных средств и тому подобного. Например, когда нуждающимся субъектом является человек, сопутствующее средство можно использовать в количестве 0,01-100 массовых частей на 1 массовую часть твердого препарата по настоящему изобретению.

Подобное использование сопутствующего средства обеспечивает более эффективное действие, в частности, 1) усиление действия твердого препарата по настоящему изобретению или сопутствующего средства (синергическое действие

фармацевтических средств), 2) уменьшение дозы твердого препарата по настоящему изобретению или сопутствующего средства (эффект уменьшения дозы фармацевтических средств по сравнению с введением одного лекарственного средства), 3) уменьшение вторичного действия твердого препарата по настоящему изобретению или сопутствующего средства, и тому подобные.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения твердого препарата, имеющего фазу (часть), в которой однородно диспергированы сенсibilизатор инсулина и активный ингредиент (за исключением сенсibilизаторов инсулина), который включает грануляцию в псевдооживленном слое сенсibilизатора инсулина и активного ингредиента (за исключением сенсibilизаторов инсулина) с соотношением среднего размера частиц от 0,5:1 до 15:1 (предпочтительно от 0,5:1 до 10:1).

Грануляцию в псевдооживленном слое выполняют известным методом, например, при помощи гранулирующей сушилки с псевдооживленным слоем и тому подобных. При необходимости во время или до грануляции в псевдооживленном слое могут быть введены добавки, такие как наполнитель, вещество, улучшающее скольжение, связующее вещество и тому подобные. Альтернативно гранулы, полученные в результате грануляции в псевдооживленном слое, могут быть при необходимости смешаны с добавками, такими как наполнитель, дезинтегратор, смазывающее вещество и тому подобные, и на полученный прессованный продукт может быть далее нанесена основа для покрытия.

В качестве добавки или основы для покрытия можно использовать вещества, аналогичные вышеуказанным. Кроме того, прямое прессование и нанесение покрытия выполняют вышеописанными методами.

Способ получения по настоящему изобретению пригоден для получения твердого препарата, содержащего хорошо растворимый в воде активный ингредиент (например, гидрохлорид метформина), в качестве эффективного способа получения твердого препарата, обладающего более высокими свойствами, такими как однородность и растворимость активного ингредиента и сенсibilизатора инсулина, твердость препарата и тому подобные.

Настоящее изобретение подробно описано в нижеследующих примерах, справочных примерах, сравнительных примерах и экспериментальных примерах, которые не ограничивают объем изобретения.

В нижеследующих примерах и сравнительном примере средний размер частиц измеряли в устройстве Helos & Rodos (торговое название компании Sympatec). В примерах были использованы разные добавки, такие как стеарат магния и другие, применяемые в подобных продуктах, приведенных в 14-м издании Японской фармакопеи.

Пример 1

Гидрохлорид метформина (средний размер частиц: 29 мкм, 267,6 г), гидрохлорид пиоглитазона (средний размер частиц: 13 мкм, 8,7 г) и кукурузный крахмал (4,2 г) вводили в гранулирующую сушилку с псевдооживленным слоем (LAB-1 компании POWREX CORPORATION), гранулировали при распылении очищенной воды (195 г), содержащей поливинилпирролидон (19,5 г), и сушили с образованием гранул.

Добавляли микрокристаллическую целлюлозу (18,87 г), натрий-кроскармеллозу (16,85 г) и стеарат магния (1,35 г) и смешивали с полученными гранулами.

Полученную порошкообразную смесь таблетировали в таблетировочной машине (Correct12HUK компании Kikusui Seisakusho, Ltd.) (размер таблетки: длинный

диаметр 13,5 мм × короткий диаметр 8,5 мм, давление прессования: 9,6 кН/см²) с образованием таблеток массой 630 мг в расчете на одну таблетку.

Пример 2

5 Гидрохлорид метформина (средний размер частиц 29 мкм, 2283,1 г), гидрохлорид пиоглитазона (средний размер частиц 13 мкм, 75,5 г), Sylisia320 (торговое название компании Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4 г), микрокристаллическую целлюлозу (85,7 г) вводили в гранулирующую сушилку с псевдоожиженным слоем (FD-3SN
10 компании POWREX CORPORATION), гранулировали при распылении очищенной воды (1507 г), содержащей поливинилпирролидон (150,7 г), и сушили с образованием гранул.

Добавляли микрокристаллическую целлюлозу (170 г), натрий-кроскармеллозу (137,8 г) и стеарат магния (9,1 г) и смешивали с полученными гранулами.

15 Полученную порошкообразную смесь таблетировали в таблетировочной машине (Correct12HUK компании Kikusui Seisakusho, Ltd.) (размер таблетки: длинный диаметр 13,5 мм × короткий диаметр 8,5 мм, давление прессования: 9,6 кН/см²) с образованием таблеток массой 638 мг в расчете на одну таблетку.

Полученные таблетки (1200 г) вводили в аппарат для нанесения пленочного
20 покрытия (Hicoater 30 компании POWREX CORPORATION) и наносили покрытие путем распыления пленкообразующего раствора, подаваемого со скоростью 2,0 г/мин при температуре впуска 80°C, получая при этом таблетки с пленочным покрытием массой 657 мг в расчете на одну таблетку. В качестве пленкообразующего раствора
25 использовали дисперсию гидроксипропилметилцеллюлозы (22,0 г), полиэтиленгликоля 6000 (4,2 г), оксида титана (4,2 г) и талька (4,2 г) в очищенной воде (446 г).

Пример 3

Гидрохлорид метформина (средний размер частиц 29 мкм, 2318,2 г), гидрохлорид
30 пиоглитазона (средний размер частиц 13 мкм, 45,1 г), Sylisia320 (торговое название компании Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4 г) и микрокристаллическую целлюлозу (86,4 г) вводили в гранулирующую сушилку с псевдоожиженным слоем (FD-3SN
35 компании POWREX CORPORATION), гранулировали при распылении очищенной воды (1500 г), содержащей поливинилпирролидон (150 г), и сушили с образованием гранул.

Добавляли микрокристаллическую целлюлозу (170 г), натрий-кроскармеллозу (138,2 г) и стеарат магния (9,0 г) и смешивали с полученными гранулами.

40 Полученную порошкообразную смесь таблетировали в таблетировочной машине (Correct12HUK компании Kikusui Seisakusho, Ltd.) (размер таблетки: длинный диаметр 17,5 мм × короткий диаметр 9,5 мм, давление прессования 11 кН/см²) с образованием таблеток массой 1070 мг в расчете на одну таблетку.

Полученные таблетки (1200 г) вводили в аппарат для нанесения пленочного
45 покрытия (Hicoater 30 компании POWREX CORPORATION) и наносили покрытие путем распыления пленкообразующего раствора, подаваемого со скоростью 2,0 г/мин при температуре впуска 80°C, получая при этом таблетки с пленочным покрытием массой 1100 мг в расчете на одну таблетку. В качестве пленкообразующего раствора
50 использовали дисперсию гидроксипропилметилцеллюлозы (20,7 г), полиэтиленгликоля 6000 (4,0 г), оксида титана (4,0 г) и талька (4,0 г) в очищенной воде (327 г).

Пример 4

Гидрохлорид метформина (средний размер частиц 29 мкм, 2325,6 г), гидрохлорид

пиоглитазона (средний размер частиц 13 мкм, 38,4 г), Sylisia320 (торговое название компании Fuji Silysia Chemical Ltd., 1,4 г) и микрокристаллическую целлюлозу (88,1 г) вводили в гранулирующую сушилку с псевдоожиженным слоем (FD-3SN компании POWREX CORPORATION), гранулировали при распылении очищенной

воды (1491 г), содержащей поливинилпирролидон (149,1 г), и сушили с образованием гранул.

Добавляли микрокристаллическую целлюлозу (170 г), натрий-кроскармеллозу (137,1 г) и стеарат магния (8,8 г) и смешивали с полученными гранулами.

Полученную порошкообразную смесь таблетировали в таблетировочной машине (Correct12HUK компании Kikusui Seisakusho, Ltd.) (размер таблетки: длинный диаметр 20,0 мм × короткий диаметр 10,0 мм, давление прессования 11 кН/см²) с образованием таблеток массой 1255 мг в расчете на одну таблетку.

Полученные таблетки (1200 г) вводили в аппарат для нанесения пленочного покрытия (Nicoater 30 компании POWREX CORPORATION) и наносили покрытие путем распыления пленкообразующего раствора, подаваемого со скоростью 2,0 г/мин при температуре впуска 80°C, получая при этом таблетки с пленочным покрытием массой 1290 мг в расчете на одну таблетку. В качестве пленкообразующего раствора использовали дисперсию гидроксипропилметилцеллюлозы (20,8 г), полиэтиленгликоля 6000 (3,9 г), оксида титана (3,9 г) и талька (3,9 г) в очищенной воде (325 г).

Пример 5

Гидрохлорид пиоглитазона (средний размер частиц 13 мкм) (10000 г) и микрокристаллическую целлюлозу (2500 г) вводили в смеситель (вертикальный гранулятор компании POWREX CORPORATION) и смешивали, производя перемешивание. Полученную смесь тонко измельчали в струйной мельнице тонкого помола (100SP компании NPK Co., Ltd.) с образованием тонко измельченного продукта (средний размер частиц 3,6 мкм), представляющего собой смесь гидрохлорида пиоглитазона и микрокристаллической целлюлозы.

Гидрохлорид метформина (средний размер частиц 29 мкм, 4250 г), тонко измельченный продукт (средний размер частиц 3,6 мкм, 103,3 г), представляющий собой смесь гидрохлорида пиоглитазона и микрокристаллической целлюлозы, и микрокристаллическую целлюлозу (131,9 г) вводили в гранулирующую сушилку с псевдоожиженным слоем (FD-5S компании POWREX CORPORATION), гранулировали при распылении очищенной воды (1375 г), содержащей поливинилпирролидон (275 г), и сушили с образованием гранул.

Добавляли микрокристаллическую целлюлозу (320 г), натрий-кроскармеллозу (253,4 г) и стеарат магния (16,5 г) и смешивали с полученными гранулами.

Полученную порошкообразную смесь таблетировали в таблетировочной машине (Correct12HUK компании Kikusui Seisakusho, Ltd.) (размер таблетки: длинный диаметр 17,5 мм × короткий диаметр 9,5 мм, давление прессования 20 кН/пуансон), оснащенной коническим штампом, с образованием таблеток массой 1070 мг в расчете на одну таблетку.

Полученные таблетки (3600 г) вводили в аппарат для нанесения пленочного покрытия (DRIACOATER500 компании POWREX CORPORATION) и распыляли пленкообразующий раствор, подаваемый со скоростью 15,0 г/мин при температуре впуска 80°C, получая при этом таблетки с пленочным покрытием массой 1100 мг в расчете на одну таблетку. В качестве пленкообразующего раствора использовали дисперсию гидроксипропилметилцеллюлозы (63,8 г), полиэтиленгликоля 6000 (12,3 г),

оксида титана (12,3 г) и талька (12,3 г) в очищенной воде (1000 г).

Пример 6

Гидрохлорид пиоглитазона (средний размер частиц 13 мкм) (10000 г) и микрокристаллическую целлюлозу (2500 г) вводили в смеситель (вертикальный гранулятор компании POWREX CORPORATION) и смешивали, производя перемешивание. Полученную смесь тонко измельчали в струйной мельнице тонкого помола (100SP компании NPK Co., Ltd.) с образованием тонко измельченного продукта (средний размер частиц 3,6 мкм), представляющего собой смесь гидрохлорида пиоглитазона и микрокристаллической целлюлозы.

Гидрохлорид метформина (средний размер частиц 29 мкм, 4500 г), тонко измельченный продукт (средний размер частиц 3,6 мкм, 185,9 г), представляющий собой смесь гидрохлорида пиоглитазона и микрокристаллической целлюлозы, и микрокристаллическую целлюлозу (127,5 г) вводили в гранулирующую сушилку с псевдоожиженным слоем (FD-5S компании POWREX CORPORATION), гранулировали при распылении очищенной воды (1485 г), содержащей поливинилпирролидон (297 г), и сушили с образованием гранул.

Добавляли микрокристаллическую целлюлозу (342 г), натрий-кроскармеллозу (271,5 г) и стеарат магния (18 г) и смешивали с полученными гранулами.

Полученную порошкообразную смесь таблетировали в таблетировочной машине (Correct12HUK компании Kikusui Seisakusho, Ltd.) (размер таблетки: длинный диаметр 13,5 мм × короткий диаметр 8,5 мм, давление прессования 15 кН/пуансон), оснащенной коническим штампом, с образованием таблеток массой 638 мг в расчете на одну таблетку.

Полученные таблетки (3600 г) вводили в аппарат для нанесения пленочного покрытия (DRIACOATER500 компании POWREX CORPORATION) и распыляли пленкообразующий раствор, подаваемый со скоростью 15,0 г/мин при температуре впуска 80°C, получая при этом таблетки с пленочным покрытием массой 657 мг в расчете на одну таблетку. В качестве пленкообразующего раствора использовали дисперсию гидроксипропилметилцеллюлозы (67,4 г), полиэтиленгликоля 6000 (13 г), оксида титана (13 г) и талька (13 г) в очищенной воде (1064 г).

Справочный пример 1

[Получение пленкообразующего агента]

Гидроксипропилметилцеллюлозу 2910 (ТС-5) (350,4 г) и полиэтиленгликоль 6000 (72 г) растворяли в очищенной воде (4320 г). Оксид титана (48 г) и желтый триоксид двухвалентного железа (9,6 г) диспергировали в полученном растворе с образованием пленкообразующего агента.

[Получение таблетки без покрытия]

(Е)-4-[4-(5-Метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)бензилокси-имино]-4-фенилмасляную кислоту (далее кратко именуемую соединением А, 1184 г), лактозу (1991 г), кукурузный крахмал (366,3 г) и натрий-кроскармеллозу (233,9 г) вводили в гранулирующую сушилку с псевдоожиженным слоем (компании POWREX CORPORATION), предварительно нагревали, смешивали и гранулировали при распылении водного раствора (2591 г), содержащего гидроксипропилцеллюлозу (142,5 г). Гранулированный порошок (3696 г) пропускали через мощную мельницу (компании Showa Chemical Machinery Engineering), получая при этом классифицированный порошок. Полученный классифицированный порошок (3485 г), кукурузный крахмал (127,1 г) и стеарат магния (18,15 г) смешивали в барабанном смесителе (компании Showa Chemical Machinery Engineering) и полученный смешанный

порошок таблетировали в таблетировочной машине (компании Kikusui Seisakusho Ltd.) с образованием таблеток без покрытия.

[Получение таблеток с пленочным покрытием]

Вышеуказанный пленкообразующий агент распыляли на 24000 полученных таблеток без покрытия в машине для нанесения пленочного покрытия (компании POWREX CORPORATION) с образованием таблеток с пленочным покрытием (24000 таблеток), содержащих 32,0 мг соединения А в одной таблетке и имеющих нижеследующий состав.

Состав таблетки (композиция для одной таблетки):

(таблетка без покрытия)		
1) соединение А		32,0 мг
2) лактоза		53,8 мг
3) кукурузный крахмал		13,75 мг
4) натрий-кроскармеллоза		6,05 мг
5) гидроксипропилцеллюлоза		3,85 мг
6) стеарат магния		0,55 мг
Всего		110,0 мг
(Компоненты пленки)		
7) гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	2,92 мг	
8) полиэтиленгликоль 6000	0,6 мг	
9) оксид титана	0,4 мг	
10) желтый триоксид двухвалентного железа	0,08 мг	
Всего	114,0 мг	

Справочный пример 2

[Получение пленкообразующего агента]

Гидроксипропилметилцеллюлозу 2910 (ТС-5) (101,9 г) и полиэтиленгликоль 6000 (20,4 г) растворяли в очищенной воде (1224 г). Оксид титана (13,6 г) и желтый триоксид двухвалентного железа (0,136 г) диспергировали в полученном растворе с образованием пленкообразующего агента.

[Получение таблетки без покрытия]

Смешанный порошок, полученный аналогично справочному примеру 1, таблетировали в таблетировочной машине (компании Kikusui Seisakusho Ltd.) с образованием таблеток без покрытия.

[Получение таблеток с пленочным покрытием]

Вышеуказанный пленкообразующий агент распыляли на 600 полученных таблеток без покрытия в машине для нанесения пленочного покрытия (компании Freund Corporation) с образованием таблеток с пленочным покрытием (600 таблеток), содержащих 48,0 мг соединения А в одной таблетке и имеющих нижеследующий состав.

Состав таблетки (композиция для одной таблетки):

(таблетка без покрытия)		
1) соединение А		48,0 мг
2) лактоза		80,7 мг
3) кукурузный крахмал		20,625 мг
4) натрий-кроскармеллоза		9,075 мг
5) гидроксипропилцеллюлоза		5,775 мг
6) стеарат магния		0,825 мг
Всего		165,0 мг
(Компоненты пленки)		
7) гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	4,494 мг	

8) полиэтиленгликоль 6000	0,9 мг
9) оксид титана	0,6 мг
10) желтый триоксид двухвалентного железа	0,006 мг
Всего	171,0 мг

Справочный пример 3

[Получение пленкообразующего агента]

Гидроксипропилметилцеллюлозу 2910 (ТС-5) (101,2 г) и полиэтиленгликоль 6000 (20,4 г) растворяли в очищенной воде (1224 г). Оксид титана (13,6 г) и желтый триоксид двухвалентного железа (0,816 г) диспергировали в полученном растворе с образованием пленкообразующего агента.

[Получение таблетки без покрытия]

Смешанный порошок, полученный аналогично справочному примеру 1, таблетировали в таблетировочной машине (компании Kikusui Seisakusho Ltd.) с образованием таблеток без покрытия. [Получение таблеток с пленочным покрытием]

Вышеуказанный пленкообразующий агент распыляли на 320 полученных таблеток без покрытия в машине для нанесения пленочного покрытия (компании Freund Corporation) с образованием таблеток с пленочным покрытием (320 таблеток), содержащих 64,0 мг соединения А в одной таблетке и имеющих нижеследующий состав.

(Таблетка без покрытия)

1) соединение А	64,0 мг
2) лактоза	107,6 мг
3) кукурузный крахмал	27,5 мг
4) натрий-кроскармеллоза	12,1 мг
5) гидроксипропилцеллюлоза	7,7 мг
6) стеарат магния	1,1 мг
Всего	220,0 мг

(Компоненты пленки)

7) гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	5,952 мг
8) полиэтиленгликоль 6000	1,2 мг
9) оксид титана	0,8 мг
10) желтый триоксид двухвалентного железа	0,048 мг
Всего	228,0 мг

Справочный пример 4

[Получение пленкообразующего агента]

Гидроксипропилметилцеллюлозу 2910 (ТС-5) (298,8 г) и полиэтиленгликоль 6000 (60 г) растворяли в очищенной воде (3600 г). Оксид титана (40 г) и желтый триоксид двухвалентного железа (1,2 г) диспергировали в полученном растворе с образованием пленкообразующего агента.

[Получение таблетки без покрытия]

Соединение А (1032 г), лактозу (2657 г), кукурузный крахмал (425,7 г) и натрий-кроскармеллозу (260,2 г) вводили в гранулирующую сушилку с псевдоожиженным слоем (компании POWREX CORPORATION), предварительно нагревали, смешивали и гранулировали при распылении водного раствора (2760 г), содержащего гидроксипропилцеллюлозу (165,6 г). Гранулированный порошок (4277 г) пропускали через мощную мельницу (компании Showa Chemical Machinery Engineering), получая при этом классифицированный порошок. Полученный классифицированный порошок (3696 г), кукурузный крахмал (134,8 г) и стеарат магния (19,25 г) смешивали в барабанном смесителе (компании Showa Chemical Machinery Engineering) и полученный

смешанный порошок таблетировали в таблетировочной машине (компании Kikusui Seisakusho Ltd.) с образованием таблеток без покрытия.

[Получение таблеток с пленочным покрытием]

Вышеуказанный пленкообразующий агент распыляли на 27000 полученных таблеток без покрытия в машине для нанесения пленочного покрытия (компании POWREX CORPORATION) с образованием таблеток с пленочным покрытием (27000 таблеток), содержащих 24,0 мг соединения А в одной таблетке и имеющих нижеследующий состав.

Состав таблетки (композиция для одной таблетки):

(таблетка без покрытия)		
1) соединение А		24,0 мг
2) лактоза		61,8 мг
3) кукурузный крахмал		13,75 мг
4) натрий-кроскармеллоза		6,05 мг
5) гидроксипропилцеллюлоза		3,85 мг
6) стеарат магния		0,55 мг
Всего		110,0 мг
(Компоненты пленки)		
7) гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	2,988 мг	
8) полиэтиленгликоль 6000	0,6 мг	
9) оксид титана	0,4 мг	
10) желтый триоксид двухвалентного железа	0,012 мг	
Всего	114,0 мг	

Сравнительный пример 1

Таблетки были получены аналогично примеру 1 за исключением того, что вместо гидрохлорида метформина (средний размер частиц 29 мкм) использовали гидрохлорид метформина (средний размер частиц 238 мкм).

Экспериментальный пример 1

Таблетки, полученные в вышеуказанных примерах и сравнительном примере, оценивали в отношении однородности содержания указанных лекарственных средств путем определения коэффициента изменения (%) гидрохлорида пиоглитазона и гидрохлорида метформина.

Содержание гидрохлорида пиоглитазона и гидрохлорида метформина в таблетках измеряли при помощи жидкостной хроматографии, при этом определяли среднее значение и стандартное отклонение для трех таблеток, после чего стандартное отклонение делили на среднее значение и высчитывали процентное содержание вышеуказанных средств. Результаты приведены в таблице 1.

Коэффициент изменения (%) гидрохлорида пиоглитазона и гидрохлорида метформина			Таблица 1
	Гидрохлорид пиоглитазона	Гидрохлорид метформина	
Пример 1	3,5	0,8	
Пример 2	0,5	0,3	
Пример 3	1,1	0,7	
Пример 5	1,0	0,5	
Пример 6	0,6	0,5	
Сравнительный пример 1	7,6	1,2	

Как показано в таблице 1, коэффициент изменения гидрохлорида пиоглитазона и гидрохлорида метформина в твердом препарате по настоящему изобретению имеет низкое значение. Другими словами, твердый препарат по настоящему изобретению

характеризуется более высокой однородностью содержания лекарственных средств.

Экспериментальный пример 2

У таблеток, полученных в вышеуказанных примерах и сравнительном примере, измеряли твердость в направлении длинного диаметра при помощи прибора для измерения твердости таблеток (компании Toyama Sangyo Co., Ltd.). Результаты выражены в виде среднего значения для трех таблеток. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Твердость таблетки (Н)		Таблица 2
	Твердость таблетки (Н)	
Пример 1	181	
Пример 2	210	
Пример 3	250	
Пример 5	223	
Пример 6	289	
Сравнительный пример 1	80	

Как показано в таблице 2, твердый препарат по настоящему изобретению характеризуется более высокой твердостью таблетки.

Экспериментальный пример 3

Таблетки, полученные в вышеуказанных примерах, оценивали в отношении растворения гидрохлорида пиоглитазона лопастным методом (50 об/мин), используя буфер, содержащий хлористоводородную кислоту и хлорид калия (900 мл, 37°C, pH 2,0). Результаты приведены в таблице 3.

Степень растворения (%) гидрохлорида пиоглитазона					Таблица 3
Время	15 минут	30 минут	45 минут	60 минут	
Пример 2	85,6	95,8	98,5	99,5	
Пример 3	83,1	94,1	97,7	98,6	
Пример 5	93,0	100,7	-	-	
Пример 6	89,0	100,0	-	-	

Как показано в таблице 3, твердый препарат по настоящему изобретению характеризуется более высокой степенью растворения гидрохлорида пиоглитазона.

Промышленная применимость

Твердый препарат по настоящему изобретению пригоден для использования в качестве лекарственного средства для лечения диабета и подобных заболеваний и обладает улучшенными характеристиками, такими как однородность содержания и степень растворения сенситизатора инсулина и активного ингредиента (за исключением сенситизаторов инсулина), твердость препарата и тому подобные.

Кроме того, твердый препарат по настоящему изобретению можно легко получить известным методом.

Формула изобретения

1. Твердое лекарственное средство для лечения диабета и его осложнений, содержащее метформин или его соль и пиоглитазон или его соль, которые являются однородно диспергированными, а также целевые добавки, где соотношение среднего размера частиц метформина или его соли к среднему размеру частиц пиоглитазона или его соли составляет от 2,23:1 до 8,06:1.

2. Твердое лекарственное средство для лечения диабета и его осложнений,

содержащее гидрохлорид метформина и гидрохлорид пиоглитазона, которые являются однородно диспергированными, а также целевые добавки, где соотношение среднего размера частиц метформина гидрохлорида к среднему размеру частиц пиоглитазона гидрохлорида составляет от 2,23:1 до 8,06:1.

5 3. Твердое лекарственное средство по п.1 или 2, которое имеет пленочное покрытие.

4. Твердое лекарственное средство по п.1, в котором средний размер частиц пиоглитазона или его соли составляет 2-21 мкм, и средний размер частиц метформина или его соли составляет 10-80 мкм.

10 5. Твердое лекарственное средство по п.2, в котором средний размер частиц пиоглитазона гидрохлорида составляет 2-21 мкм, и средний размер частиц метформина гидрохлорида составляет 10-80 мкм.

15

20

25

30

35

40

45

50