



(51) МПК

A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012124239/15, 12.11.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.11.2009 US 61/261,049

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2013 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 10.10.2015 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 1999/047128 A1, 23.09.1999. WO 2004/110422 A1, 23.12.2004. RAYMOND C. ROWE, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed. - Pharmaceutical Press, 2006. US 2008/274180 A1, 06.11.2008. US 2006/057202 A1, 16.03.2006

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.06.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/056525 (12.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/060255 (19.05.2011)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", В.М. Угрюмову

(72) Автор(ы):

ПАТЕЛ Джатин М. (US),
АБЕБЕ Адмассу (US),
ТИММИНС Питер (US),
МАРТИН Кайл (US)

(73) Патентообладатель(и):

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КАМПАНИ (US),
АСТРАЗЕНЕКА ЮКЕЙ ЛИМИТЕД (GB)**(54) КОМПОЗИЦИИ МЕТФОРМИНА С УМЕНЬШЕННОЙ МАССОЙ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтике, в частности к фармацевтическим композициям метформина в форме спрессованной таблетки. Композиция также включает карбоксиметилцеллюлозу натрия,

гидроксипропилметилцеллюлозу 2208, диоксид кремния или коллоидный диоксид кремния и стеарат магния. Изобретение обеспечивает получение указанных таблеток с уменьшенной массой. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012124239/15, 12.11.2010**(24) Effective date for property rights:
12.11.2010

Priority:

(30) Convention priority:
13.11.2009 US 61/261,049(43) Application published: **20.12.2013 Bull. № 35**(45) Date of publication: **10.10.2015 Bull. № 28**(85) Commencement of national phase: **13.06.2012**(86) PCT application:
US 2010/056525 (12.11.2010)(87) PCT publication:
WO 2011/060255 (19.05.2011)

Mail address:

**119019, Moskva, Gogolevskij bul'var, 11, ehtazh 3,
"Goulingz Internehshnl Ink.", V.M. Ugrjumovu**

(72) Inventor(s):

**PATEL Dzhatin M. (US),
 ABEBE Admassu (US),
 TIMMINS Piter (US),
 MARTIN Kajl (US)**

(73) Proprietor(s):

**BRISTOL-MAJERS SKVIBB KAMPANI (US),
 ASTRAZENEKA JuKEJ LIMITED (GB)**

(54) **COMPOSITIONS OF METFORMIN WITH REDUCED WEIGHT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceuticals, in particular to pharmaceutical compositions of metformin in the form of a pressed pill. The composition also includes sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose

2208, silicon dioxide or colloidal silicon dioxide and magnesium stearate.

EFFECT: obtaining the claimed pills with the reduced weight is ensured.

5 cl, 2 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к композициям метформина с пролонгированным высвобождением (XR) с улучшенной прессуемостью для обеспечения изготовления таблеток, гранулята и капсул с уменьшенной массой.

5 Уровень техники

Сахарный диабет II типа является наиболее распространенной формой сахарного диабета, являющейся причиной 90% случаев сахарного диабета. Более 100 миллионов человек во всем мире страдают сахарным диабетом II типа (около 17 миллионов в США), и уровень распространения резко увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах. Сахарный диабет II типа является пожизненным заболеванием, которое обычно начинается в среднем возрасте или позже, хотя может начаться в любом возрасте. Больные сахарным диабетом II типа не реагируют должным образом на инсулин - гормон, который в норме обеспечивает в организме превращение глюкозы в крови в энергию или хранение ее в клетках до дальнейшего использования. Проблема сахарного диабета II типа заключается в состоянии, называемом инсулиновой резистентностью, при котором организм продуцирует инсулин в нормальных или даже больших количествах, но определенные механизмы препятствуют перемещению инсулином глюкозы в клетки. Поскольку организм не использует инсулин должным образом, содержание глюкозы в крови повышается до опасных уровней, состояние известно как гипергликемия.

Со временем стойкая гипергликемия приводит к глюкотоксичности, которая усугубляет инсулиновую резистентность и способствует дисфункции бета-клеток поджелудочной железы. Степень стойкой гипергликемии напрямую связана с микрососудистыми осложнениями сахарного диабета, а также может способствовать макрососудистым осложнениям. Таким образом, гипергликемия поддерживает цикл вредных эффектов, которые препятствуют лечению сахарного диабета II типа и усиливают осложнения.

В настоящее время общепризнанным является тот факт, что гликемический контроль приносит пользу больным сахарным диабетом II типа. На сегодняшний момент целью терапии сахарного диабета является достижение и поддержание по возможности нормальной гликемии для предотвращения хронических микрососудистых и макрососудистых осложнений, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови. Возможные методы перорального лечения сахарного диабета II типа предусматривают использование соединений, известных как сульфонилмочевины, бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы и ингибиторы альфа-глюкозидазы. Активные агенты каждого класса пациентам обычно вводят отдельно. Однако, если монотерапии недостаточно, эффективным и рациональным способом действия для лечения гипергликемии становится комбинированная терапия несмотря на известный побочный эффект увеличения массы тела, связанный с методами лечения сульфонилмочевинной и тиазолидиноном.

40 Метформин раскрыт в патенте США №3174901 и в настоящее время распространяется на рынке США компанией Bristol-Myers Squibb Company в форме гидрохлорида как GLUCOPHAGE® XR, содержащий либо 500, либо 750 мг активного ингредиента. Композиции Glucophage содержат в качестве неактивных ингредиентов карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и стеарат магния.

45 Желаемыми являются композиции метформина XR, которые характеризуются улучшенной прессуемостью, что не отражается на количестве активного ингредиента, поскольку эти композиции позволяют изготавливать более мелкие таблетки (гранулят/капсулы), которые более удобны для перорального приема пациентами. Более мелкие

таблетки более приемлемы для пациентов и облегчают соблюдение предписанного режима лечения. Следовательно, настоящее изобретение относится к композициям метформина с пролонгированным высвобождением с улучшенной прессуемостью, что обеспечивает меньший размер таблеток.

5 Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям с пролонгированным высвобождением, содержащим метформин, одно или несколько связующих средств, один или несколько модификаторов высвобождения, одно или несколько скользящих веществ, одно или несколько смазывающих средств и
10 необязательно покрытие. Эти композиции характеризуются улучшенной прессуемостью, что позволяет изготавливать таблетки, гранулы и капсулы с меньшим размером и массой.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний или нарушений, связанных с активностью SGLT2, предусматривающим
15 введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему терапевтически эффективного количества композиции метформина XR с уменьшенной массой отдельно или в комбинации с одним или несколькими противодиабетическими средствами. Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения ряда состояний и нарушений,
20 связанных с активностью SGLT2, в том числе без ограничения для лечения или задерживания развития или начала сахарного диабета (включая сахарный диабет I типа и сахарный диабет II типа), нарушенной толерантности к глюкозе, инсулиновой резистентности и диабетических осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия и катаракты, гипергликемия, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия,
25 дислипидемия, повышенное содержание свободных жирных кислот или глицерина в крови, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, ожирение, заживление раны, ишемия тканей, атеросклероз и гипертензия. Композиции в соответствии с настоящим изобретением также могут быть использованы для повышения содержания липопротеидов высокой плотности (HDL) в крови. Кроме того, состояния, заболевания
30 и расстройства, в совокупности называемые «синдромом X» или метаболическим синдромом, как подробно описано в Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997), могут подвергаться лечению с применением композиций в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам
35 приготовления композиций метформина XR с уменьшенной массой.

 Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям метформина XR с уменьшенной массой, которые содержат диоксид кремния или коллоидный диоксид кремния с уменьшенными количествами гидроксипропилметилцеллюлозы. Содержание
40 гидроксипропилметилцеллюлозы снижается с приблизительно 27% до приблизительно 18% при сохранении сходных скоростей высвобождения. Кроме того, прессуемость гранулята метформина XR с уменьшенной массой существенно улучшается при добавлении диоксида кремния (например, Syloid®) или коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200®). Следовательно, композиции в соответствии с настоящим
45 изобретением позволяют изготавливать таблетки, гранулы и капсулы с уменьшенной массой, которые более приемлемы для пациентов, способствуют соблюдению предписанного режима лечения и могут быть использованы в комбинированных методах лечения сахарного диабета с фиксированной дозой.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим метформина гидрохлорид, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид кремния или коллоидный диоксид кремния и стеарат магния. Композиция необязательно содержит покрытие, при этом Opadry® II является предпочтительным покрытием.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим приблизительно 72-81% метформина гидрохлорида, приблизительно 3-5% карбоксиметилцеллюлозы натрия, приблизительно 15-22% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, приблизительно 0,75-1,25% диоксида кремния или приблизительно 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и приблизительно 0,1-0,5% стеарата магния. Композиция необязательно содержит покрытие, при этом Opadry® II является предпочтительным покрытием.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим приблизительно 76,6% метформина гидрохлорида, приблизительно 3,84% карбоксиметилцеллюлозы натрия, приблизительно 18% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, приблизительно 1% диоксида кремния и приблизительно 0,53% стеарата магния. Композиция необязательно содержит покрытие, при этом Opadry® II является предпочтительным покрытием.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к композициям метформина XR в комбинации с одним или несколькими из противодиабетических средств, антигипергликемических средств, гиполипидемических/понижающих содержание липидов средств, средств против ожирения, антигипертензивных средств, средств подавления аппетита, стимуляторов секреции инсулина, усилителей чувствительности к инсулину, активаторов глюкокиназы, антагониста глюкокортикоида, ингибиторов фруктозо-1,6-бис-фосфатазы, активаторов АМР-киназы, модуляторов пути инкретина, таких как стимуляторы секреции инкретина, такие как агонисты GPR119 или GPR40, миметиков инкретина, таких как Byetta, потенциаторов действия инкретина, средств, усиливающих экскрецию желчных кислот, или агонистов рецептора желчных кислот, таких как агонисты TGR5, агонистов допаминового рецептора, таких как Cycloset, ингибиторов альдозоредуктазы, агонистов PPAR γ , агонистов PPAR α , антагонистов или агонистов PPAR δ , агонистов с двойной специфичностью PPAR α/γ , ингибиторов 11- β -HSD-1, отличных от саксаглиптина ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP4), отличных от дапаглифлозина ингибиторов SGLT2, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), агонистов GLP-1 и ингибиторов РТР-1В. Другие вещества, которые могут быть включены в комбинацию с метформином XR, включают в себя средства для снижения массы тела, действующие по механизму уменьшения потребления пищи, такие как сибутрамин, антагонисты CB1, агонисты 5HT2C, антагонисты MCHR1 и средства, которые ослабляют всасывание питательных веществ (такие как ингибиторы липазы (орлистат)), и средства, которые повышают расход энергии, такие как тиромиметики, или замедляют моторику желудочно-кишечного тракта, такие как миметики амилина, или антагонисты грелина.

Примерами приемлемых противодиабетических средств для применения в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением являются без ограничения ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза или миглитол), инсулины (в том числе стимуляторы секреции инсулина или усилители чувствительности рецепторов к инсулину), меглитиниды (репаглинид), сульфонилмочевины (глимепирид, глибурид, гликлазид, хлорпропамид и глипизид), комбинации бигуанида и глибурида (Glucovance®), тиазолидиндионы (например, троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон), агонисты

PPAR-альфа, агонисты PPAR-гамма, агонисты с двойной специфичностью PPAR-альфа/гамма, ингибиторы гликогенфосфоорилазы, ингибиторы связывающего жирные кислоты белка (аР2), модуляторы GPR-119, модуляторы GPR40, ингибиторы глюкокиназы, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и другие агонисты рецептора GLP-1, отличные от дапаглифлозина ингибиторы SGLT2 и отличные от саксаглиптина ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4).

Другими приемлемыми тиазолидиндионами являются без ограничения MCC-555 (раскрытый в патенте США №5594016, Mitsubishi), фараглитазар (GI-262570, Glaxo-Wellcome), энглитазон (CP-68722, Pfizer) или дарглитазон (CP-86325, Pfizer; изаглитазон, MIT/Johnson & Johnson), реглитазар (JTT-501, (JPNT/Pharmacia & Upjohn), ривоглитазон (R-119702, Sankyo/WL), лиралглютид (NN-2344, Dr. Reddy/NN) и (Z)-1,4-бис-4-[(3,5-диоксо-1,2,4-оксадиазолидин-2-ил-метил)]феноксид-2-ен (YM-440, Yamanouchi).

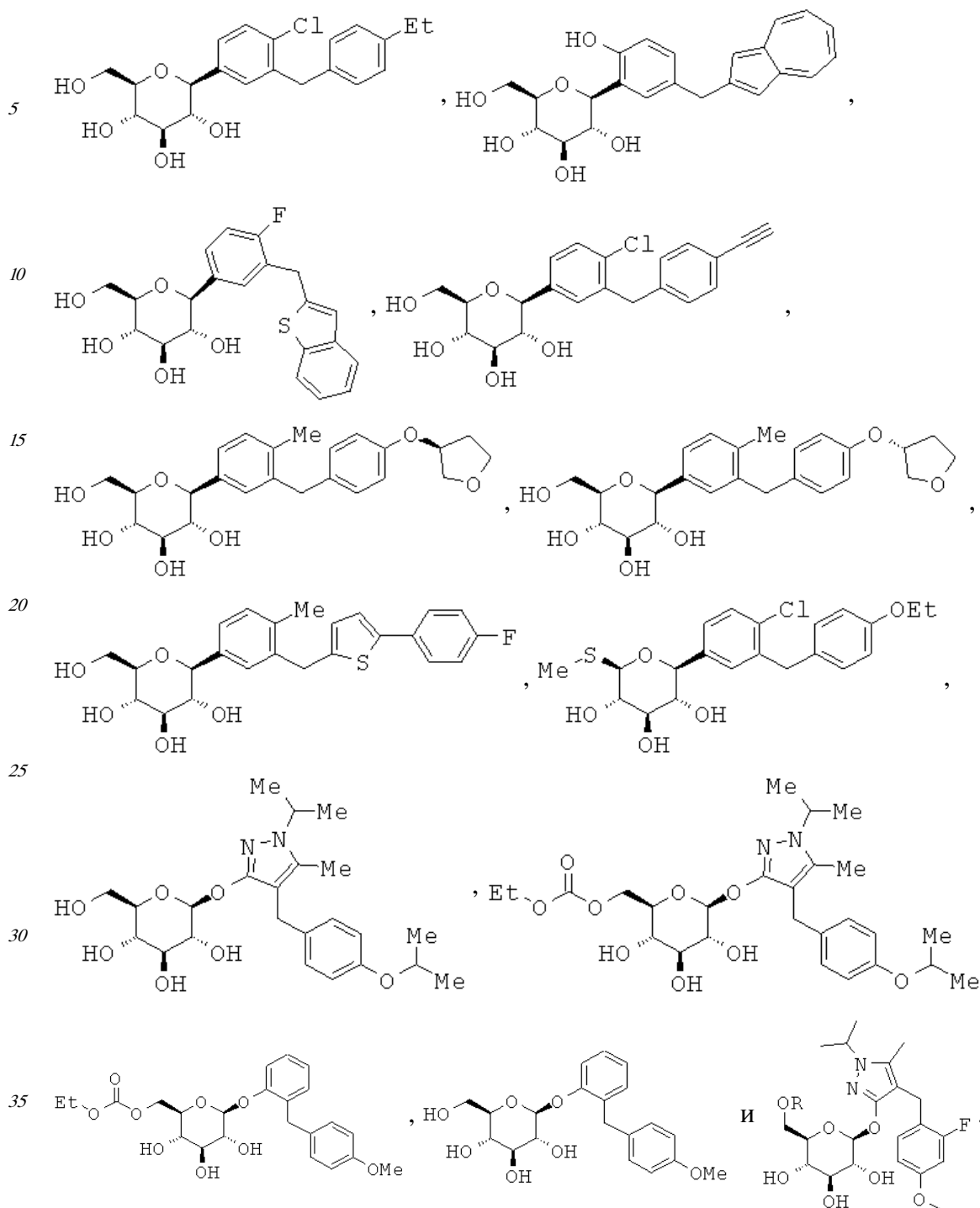
Примерами агонистов PPAR-альфа, агонистов PPAR-гамма и агонистов с двойной специфичностью PPAR-альфа/гамма являются без ограничения мураглитазар, пелиглитазар, тезаглитазар AP-H039242 (Astra/Zeneca), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), а также раскрытые в Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998); в WO 01/21602, в патенте США №6414002 и в патенте США №6653314, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте, с использованием указанных в них дозировок. Согласно одному варианту осуществления соединения, охарактеризованные как предпочтительные в процитированных ссылках, являются предпочтительными для применения в соответствии с настоящим документом.

Приемлемыми ингибиторами аР2 являются без ограничения раскрытые в заявке на выдачу патента США №09/391053, поданной 7 сентября 1999 г., и в патенте США №6548529, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте, с использованием указанных в них дозировок.

Приемлемыми ингибиторами DPP4 являются без ограничения ситаглиптин и вилдаглиптин, а также раскрытые в W099/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-циано-2-пиридинил)амино]этил]амино]ацетил]-2-циано-(S)-пирролидин) (Novartis), как раскрыто Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (триптофил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота (раскрытая Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-цианопирролидины и 4-цианопирролидины, раскрытые Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol.6, No. 22, pp 1163-1166 и 2745-2748 (1996), соединения, раскрытые в заявке на выдачу патента США №10/899641, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте с использованием указанных в вышеупомянутых ссылках дозировок.

Приемлемыми ингибиторами SGLT2, предусмотренными в соответствии с настоящим изобретением, являются серглифлозин, ремоглифлозин, ремоглифлозина этабонат, канаглифлозин, BI-10773 и BI-44847, ASP-1941, R-7201, LX-4211, YM-543, AVE 2268, TS-033 или SGL-0100, а также соединения, раскрытые в патенте США №7589193, WO 2007007628, в европейском патенте №2009010, WO 200903596, в заявке на выдачу патента США №2009030198, в патенте США №7288528 и в заявке на выдачу патента США №2007/0197623, включенных в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте для любых целей. Предпочтительными являются следующие ингибиторы

SGLT2:



40 Приемлемыми меглитинидами являются натеглинид (Novartis) или KAD1229 (PF/Kissei).

45 Примерами приемлемых антигипергликемических средств для применения в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением являются без ограничения глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), такой как амид GLP-1 (1-36), амид GLP-1 (7-36), GLP-1 (7-37) (раскрытые в патенте США №5614492, включенном в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте), а также эксенатид (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), МК-0431 (Merck), лираглутид (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc) и соединения, раскрытые в WO 03/033671, включенной в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами приемлемых гиполипидемических/понижающих уровень липидов средств для применения в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением являются один или несколько из ингибиторов МТР, ингибиторов НМГ-СоА-редуктазы, ингибиторов скваленсинтетазы, производных фибриновой кислоты, ингибиторов АСАТ, ингибиторов липоксигеназы, ингибиторов всасывания холестерина, ингибиторов совместного транспортера Na^+ /желчной кислоты в подвздошной кишке, положительных регуляторов активности рецептора LDL, средств, усиливающих экскрецию желчных кислот, белка переноса холестерина эфиров (например, ингибиторов СЕТР, таких как торцетрапид (CP-529414, Pfizer) и ЛТ-705 (Akros Phanna)), агонистов PPAR (как описано выше) и/или никотиновой кислоты и ее производных. Гиполипидемическим средством может быть положительный регулятор активности рецептора LD2, такой как 1(3H)-изобензофуранон, 3-(13-гидрокси-10-оксотетрадецил)-5,7-диметокси- (MD-700, Taisho Phannaceutical Co. Ltd) и холестан-3-ол, 4-(2-пропенил)-(3a,4a,5a)- (LY295427, Eli Lilly). Предпочтительными гиполипидемическими средствами являются, например, правастатин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин, атавастатин и розувастатин (ZD-4522).

Примерами ингибиторов МТР, которые могут быть использованы, как описано выше, являются без ограничения раскрытые в патенте США №5595872, в патенте США №5739135, в патенте США №5712279, в патенте США №5760246, в патенте США №5827875, в патенте США №5885983 и в патенте США №5962440, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами ингибиторов НМГ-СоА-редуктазы, которые могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения мевастатин и родственные соединения, раскрытые в патенте США №3983140, ловастатин (мевинолин) и родственные соединения, раскрытые в патенте США №4231938, правастатин и родственные соединения, такие как раскрытые в патенте США №4346227, симвастатин и родственные соединения, раскрытые в патентах США №№4448784 и 4450171. Другими приемлемыми ингибиторами НМГ-СоА-редуктазы, которые могут быть использованы в данном документе, являются без ограничения флувастатин, раскрытый в патенте США №5354772, церивастатин, раскрытый в патентах США №№5006530 и 5177080, аторвастатин, раскрытый в патентах США №№4681893, 5273995, 5385929 и 5686104, атавастатин (нисвастатин (NK-104) Nissan/Sankyo), раскрытый в патенте США №5011930, розувастатин (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), раскрытый в патенте США №5260440, и родственные статиновые соединения, раскрытые в патенте США №5753675, пиразольные аналоги производных мевалонолактона, раскрытые в патенте США №4613610, инденовые аналоги производных мевалонолактона, раскрытые в заявке РСТ/ВО 86/03488, 6-[2-({ замещенный пиррол }-1-ил)алкил]пиран-2-оны и их производные, раскрытые в патенте США №4647576, дихлорацетат SC-45355 (3-замещенное производное пентадиовой кислоты) Searle, имидазольные аналоги мевалонолактона, раскрытые в заявке РСТ/ВО 86/07054, производные 3-карбоксии-2-гидроксипропанфосфоновой кислоты, раскрытые в патенте Франции №2596393, производные 2,3-двухзамещенного пиррола, фурана и тиофена, раскрытые в заявке на выдачу европейского патента №0221025, нафтильные аналоги мевалонолактона, раскрытые в патенте США №4686237, октагидронафталены, такие как раскрытые в патенте США №4499289, кетоаналоги мевинолина (ловастатина), раскрытые в заявке на выдачу европейского патента №0142146 А2, а также хинолиновые и пиридиновые производные, раскрытые в патентах США №№5506219 и 5691322. Кроме того, соединения фосфиновой кислоты, применимые для ингибирования НМГ-СоА-редуктазы,

такие как раскрытые в патенте Великобритании №2205837, являются приемлемыми для применения в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением. Каждая из процитированных ссылок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

5 Примерами ингибиторов скваленсинтетазы, подходящих для применения в соответствии с настоящим документом, являются без ограничения α -фосфоносульфонаты, раскрытые в патенте США №5712396, раскрытые Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol.31, No.10, pp.1869-1871, в том числе изопреноид(фосфинилметил) фосфонаты, а также другие известные ингибиторы скваленсинтетазы, например,
10 раскрытые в патентах США №№4871721 и 4924024 и в Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpiron, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996). Другими ингибиторами скваленсинтетазы, подходящими для применения в соответствии с настоящим документом, являются пирофосфаты терпеноида, раскрытые в P. Ortiz de
15 Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249; аналог дифосфата фарнезила А и аналоги прескваленпирофосфата (PSQ-PP), раскрытые в Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293; фосфинилфосфонаты, о которых сообщалось в McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544; и циклопропаны, о которых сообщалось в Capson, T.L., PhD
20 dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary. Каждая из процитированных ссылок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами производных фибриновой кислоты, которые могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения фенофибрат, гемфиброзил, клофибрат, безафибрат, ципрофибрат, клинофибрат и т.п., пробукол и родственные соединения, раскрытые в патенте США
25 №3674836, средства, усиливающие экскрецию желчных кислот, такие как холестирамин, холестипол и DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®), а также липостабил (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (N-замещенное производное этаноламина), иманиксил (НОЕ-402), тетрагидролипостатин (ТНЛ), истигмастанилфосфорилхолин (SPC, Roche), аминоклодекстрин (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (азуленовое производное),
30 мелинамид (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277,082 и CL-283,546 American Cyanamid (производные двузамещенной мочевины), никотиновая кислота, аципимокс, ацифран, неомидин, п-аминосалициловая кислота, аспирин, поли(диаллилметиламиновые) производные, такие как раскрытые в патенте США №4759923, четвертичный амин поли(диаллилдиметиламмонийхлорид) и ионены, такие как раскрытые в патенте США
35 №4027009, а также другие известные средства, снижающие содержание холестерина в сыворотке. Согласно одному варианту осуществления производным фибриновой кислоты является пробукол или гемфиброзил. Каждая из процитированных ссылок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами ингибиторов АСАТ, которые могут быть использованы в комбинации
40 с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения раскрытые в Drugs of the Future 24,9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective
45 suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor". Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities

in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffblo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity". Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, или TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).
Каждая из процитированных ссылок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами приемлемых ингибиторов всасывания холестерина для применения в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением являются без ограничения SCH48461 (Schering-Plough), а также раскрытые в Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) и J. Med. Chem. 41, 973 (1998), включенных в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами приемлемых ингибиторов совместного транспортера Na^+ /желчной кислоты в подвздошной кишке для применения в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением являются без ограничения соединения, раскрытые в Drugs Future, 24, 425-430 (1999), включенной в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами ингибиторов липоксигеназы, которые могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения ингибиторы 15-липоксигеназы (15-LO), такие как бензимидазольные производные, раскрытые в WO 97/12615, ингибиторы 15-LO, раскрытые в WO 97/12613, изотиазолоны, раскрытые в WO 96/38144, и ингибиторы 15-LO, раскрытые в Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, и Comicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20. Каждая из процитированных ссылок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами приемлемых антигипертензивных средств для применения в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением являются без ограничения бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (L-типа и T-типа, например, дилтиазем, всрапамил, нифедипин, амлодипин и мибефрадил), диуретики (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политиазид, бензтиазид, трикринафен этакриновой кислоты, хлорталидон, фуросемид, мусолимин, буметанид, триамтренен, амилорид, спиронолактон), ингибиторы ренина, ингибиторы АСЕ (например, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, хинаприл, рамиприл, лизиноприл), антагонисты рецептора АТ-1 (например, лозартан, ирбесартан, валзартан), антагонисты рецептора ЕТ (например, ситаксентан, атрсентан и соединения, раскрытые в патентах США №№5612359 и 6043265), антагонист с двойной специфичностью ЕТ/АП (например, соединения, раскрытые в WO 00/01389), ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), ингибиторы вазопептидазы (ингибиторы с двойной специфичностью NEP-АСЕ) (например, омапатрилат и гемопатрилат) и нитраты. Каждая из процитированных ссылок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами приемлемых средств против ожирения для применения в комбинации с

композициями в соответствии с настоящим изобретением являются без ограничения агонисты бета-3-адренергических рецепторов, ингибиторы липазы, ингибиторы обратного захвата серотонина (и допамина), лекарственные средства бета-рецептора тиреоидных гормонов, агонисты 5HT_{2C}, (такие как APD-356 Arena); антагонисты MCHR1, такие как Synaptic SNAP-7941 и Takeda T-226926, агонисты меланокортинового рецептора (MC4R), антагонисты рецептора концентрирующего меланин гормона (MCHR) (такие как SNAP-7941 Synaptic и T-226926 Takeda), модуляторы галанинового рецептора, антагонисты орексина, агонисты ССК, антагонист NPY1 или NPY5, модуляторы NPY2 и NPY4, агонисты рилизинг-фактора кортикотропина, модуляторы гистаминового рецептора-3 (H3), ингибиторы 11-бета-HSD-1, модуляторы адинопектинового рецептора, ингибиторы обратного захвата или рилизинг-факторы моноаминов, цилиарные нейротрофические факторы (CNTF, такие как AXOKINE® от Regeneron), BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), лептин и модуляторы лептинового рецептора, антагонисты рецептора каннабиноида-1 (такие как SR-141716 (Sanofi) или SLV-319 (Solvay)) и аноректические средства.

Бета-3-адренергическими агонистами, которые необязательно могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer,) или другие известные бета-3-агонисты, раскрытые в патентах США №№5541204,5770615, 5491134, 5776983 и 5488064, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примерами ингибиторов липазы, которые могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения орлистат и APL-962 (Alizyme).

Ингибиторами обратного захвата серотонина (и допамина) (или агонистами серотонинового рецептора), которые могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения BVT-933 (Biovitrum), сибутрамин, топирамат (Johnson & Johnson) и аксокин (Regeneron).

Примерами соединений бета-рецептора тиреоидных гормонов, которые могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения лиганды рецептора тиреоидных гормонов, такие как раскрытые в WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) и WO 00/039077 (KaroBio), включенных в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Примерами ингибиторов обратного захвата моноаминов, которые могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения фенфлурамин, дексфенфлурамин, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, хлорфентермин, клофорекс, клортермин, пицилорекс, сибутрамин, дексамфетамин, фентермин, фенилпропаноламин и мазиндол.

Аноректическими средствами, которые могут быть использованы в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения топирамат (Johnson & Johnson), дексамфетамин, фентермин, фенилпропаноламин и мазиндол.

Вышеупомянутые патенты и заявки на выдачу патента включены в настоящий документ посредством ссылки.

Если какая-либо из композиций в соответствии с настоящим изобретением используется в комбинации с другим(и) терапевтическим(и) средством(ами), то другое (ие) терапевтическое(ие) средство(а) может(могут) быть использовано(ы), например, в количествах, указанных в Physician's Desk Reference, в указанных выше

процитированных патентах и заявках на выдачу патента, или известны из других источников и использоваться средним специалистом в данной области техники.

Пример 1

Коммерчески доступные композиции с пролонгированным высвобождением, содержащие метформин (1000 мг), готовили, как описано ниже.

Ингредиент	% масса/масса	количество (мг)
Метформин HCl	68,97	1000
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3,45	50,01
Очищенная вода или вода для инъекции	-	д.к. ^(a)
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2208	27,10	393
Стеарат магния	0,48	7,00
Всего метформина XR	100	1450

Метформин HCl, 0,5% стеарата магния и карбоксиметилцеллюлозу натрия объединяли и смешивали в грануляторе с большим усилием сдвига в течение одной минуты.

Добавляли очищенную воду с использованием форсунки с взбалтыванием в течение одной минуты. Влажный гранулированный материал пропускали через мельницу, а затем сушили до содержания влаги 1,0% или меньше. Высушенный материал, содержащий метформин HCl, 0,5% стеарата магния и карбоксиметилцеллюлозу натрия, пропускали через мельницу и выгружали в высланные полиэтиленом барабаны с получением измельченного нефасованного гранулята 1 г метформина.

В бункерный смеситель добавляли гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 USP (100000 сантипуаз) (метилцеллюлозу K100M Premium) и смешивали за 60 оборотов. Материал пропускали через мельницу и выгружали с получением измельченной гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 USP.

Метформин (измельченный нефасованный гранулят 1 г), гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 USP (измельченную), гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 USP (не измельченную) и стеарат магния добавляли в бункерный смеситель и смешивали за 60 оборотов. Смешанный материал выгружали в высланные полиэтиленом барабаны с получением не фасованного гранулята 1 г метформина с пролонгированным высвобождением.

Пример 2

Содержащие метформин композиции с пролонгированным высвобождением с уменьшенной массой (1000 мг) готовили, как описано ниже.

Ингредиент	% масса/масса	количество (мг)
Метформин HCl	76,62	1000
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3,84	50,01
Очищенная вода или вода для инъекции	-	д.к. ^(a)
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2208	18,01 ^(b)	235
Диоксид кремния	1,00 ^(c)	13
Стеарат магния	0,53	7
Всего метформина XR	100	1305

^(a) Означает количество, достаточное для получения 100% мас./мас. композиции гранулята.

^(b) Диапазон составляет 15%-27%.

^(c) Диапазон составляет 0,75%-1,25%.

Метформин HCl, 0,5% стеарата магния и карбоксиметилцеллюлозу натрия объединяли и смешивали в грануляторе с большим усилием сдвига в течение одной минуты. Добавляли очищенную воду с использованием форсунки с взбалтыванием в течение одной минуты. Влажный гранулированный материал пропускали через мельницу, а

затем сушили до содержания влаги 1,0% или меньше. Высушенный материал, содержащий метформин HCl, 0,5% стеарата магния и карбоксиметилцеллюлозу натрия, пропускали через мельницу и выгружали в выстланные полиэтиленом барабаны с получением измельченного не фасованного гранулята 1 г метформина.

5 Метформин (измельченный не фасованный гранулят 1 г), гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 USP (100000 сантипуаз) (метилцеллюлозу K100M Premium) и диоксид кремния добавляли в бункерный смеситель и смешивали за 120 оборотов. Добавляли стеарат магния и после 60 оборотов материал выгружали в выстланные полиэтиленом барабаны с получением не фасованного гранулята 1 г с
10 пролонгированным высвобождением метформина с уменьшенной массой.

Процесс гранулирования, используемый для получения коммерчески доступных таблеток (750 мг) с пролонгированным высвобождением метформина гидрохлорида (XR), описанный в примере 1, является процессом влажного гранулирования. Коммерческая композиция содержит приблизительно 27%
15 гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), полимер, замедляющий высвобождение, и приблизительно 69% активного ингредиента. Полученный коммерческим процессом гранулят прессовали в таблетку, которая весит 1088 мг, с обеспечением 750 мг активного ингредиента. Поэтому этот коммерческий процесс требует прессования таблетки массой 1450 мг для обеспечения 1000 мг метформина. Проглатывание таблеток такого размера
20 может быть затруднительным для некоторых пациентов.

Были разработаны композиции в соответствии с настоящим изобретением с уменьшенным размером таблетки метформина гидрохлорида XR за счет снижения количества HPMC в композиции при сохранении сопоставимых скоростей высвобождения. Композиции, содержащие приблизительно 18% HPMC, характеризуются
25 скоростями высвобождения, подобными коммерческим композициям, содержащим 27% HPMC. Снижение на 9% уровня полимера обеспечивает меньшие размер и массу таблетки, но и снижает прессуемость гранулята. Полученную более низкую прессуемость преодолели добавлением диоксида кремния или коллоидного диоксида кремния. Следовательно, композиции метформина XR в соответствии с настоящим изобретением,
30 содержащие диоксид кремния и уменьшенные уровни HPMC, позволяют изготавливать таблетки с уменьшенной массой (10%) и размером при сохранении соответствующих скоростей высвобождения метформина.

Формула изобретения

35 1. Фармацевтическая композиция метформина, содержащая (1) 72-81% метформина гидрохлорида; (2) 3-5% карбоксиметилцеллюлозы натрия; (3) 15-22% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208; (4) 0,75-1,25% диоксида кремния или 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и (5) 0,1-0,5% стеарата магния, в форме спрессованной таблетки.

40 2. Фармацевтическая композиция метформина, содержащая (1) 76,62% метформина гидрохлорида; (2) 3,84% карбоксиметилцеллюлозы натрия; (3) 18,01% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208; (4) 1% диоксида кремния и (5) 0,53% стеарата магния, в форме спрессованной таблетки.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, имеющая форму таблетки с покрытием.

45 4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где таблетка покрыта Opadry® II.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-2, 4, содержащая 1000 мг метформина гидрохлорида.