РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 558 798**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2012124238/15, 12.11.2010**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.11.2010

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
13.11.2009 US 61/261,173

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

(45) Опубликовано: **10.08.2015** Бюл. № **22**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US2008/0234366 A1 25.09.2008. RU2343905 C2 20.01.2009. VIEW OF NCT01002807 ON 2009-10-26 Реферат [он-лайн] [найдено 09.10.2014] (Найдено из Интернет: clinicaltrials.dov/archive/NCT01002807 ON 2009_10_16). WO2008/116179 A1 25.09.2008. EA11151 B1 27.02.2009. ЧНУШОВ В.И. и др. Промышленная технология лекарств Харьков НФАУ МТК-Книга 2002 т.2 с.344-346** (см. прод.)

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

(86) Заявка PCT:
US 2010/056577 (12.11.2010)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/060290 (19.05.2011)

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

(72) Автор(ы):
ХАЛЛГРЕН Агнета (SE),
СВЕНСОН Ральф Магнус Вернер (SE)

(73) Патентообладатель(и):
АстраЗенека АБ (SE),
АСТРАЗЕНЕКА ЮКЕЙ ЛИМИТЕД (GB)

(54) СОСТАВЫ ТАБЛЕТКИ С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

(57) Реферат:

Предложена группа изобретений, касающаяся лечения гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом II типа и не вызывающая увеличения веса. Предложены: состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы, содержащий дапаглифлозин или пропилегликольгидрат дапаглифлозина (S), гидрохлорид метформина, гидроксипропилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, натриевый гликолят крахмала или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в качестве разрыхлителя и стеарат магния; комбинация указанной фармацевтической композиции с противодиабетическим средством и комбинация указанной фармацевтической

RU 2558798 C2

RU 2558798 C2

композиции со средством для снижения массы тела. Технический результат состоит в реализации заявленного назначения таблеток, а также в улучшенной однородности содержания, пределов прочности и времени дезинтеграции состава заявленного изобретения. 3 н. и 22 з.п. ф-лы, 3 ил., 14 пр.

(56) (продолжение):
глава "гранулирование в условиях псевдоожижения". KUKKAR V et al. Mixing and formulation of low dose drugs: underlying problems and solutions. Thai J.Pharm.Sci. 32(2008):43-58 [он-лайн] [найдено 09.10.2014] (Найдено из Интернет: www.pharm.chula.ac.th/..1%20p43-58%2093KB.pdf с.48 1 колонка 4-й абзац - 2 колонка 1-й абзац. WO2005/117841 A1 15.12.2005. DD249186 A 02.09.1987

RU 2558798 C2

RU 2558798 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 558 798** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012124238/15, 12.11.2010**

(24) Effective date for property rights:
12.11.2010

Priority:
(30) Convention priority:
13.11.2009 US 61/261,173

(43) Application published: **20.12.2013** Bull. № **35**

(45) Date of publication: **10.08.2015** Bull. № **22**

(85) Commencement of national phase: **13.06.2012**

(86) PCT application:
US 2010/056577 (12.11.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/060290 (19.05.2011)

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

(72) Inventor(s):
HALGREN Agneta (SE),
SWENSON Ralf Magnus Werner (SE)

(73) Proprietor(s):
AstraZeneka AB (SE),
ASTRAZENEKA UK LIMITED (GB)

RU 2558798 C2

(54) COMPOSITIONS OF PILL WITH IMMEDIATE RELEASE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: claimed is group of inventions dealing with treatment of hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus which does not cause weight gain. Claimed are: composition with immediate release in form of pill, initial granulate or capsule, containing dapaglyflozin or dapaglyflozin propylene glycol hydrate (S), methmorphine hydrochloride, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, starch sodium glycolate or hydroxypropylcellulose with low degree of substitution as disintegrant and magnesium stearate, combination of claimed pharmaceutical composition with antidiabetic preparation and combination of claimed pharmaceutical composition with preparation for body weight reduction.

EFFECT: technical result consists in realisation of claimed purpose of pills, as well as in improved homogeneity of contents, strength limits and disintegration time of claimed invention composition.

25 cl, 3 dwg, 14 ex

RU 2558798 C2

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу с немедленным высвобождением, который включает состав таблетки или капсулы, содержащий метформин, ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT2), и необязательно покрытие. Настоящее изобретение также относится к способам получения составов и способам лечения заболеваний или нарушений, связанных с активностью SGLT2, с использованием этих составов.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

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.

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 контроль за уровнем глюкозы в крови 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.

Недавно был открыт новый класс противодиабетических средств, известный как ингибиторы переносчика натрия и глюкозы 2 (SGLT2). Ингибиторы SGLT2 предотвращают реабсорбцию почками глюкозы в кровь. Почки сначала позволяют глюкозе переходить из крови в мочевой пузырь. Однако, когда глюкоза оказывается в моче, она реабсорбируется обратно в кровь в проксимальных почечных канальцах. Девяносто процентов реабсорбции глюкозы в почках происходит в проксимальных почечных канальцах. SGLT2 является белком, преимущественно экспрессируемым в проксимальных почечных канальцах и, вероятно, является основным переносчиком,

ответственным за эту реабсорбцию.

Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим метформин и ингибитор SGLT2, такой как дапаглифлозин, предназначенным для перорального введения при лечении заболеваний или нарушений, связанных с активностью SGLT2. Составы метформина/SGLT2 по настоящему изобретению обеспечивают пациентам противодиабетическое лечение, которое является как удобным, так и эффективным для контроля содержания глюкозы в крови.

Однако успешное составление фармацевтической композиции, содержащей комбинацию дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) и метформина, в гранулах или в составе таблетки, является затруднительным по нескольким причинам.

Во-первых, большое отношение между содержаниями метформина и ингибитора SGLT2 делает важным вопрос однородности содержания в отношении дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) в конечном составе. Необходимо равномерно распределить это относительно малое количество дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) в конечных гранулах и, таким образом, избежать какого-либо отклонения в содержании.

Дополнительно, большая разница в физических свойствах дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) и метформина, а в особенности слабая сжимаемость метформина, создает сложности для производства таблеток, характеризующихся приемлемой механической прочностью.

После нескольких неудачных попыток, включая сухое гранулирование с помощью вальцевания и традиционное влажное гранулирование, теперь обнаружено, что оба вышеуказанных требования могут быть удовлетворены с помощью распыления раствора или суспензии, содержащих дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S) и связующее вещество, на частицы метформина в аппарате с псевдоожиженным слоем, благодаря чему получаются гранулы, которые характеризуются однородным содержанием дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) и хорошей сжимаемостью. Хорошая сжимаемость этих гранул, предположительно, является результатом способа формирования гранул в ходе распылительного процесса гранулирования наряду с тем фактом, что этот процесс позволяет использовать большие количества связующего вещества, чем это было возможно в ранее протестированных процессах гранулирования. Способ, в котором гранулы образуются в ходе распылительного процесса гранулирования, придает им приемлемую плотность/пористость и приемлемое распределение размера частиц с небольшими отклонениями между партиями. Гранулы также характеризуются превосходной текучестью.

Дополнительно было обнаружено, что эти характеризующиеся выгодными качествами составы могут быть получены с поддержанием химической стабильности дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) несмотря на использование процесса, в котором по меньшей мере часть дапаглифлозина растворяют в воде.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу с немедленным высвобождением, который включает состав таблетки, исходного гранулята или капсулы, содержащий (1) ингибитор SGLT2 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (2) метформин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (3) необязательно покрытие. Предпочтительным является гидрохлорид (HC1) метформина. Предпочтительным ингибитором SGLT2 является

дапаглифлозин, припиленгликольгидрат дапаглифлозина (S) (1:1:1) или припиленгликольгидрат дапаглифлозина (R) (1:1:1). Наиболее предпочтительным ингибитором SGLT2 является дапаглифлозин или припиленгликольгидрат дапаглифлозина (S) (1:1:1).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний или нарушений, связанных с активностью SGLT2, предусматривающим введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по настоящему изобретению. Фармацевтический состав по настоящему изобретению может быть введен млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения множества состояний и нарушений, связанных с активностью SGLT2, включая без ограничения лечение или замедление развития или возникновения сахарного диабета (включая сахарный диабет типа I и типа II), нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и диабетических осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия и катаракта, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперхолистеринемии, дислипидемии, повышенного содержания свободных жирных кислот или глицерина в крови, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ожирения, заживления ран, ишемии тканей, атеросклероза и гипертензии. Составы по настоящему изобретению также могут быть использованы для повышения содержания в крови липопротеидов высокой плотности (HDL). Дополнительно с использованием составов по настоящему изобретению можно лечить состояния, заболевания и нарушения, собирательно называемые «Синдромом X», или метаболическим синдромом.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способам получения фармацевтического состава с немедленным высвобождением, который включает состав таблетки, исходного гранулята или капсулы, содержащего метформин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT2) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Краткое описание графических материалов

На фиг.1 описан профиль растворения составов с немедленным высвобождением (покрытых пленкой) согласно примерам 1 и 2, которые содержат дапаглифлозин и метформин.

На фиг.2 описан профиль растворения составов с немедленным высвобождением согласно примерам 1-14.

На фиг.3 в виде блок-схемы описаны способы получения составов по настоящему изобретению.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к составам с немедленным высвобождением, содержащим дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S) и метформин в комбинации с другими эксципиентами. Составы находятся в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем форма таблетки является предпочтительной. Составы содержат комбинацию эксципиентов и производятся в соответствии со способом, обеспечивающим однородность содержания, желаемый предел прочности на разрыв и приемлемое время дезинтеграции и время растворения таблетки, объединяющей в себе компонент с низкой дозой и компонент с высокой дозой. Предпочтительные свойства таблетки включают предел прочности на разрыв около 2 МПа (мегапаскаль), время дезинтеграции около 20 минут и растворение свыше 80% через 30 минут. Составы по настоящему изобретению характеризуются этими желаемыми свойствами несмотря на большое отношение между содержаниями метформина (500-

1000 мг) и ингибитора SGLT2 (1,25-5 мг) и на известную проблему медленной дезинтеграции таблеток, характеризующихся высоким содержанием метформина.

Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат ингибитор SGLT2, метформин, одно или несколько связующих веществ, один или несколько наполнителей, один или несколько разрыхлителей, одно или несколько скользящих веществ и необязательно покрытие. Предпочтительным ингибитором SGLT2 является дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S) (1:1:1). Предпочтительные количества дапаглифлозина составляют от около 1 до 6 мг или от около 1,2 до 7,4 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S). Наиболее предпочтительными количествами дапаглифлозина являются 2,5 мг и 5,0 мг, а наиболее предпочтительными количествами пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) являются 3,08 мг и 6,15 мг. Предпочтительной формой метформина является гидрохлорид метформина. Предпочтительными количествами метформина являются 500 мг, 850 мг и 1000 мг. Предпочтительным связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза. Предпочтительным наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза, а предпочтительным скользящим веществом является стеарат магния. Предпочтительными разрыхлителями являются натриевый гликолят крахмала и гидроксипропилцеллюлоза, причем наиболее предпочтительным разрыхлителем является натриевый гликолят крахмала. Составы находятся в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной формой является таблетка. Необязательные покрытия выбирают из Opadry® II белого, Opadry® II коричневого, Opadry® II оранжевого или Opadry® II желтого.

Термин "однородность содержания (CU)" определяется как вариабельность содержания в отдельных таблетках из разных партий. CU измеряют для того, чтобы обеспечить единообразие единиц дозирования, т.е. чтобы каждая единица в партии характеризовалась содержанием активного вещества в пределах узкого диапазона вблизи целевого состава таким образом, чтобы партия соответствовала комплексу предельных значений. CU указывают в виде относительного стандартного отклонения в процентах % (%RSD).

Механическую прочность таблеток определяют с помощью метода, называемого испытанием диаметральным сжатием. Этот метод состоит в том, что дисковый образец, например, таблетку, подвергают воздействию нагрузки, прилагаемой к двум диаметрально противоположным точкам. Усилие непрерывно увеличивают до тех пор, пока таблетка не разрушается. Разрушающее усилие (H) делят на разрушаемую площадь таблетки ($мм^2$) для того, чтобы компенсировать размер таблетки. Полученный результат указывается в настоящем документе как предел прочности (TS) таблетки и измеряется в МПа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,1-2% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 55-85% гидрохлорида метформина; около 1-15% гидроксипропилцеллюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 1-12% натриевого гликолята крахмала или около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,25-5% стеарата магния. Необязательное покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,1-1% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 60-80% гидрохлорида метформина; около 1-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 4-10% натриевого гликолята крахмала или около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,25-5% стеарата магния. Необязательное покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,25-0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 62-77% гидрохлорида метформина; около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5-21% микрокристаллической целлюлозы; около 5-9% натриевого гликолята крахмала или около 5-8% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,6-1,4% стеарата магния. Необязательное покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,25% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 71% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 61,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 21% микрокристаллической целлюлозы; около 8,5% натриевого гликолята крахмала; и около 1,4% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 72% гидрохлорида метформина; около 9% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5%

микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около 1% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 5,5% гидроксипропилцеллюлозы; около 20,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около 1% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 75,5% гидрохлорида метформина; около 6% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 77% гидрохлорида метформина; около 10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5% микрокристаллической целлюлозы; около 7,5% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 69% гидрохлорида метформина; около 3% гидроксипропилцеллюлозы; около 20% микрокристаллической целлюлозы; около 6,5% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,8% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 68% гидрохлорида метформина; около 2,6% гидроксипропилцеллюлозы; около 20% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,2% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,7%

гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 500 мг гидрохлорида метформина; необязательно одно или несколько связующих веществ; необязательно один или несколько наполнителей, необязательно один или несколько разрыхлителей; необязательно одно или несколько скользящих веществ, и необязательно покрытие.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 500 мг гидрохлорида метформина; около 19 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 150 мг микрокристаллической целлюлозы; около 60 мг натриевого гликолята крахмала; и около 4,5 мг стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Предпочтительным покрытием может быть Opadry® II белый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 850 мг гидрохлорида метформина; необязательно одно или несколько связующих веществ; необязательно один или несколько наполнителей, необязательно один или несколько разрыхлителей; необязательно одно или несколько скользящих веществ, и необязательно покрытие.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 850 мг гидрохлорида метформина; около 96 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 150 мг микрокристаллической целлюлозы; около 96 мг натриевого гликолята крахмала; и около 7 мг стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Предпочтительным покрытием может быть Opadry® II белый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 5 мг дапаглифлозина или около 6,15 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 850 мг гидрохлорида метформина; необязательно одно или несколько связующих веществ; необязательно один или несколько наполнителей, необязательно один или несколько разрыхлителей; необязательно одно или несколько скользящих веществ, и необязательно покрытие.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 5 мг дапаглифлозина или около 6,15 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 850 мг гидрохлорида метформина; около 97 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 151

мг микрокристаллической целлюлозы; около 97 мг натриевого гликолята крахмала; и около 7 мг стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Предпочтительным покрытием может быть Opadry® II коричневый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 1000 мг гидрохлорида метформина; необязательно одно или несколько связующих веществ; необязательно один или несколько наполнителей, необязательно один или несколько разрыхлителей; необязательно одно или несколько скользящих веществ, и необязательно покрытие.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 1000 мг гидрохлорида метформина; около 113 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 177 мг микрокристаллической целлюлозы; около 113 мг натриевого гликолята крахмала; и около 9 мг стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Предпочтительное покрытие может представлять собой Opadry® II оранжевый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 5 мг дапаглифлозина или около 6,15 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 1000 мг гидрохлорида метформина; необязательно одно или несколько связующих веществ; необязательно один или несколько наполнителей, необязательно один или несколько разрыхлителей; необязательно одно или несколько скользящих веществ, и необязательно покрытие.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 5 мг дапаглифлозина или около 6,15 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 1000 мг гидрохлорида метформина; около 114 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 177 мг микрокристаллической целлюлозы; около 114 мг натриевого гликолята крахмала; и около 9 мг стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Предпочтительное покрытие может представлять собой Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения нарушений или заболеваний, связанных с активностью SGLT2, и которые включают сахарный диабет (включая сахарный диабет типа I и типа II), нарушенную толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, нефропатию, ретинопатию, невропатию и катаракту, гипергликемию, гиперинсулинемию, гиперхолистеринемию, дислипидемию, повышенное содержание свободных жирных кислот или глицерина в крови, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, ожирение, заживление раны, ишемию тканей, атеросклероз или гипертензию, у млекопитающих, предусматривающим введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему фармацевтического состава, который содержит: (1) ингибитор SGLT2; (2) метформин и (3) необязательно покрытие, отличающимся тем, что фармацевтический состав характеризуется немедленным высвобождением и

находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы. Предпочтительным способом лечения является способ лечения сахарного диабета II типа у людей. Предпочтительным ингибитором SGLT2 является дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит ингибитор SGLT2; метформин; одно или несколько связующих веществ; один или несколько наполнителей; один или несколько разрыхлителей и одно или несколько скользящих веществ. Предпочтительным ингибитором SGLT2 является дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S). Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S); гидрохлорид метформина; гидроксипропилцеллюлозу; микрокристаллическую целлюлозу; разрыхлитель, являющееся натриевым гликолятом крахмала или гидроксипропилцеллюлозой с низкой степенью замещения; и скользящее вещество, являющееся стеаратом магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,1-2% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 55-85% гидрохлорида метформина; около 1-15% гидроксипропилцеллюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 1-12% натриевого гликолята крахмала или 3-10% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,25-5% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,1-1% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 60-80% гидрохлорида метформина; около 1-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 4-10% натриевого гликолята крахмала или около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,25-2,5% стеарата магния. Необязательным покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,25-0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 62-77% гидрохлорида метформина; около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5-21% микрокристаллической целлюлозы; около 5-9% натриевого гликолята крахмала или около 5-8% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,6-1,4%

стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,25% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 71% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 61,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 21% микрокристаллической целлюлозы; около 8,5% натриевого гликолята крахмала; и около 1,4% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 72% гидрохлорида метформина; около 9% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около 1% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 5,5% гидроксипропилцеллюлозы; около 20,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около

1% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 75,5% гидрохлорида метформина; около 6% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 77% гидрохлорида метформина; около 10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5% микрокристаллической целлюлозы; около 7,5% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 69% гидрохлорида метформина; около 3% гидроксипропилцеллюлозы; около 20% микрокристаллической целлюлозы; около 6,5% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,8% стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 68% гидрохлорида метформина; около 2,6% гидроксипропилцеллюлозы; около 20% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, которые содержат около 0,2% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,7% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около

0,6% стеарата магния. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II оранжевый, Opadry® II коричневый или Opadry® II желтый. Фармацевтический состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 500 мг гидрохлорида метформина; около 19 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 150 мг микрокристаллической целлюлозы; около 60 мг натриевого гликолята крахмала; и около 4,5 мг стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 850 мг гидрохлорида метформина; около 96 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 150 мг микрокристаллической целлюлозы; около 96 мг натриевого гликолята крахмала; и около 7 мг стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 5 мг дапаглифлозина или около 6,15 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 850 мг гидрохлорида метформина; около 97 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 151 мг микрокристаллической целлюлозы; около 97 мг натриевого гликолята крахмала; и около 7 мг стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 1000 мг гидрохлорида метформина; около 113 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 177 мг микрокристаллической целлюлозы; около 113 мг натриевого гликолята крахмала; около 9 мг стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета II типа у людей, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении человеку фармацевтического состава, который содержит около 5 мг дапаглифлозина или около 6,15 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 1000 мг гидрохлорида метформина; около 114 мг гидроксипропилцеллюлозы; около

177 мг микрокристаллической целлюлозы; около 114 мг натриевого гликолята крахмала; около 9 мг стеарата магния. Фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением в форме таблетки, гранулята или капсулы, причем предпочтительной является таблетка. Покрытие может представлять собой Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый или Opadry® II желтый.

Для того чтобы достичь приемлемой химической стабильности и однородности содержания дапаглифлозина и/или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина, и для того чтобы получить приемлемый предел прочности таблетки и желаемые скорости растворения и дезинтеграции, были разработаны способы получения составов по настоящему изобретению. Что касается механической прочности таблеток и однородности содержания, то более подробное обсуждение можно найти в "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design," Second Edition, Ed. M.E. Aulton (2002) (Church Livingstone), страницы 417-423, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки для любых целей.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам получения состава с немедленным высвобождением, который содержит: (1) ингибитор SGLT2 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (2) метформин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (3) необязательно покрытие. Предпочтительные способы получения составов по настоящему изобретению описаны на фиг.3. Один из способов предусматривает (a) растворение связующего вещества в воде с получением раствора связующего вещества; (b) добавление ингибитора SGLT2 к раствору связующего вещества с получением водного раствора ингибитор SGLT2-связующее вещество или суспензии ингибитор SGLT2-связующее вещество-вода; (c) распыление водного раствора ингибитор SGLT2-связующее вещество или суспензии на метформин, находящийся в псевдоожиженном слое, благодаря чему осуществляется гранулирование в псевдоожиженном слое с получением гранул; (d) измельчение гранул; (e) смешение гранул с наполнителем и разрыхлителем; (f) дополнительное смешение со скользящим веществом с получением конечной смеси; (g) сжатие конечной смеси в таблетки; и необязательно (h) нанесение на таблетки покрытия. Альтернативный способ предусматривает (a) одновременное добавление связующего вещества и ингибитора SGLT2 в воду; (b) растворение связующего вещества и части или всего количества ингибитора SGLT2 с получением водного раствора ингибитор SGLT2-связующее вещество или суспензии ингибитор SGLT2-связующее вещество-вода; (c) распыление водного раствора ингибитор SGLT2-связующее вещество или суспензии на метформин, находящийся в псевдоожиженном слое, благодаря чему осуществляется гранулирование в псевдоожиженном слое с получением гранул; (d) измельчение гранул; (e) смешение гранул с наполнителем и разрыхлителем; (f) дополнительное смешение со скользящим веществом с получением конечной смеси; (g) сжатие конечной смеси в таблетки; и необязательно (h) нанесение на таблетки покрытия.

Предпочтительными составами, приготавливаемыми с помощью этого процесса, являются составы, содержащие дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S). Согласно предпочтительному варианту осуществления этим способом приготавливают составы, которые содержат 0,25-0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 62-77% гидрохлорида метформина; около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5-21% микрокристаллической целлюлозы; около 5-9% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6-1,4% стеарата магния. Согласно более предпочтительному варианту осуществления этим способом приготавливают составы, которые содержат около 0,1-1% дапаглифлозина или

пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 60-80% гидрохлорида метформина; около 1-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 4-10% натриевого гликолята крахмала или около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,25-2,5% стеарата магния. Составы, полученные с помощью способов, описанных в настоящем документе, характеризуются хорошей однородностью содержания дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S), пределом прочности свыше 2 МПа (мегапаскаль), временем дезинтеграции 20 минут, растворимостью свыше 80% через 30 минут и наименьшей возможной массой таблетки при данной прочности.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам получения состава с немедленным высвобождением, который содержит: (1) ингибитор SGLT2 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (2) метформин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (3) необязательно покрытие. Один из способов предусматривает (a) растворение гидроксипропилцеллюлозы SSL в воде с получением раствора HPC; (b) добавление ингибитора SGLT2 к раствору HPC с получением водного раствора ингибитор SGLT2-HPC или суспензии ингибитор SGLT2-HPC-вода; (c) распыление водного раствора ингибитор SGLT2-HPC или суспензии на метформин, находящийся в псевдоожиженном слое, благодаря чему осуществляется гранулирование в псевдоожиженном слое с получением гранул; (d) измельчение гранул; (e) смешение гранул с микрокристаллической целлюлозой и натриевым гликолятом крахмала; (f) дополнительное смешение со стеаратом магния с получением конечной смеси; (g) сжатие конечной смеси в таблетки; и необязательно (h) нанесение на таблетки покрытия.

Альтернативный способ предусматривает (a) одновременное добавление гидроксипропилцеллюлозы SSL и ингибитора SGLT2 в воду; (b) растворение гидроксипропилцеллюлозы SSL и части или всего количества ингибитора SGLT2 с получением водного раствора ингибитор SGLT2-HPC или суспензии ингибитор SGLT2-HPC-вода; (c) распыление водного раствора ингибитор SGLT2-HPC или суспензии на метформин, находящийся в псевдоожиженном слое, благодаря чему осуществляется гранулирование в псевдоожиженном слое с получением гранул; (d) измельчение гранул; (e) смешение гранул с наполнителем и разрыхлителем; (f) дополнительное смешение со скользящим веществом с получением конечной смеси; (g) сжатие конечной смеси в таблетки; и необязательно (h) нанесение на таблетки покрытия.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам получения состава с немедленным высвобождением, который содержит (1) дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (2) метформин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (3) необязательно покрытие. Один из способов предусматривает (a) растворение гидроксипропилцеллюлозы SSL в воде с получением раствора HPC; (b) добавление дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) к раствору HPC с получением водного раствора дапаглифлозин-HPC SSL или суспензии дапаглифлозин-HPC SSL-вода; (c) распыление суспензии дапаглифлозин-HPC SSL-вода на метформин, находящийся в псевдоожиженном слое, благодаря чему осуществляется гранулирование в псевдоожиженном слое с получением гранул; (d) измельчение гранул; (e) смешение гранул с микрокристаллической целлюлозой и натриевым гликолятом крахмала; (f) дополнительное смешение со стеаратом магния с получением конечной смеси; (g) сжатие конечной смеси в таблетки; и необязательно (h) нанесение на таблетки покрытия.

Альтернативный способ предусматривает (a) одновременное добавление

гидроксипропилцеллюлозы SSL и дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) в воду; (b) растворение гидроксипропилцеллюлозы SSL и части или всего количества дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) с получением водного раствора дапаглифлозин-HPC или суспензии дапаглифлозин-HPC-вода; (c) распыление водного раствора дапаглифлозин-HPC или суспензии на метформин, находящийся в псевдоожиженном слое, благодаря чему осуществляется гранулирование в псевдоожиженном слое с получением гранул; (d) измельчение гранул; (e) смешение гранул с наполнителем и разрыхлителем; (f) дополнительное смешение со скользящим веществом с получением конечной смеси; (g) сжатие конечной смеси в таблетки; и необязательно (h) нанесение на таблетки покрытия.

Согласно одному варианту осуществления состав, полученный этим способом, представляет собой около 0,25-0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 62-77% гидрохлорида метформина; около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5-21% микрокристаллической целлюлозы; около 5-9% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6-1,4% стеарата магния. Согласно более предпочтительному варианту осуществления этим способом приготавливают составы, которые содержат около 0,1-1% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина; около 60-80% гидрохлорида метформина; около 1-10% гидроксипропил целлюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 4-10% натриевого гликолята крахмала или около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,25-2,5% стеарата магния.

Согласно предпочтительному варианту осуществления ингибитор SGLT2 и связующее вещество смешивают при температуре, находящейся в диапазоне от 5 до 65°C. Согласно более предпочтительному варианту осуществления ингибитор SGLT2 и связующее вещество смешивают при температуре, находящейся в диапазоне от 40 до 60°C. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления ингибитор SGLT2 и связующее вещество смешивают при температуре, находящейся в диапазоне от 45 до 55°C.

Составы, полученные способами, описанными в настоящем документе, характеризуются высокой однородностью содержания дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S), пределом прочности свыше 2 МПа (мегапаскаль), временем дезинтеграции 20 минут, растворимостью свыше 80% через 30 минут и наименьшей возможной массой таблетки при данной прочности.

Примеры объемообразующих агентов или наполнителей или агентов для прессования, подходящих для использования согласно настоящему документу, включают без ограничения производные целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза или древесная целлюлоза (включая микрокристаллическую целлюлозу 302); лактозу; безводную лактозу; сахарозу; крахмал; желатинизированный крахмал; декстрозу; маннит (включая маннит Pearlitol SD 200); фруктозу; ксилит; сорбит; кукурузный крахмал; модифицированный кукурузный крахмал; неорганические соли, такие как карбонат кальция, фосфат кальция, двузамещенный фосфат кальция, сульфат кальция; декстрин/декстраты; мальтодекстрин; прессуемые сахара и другие известные объемообразующие агенты или наполнители и/или смеси двух или более из них. Для использования в составах, описанных в настоящем документе, подходящими являются несколько типов микрокристаллической целлюлозы, например, микрокристаллическая целлюлоза, выбранная из группы, состоящей из типов Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH112, PH113, PH200, PH301 и других типов микрокристаллической целлюлозы, таких как силикатированная микрокристаллическая целлюлоза. Для использования в составах, описанных в настоящем документе, подходящими являются несколько типов

лактозы, например, лактоза, выбранная из группы, состоящей из безводной лактозы, моногидрата лактозы, лактозы Fast Flow, непосредственно прессуемой безводной лактозы и модифицированного моногидрата лактозы. Предпочтительным наполнителем или добавкой для прессования по настоящему изобретению является микрокристаллическая целлюлоза PH102.

Примеры связующих веществ, подходящих для использования согласно настоящему документу, включают без ограничения метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу (включая натриевую карбокисметилцеллюлозу), гидроксипропилцеллюлозу (включая HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L, HPC-EXF, HPC-ELF и т.д.), гидроксипропилметил целлюлозу, кукурузный крахмал, желатинизированный крахмал, модифицированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) (включая гидроксипропилметилцеллюлозу 2208), лактозу, акациевую камедь, аравийскую камедь, желатин, агар, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, трагакант, альгинат натрия, пуллулан, а также восковые связующие вещества, такие как карнаубский воск, парафин, спермацет, полиэтиленовые и микрокристаллический воски, а также другие традиционно используемые связующие вещества и/или смеси двух или более из них. Предпочтительными связующими веществами по настоящему изобретению являются гидроксипропилцеллюлоза SSL, гидроксипропилцеллюлоза SL, гидроксипропилцеллюлоза ELF, поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль и поливинилпироллидон. Наиболее предпочтительным связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза SSL.

HPC полимеры, подходящие для использования в качестве связующих веществ согласно настоящему изобретению, включают полимеры, характеризующиеся распределением молярной массы, попадающим в диапазон от 1000 до 400000 г/моль, предпочтительно от 1000 до 300000 г/моль и более предпочтительно от 1000 до 200000 г/моль. Дополнительно HPC полимеры, подходящие для использования в качестве связующих веществ согласно настоящему изобретению, характеризующиеся описанным выше распределением молярной массы, предпочтительно характеризуются средневзвешенной молярной массой менее чем 90000 г/моль, более предпочтительно менее чем 70000 г/моль и еще более предпочтительно менее чем 40000 г/моль. Дополнительно HPC полимеры, подходящие для использования в качестве связующих веществ согласно настоящему изобретению, характеризующиеся описанным выше распределением молярной массы, предпочтительно характеризуются среднечисловой молярной массой менее чем 50000 г/моль, более предпочтительно менее чем 45000 г/моль и еще более предпочтительно менее чем 25000 г/моль.

Средневзвешенная молярная масса, M_w, определяется как

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$, где N_i равно числу молекул с молярной массой M_i.

Среднечисловая молярная масса, M_n, определяется как:

$$M_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$, где N_i это число молекул с молярной массой M_i.

Примеры подходящих для использования согласно настоящему документу разрыхлителей включают без ограничения кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмал, картофельный крахмал, желатинизированный крахмал, кукурузный крахмал,

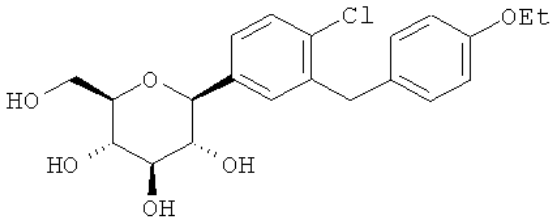
натриевый гликолят крахмала, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения LH21, сшитый поливинилпироллидон и другие известные разрыхлители. Подходящими для использования в составах, описанных в настоящем документе, являются несколько конкретных типов разрыхлителей. Например, может быть использован любой сорт кросповидона, включая, например, кросповидон XL-10, и включая представителей этого класса, выбранных из группы, состоящей из Kollidon CL®, Polyplasdone XL®, Kollidon CL-M®, Polyplasdone XL-10® и Polyplasdone INF-10®. Согласно одному варианту осуществления разрыхлителем (если он присутствует) исходного гранулята является натриевый гликолят крахмала, кроскармеллоза и/или кросповидон. Предпочтительными разрыхлителями являются натриевый гликолят крахмала и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения LH21. Наиболее предпочтительным разрыхлителем является натриевый гликолят крахмала.

Примеры подходящих для использования согласно настоящему документу скользящих веществ включают без ограничения стеарат магния, стеарат цинка, стеарат кальция, тальк, карнаубский воск, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия, глицерилпальмитостеарат, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту и гидрогенизированные растительные масла и жиры, а также другие известные скользящие вещества и/или смеси двух или более из них. Предпочтительным скользящим веществом по настоящему изобретению является стеарат магния.

Примеры подходящих для использования согласно настоящему документу скользящих веществ и/или противослеживающих веществ включают без ограничения диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, силикат магния, трисиликат магния, тальк и другие формы диоксида кремния, такие как агрегированные силикаты и гидратированный диоксид кремния.

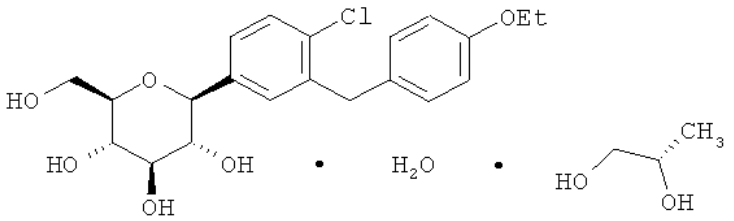
Покрытие таблетки или капсулы в тех случаях, когда оно присутствует, может включать полимер в количестве от около 10% до около 95% от массы слоя покрытия, и может быть получено с использованием традиционных процедур. Пленочное покрытие таблеток или капсул включает полимер в количестве от около 20% до около 90% от массы слоя покрытия. Состав может содержать по меньшей мере один образующий слой покрытия полимер и один покрывающий растворитель, например, воду, который используется для обработки и удаляется с помощью сушки. Приемлемые примеры полимера для слоя покрытия включают без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозуцеллюлозу, поливиниловый спирт (PVA), этилцеллюлозу, метакриловые полимеры, гидрокиспропилцеллюлозу и крахмал. Образующим слой покрытия полимером может быть PVA. Образующим слой покрытия полимером может быть гидроксипропилцеллюлоза. Использование PVA позволяет указывать логотип, повысить адгезию пленки и способствует более быстрому нанесению покрытия на лекарственное средство. Последнее может быть важным для составов дапаглифлозина вследствие температурной чувствительности этого соединения. Покрытие также может необязательно включать пластификатор в количестве от около 0% до около 30% от массы слоя покрытия; например, пластификатор составляет от около 15% до около 25% массы слоя покрытия. Приемлемые пластификаторы включают без ограничения например, триацетин, диэтилфталат, трибутилсебацат, полиэтиленгликоль (PEG), глицерин, триацетин и триацетилцитрат. Пластификатор представляет собой полиэтиленгликоль с молекулярной массой от 200 до 20000, молекулярной массой от 400 до 4000, или молекулярной массой 400.

Покрытие также необязательно может включать противослеживающее или скользящее вещество, такое как тальк, коллоидный диоксид кремния или стеарат магния, или замутняющий агент, такой как диоксид титана. Слой покрытия необязательно может включать одно или несколько красителей, например, краситель(и) на основе оксида железа. Примеры коммерчески доступных материалов для покрытий включают Opadry® HP, Opadry® II белый, Opadry® II желтый, Opadry® II оранжевый и Opadry® II коричневый. Opadry® II белый 85F18422 содержит поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, диоксид титана и тальк. Opadry® II PVA также включает Opadry® II желтый 85F92582, содержащий поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, диоксид титана, тальк и желтый диоксид железа. Предпочтительными покрытиями по настоящему изобретению являются Opadry® II белый, Opadry® II коричневый, Opadry® II оранжевый и Opadry® II желтый.



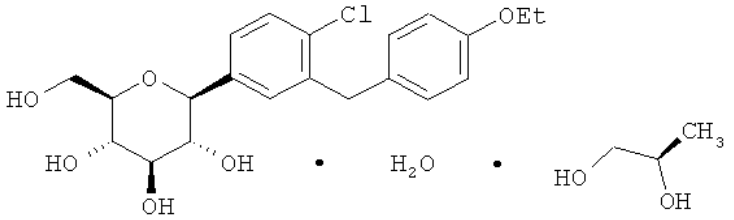
Дапаглифлозин-(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксибензил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол (дапаглифлозин)

Дапаглифлозин может быть получен с использованием процедур, аналогичных описанным в патенте США №6515117 или в международных патентных публикациях №№ WO 03/099836 и WO 2008/116179, все раскрытия которых включены в настоящий документ для любых целей во всем своем объеме посредством ссылки. SGLT2 EC_{50}=1,1 нМ.



Дапаглифлозин (S) PGS - (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксибензил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол-(S)-пропан-1,2-диолгидрат (1:1:1)

Пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S) (1:1:1) может быть получен с помощью процедур, аналогичных описанным в международных патентных публикациях №№WO 08/002824 и WO 2008/116179, все раскрытия которых включены в настоящий документ для любых целей во всем своем объеме посредством ссылки. SGLT2 EC_{50}=1,1 нМ.



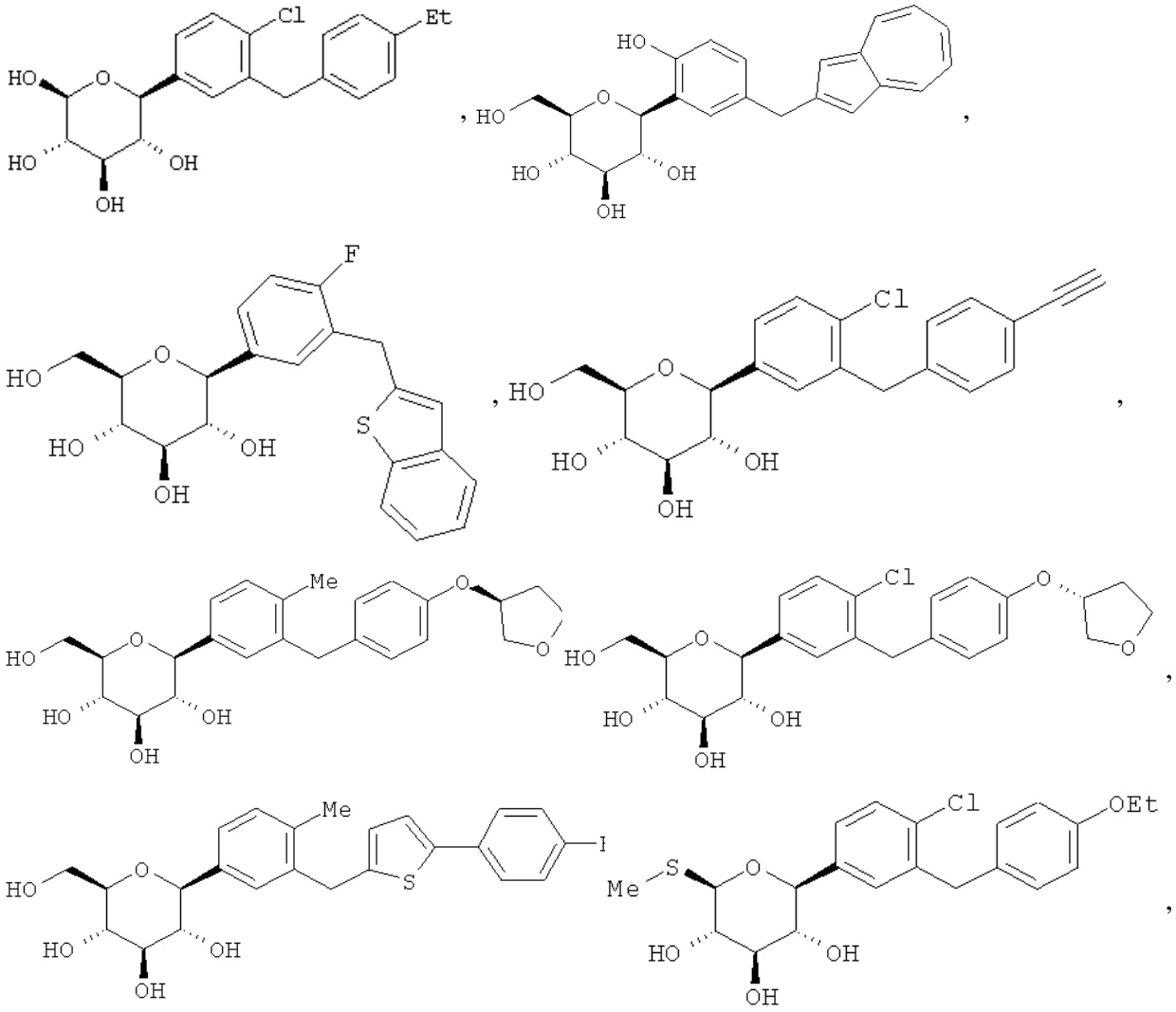
Дапаглифлозин (R) PGS - (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксибензил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол-(S)-пропан-1,2-диолгидрат (1:1:1)

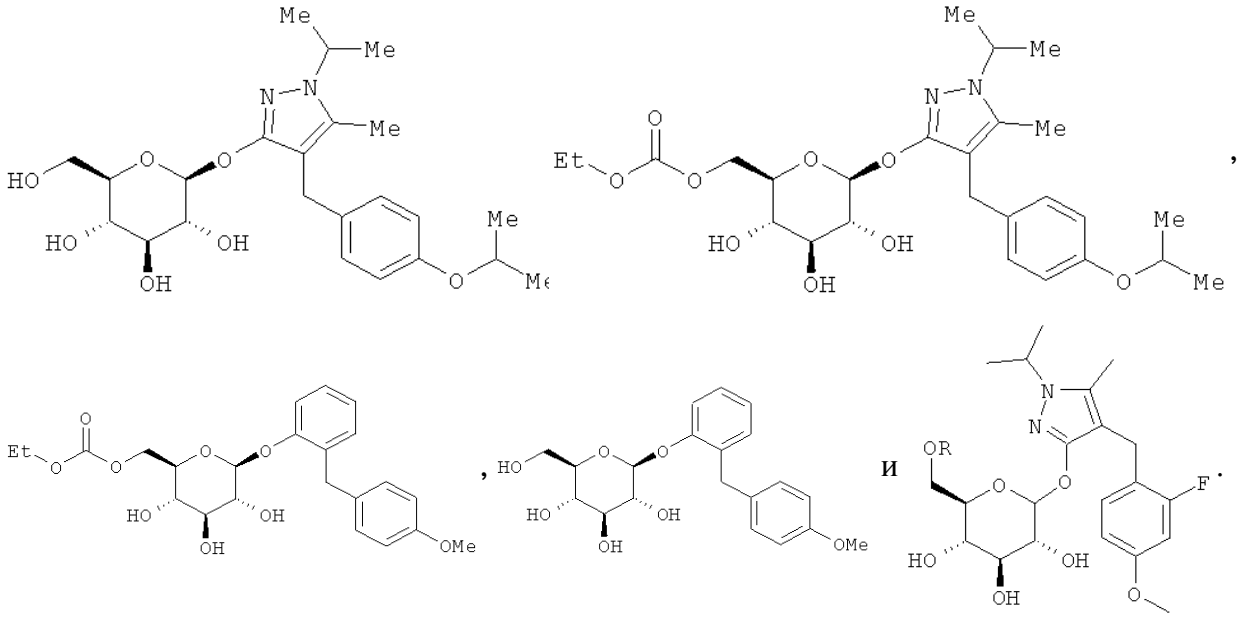
Пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (R) (1:1:1) может быть получен с помощью процедур, аналогичных описанным в международных патентных публикациях №№ WO 08/002824 и WO 2008/116179, все раскрытия которых включены в настоящий

документ для любых целей во всем своем объеме посредством ссылки. SGLT2 EC_{50}=1,1 нМ.

Подходящими для использования в составах двухслойных таблеток по настоящему изобретению являются различные формы противодиабетического агента метформина, включая его фармацевтически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, фумарат, сукцинат, п-хлорфеноксиацетат или эмбонат. Предпочтительными фумаратными и сукцинатными солями являются метформин фумарат (2:1) и метформин сукцинат (2:1). Предпочтительным является гидрохлорид метформина.

Настоящее изобретение относится также к составам, в которых ингибитор SGLT2 представляет собой соединение формулы (I), которая описана в патенте США №6414126, включенном в настоящий документ во всем своем объеме для любых целей посредством ссылки. Другие ингибиторы SGLT2, предусматриваемые настоящим изобретением, включают серглифлозин, ремоглифлозин, этабонат ремоглифлозина, канаглифлозин, BI-10773 и BI-44847, ASP-1941, R-7201, LX-4211, YM-543, AVE 2268, TS-033 или SGL-0100, и соединения, раскрытые в US7589193, WO 2007007628, EP 2009010, WO 200903596, US 2009030198, US 7288528 и US 2007/0197623, включенных в настоящий документ во всем своем объеме для любых целей посредством ссылки. В дополнение к дапаглифлозину предпочтительными являются следующие ингибиторы SGLT2:





Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего метформин и ингибитор SGLT2, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета (включая сахарный диабет типа I и типа II), нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и диабетических осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия и катаракта, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперхолистеринемии, дислипидемии, повышенного содержания свободных жирных кислот и глицерина в крови, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ожирения, заживления раны, ишемии тканей, атеросклероза и гипертензии.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего метформин; ингибитор SGLT2; одно или несколько связующих веществ; один или несколько наполнителей; один или несколько разрыхлителей; одно или несколько скользящих веществ и необязательно покрытие, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета (включая сахарный диабет типа I и типа II), нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и диабетических осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия и катаракта, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперхолистеринемии, дислипидемии, повышенного содержания свободных жирных кислот и глицерина в крови, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ожирения, заживления раны, ишемии тканей, атеросклероза и гипертензии.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего метформин; ингибитор SGLT2; гидроксипропилцеллюлозу; микрокристаллическую целлюлозу; натриевый гликолят крахмала или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения; стеарат магния и необязательно покрытие, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета (включая сахарный диабет типа I и типа II), нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и диабетических осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия и катаракта, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперхолистеринемии, дислипидемии, повышенного содержания свободных жирных кислот и глицерина в крови, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ожирения, заживления раны, ишемии тканей, атеросклероза и гипертензии.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению

фармацевтического состава, содержащего 0,25-0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 62-77% гидрохлорида метформина; около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5-21% микрокристаллической целлюлозы; около 5-9% натриевого гликолята крахмала или около 5-8% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; около 0,6-1,4% стеарата магния и необязательно покрытие, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета (включая сахарный диабет типа I и типа II), нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и диабетических осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия и катаракта, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперхолистеринемии, дислипидемии, повышенного содержания свободных жирных кислот и глицерина в крови, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ожирения, заживления раны, ишемии тканей, атеросклероза и гипертензии.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала и около 0,6% стеарата магния, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета II типа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего около 0,25% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 71% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала и около 0,6% стеарата магния, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета II типа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 61,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 21% микрокристаллической целлюлозы; около 8,5% натриевого гликолята крахмала и около 1,4% стеарата магния, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета II типа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 72% гидрохлорида метформина; около 9% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала и около 1% стеарата магния, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета II типа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 5,5% гидроксипропилцеллюлозы; около 20,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала и около 1% стеарата магния, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета II типа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 75,5% гидрохлорида метформина; около 6% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала и около 0,6% стеарата магния, для получения

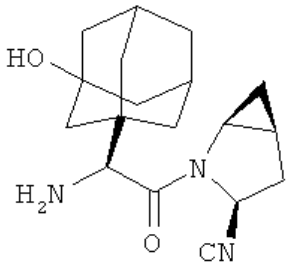
или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета II типа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 77% гидрохлорида метформина; около 10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5% микрокристаллической целлюлозы; около 7,5% натриевого гликолята крахмала и около 0,6% стеарата магния, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета II типа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтического состава, содержащего около 0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 69% гидрохлорида метформина; около 3% гидроксипропилцеллюлозы; около 20% микрокристаллической целлюлозы; около 6,5% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и около 0,8% стеарата магния, для получения или производства лекарственного препарата для лечения сахарного диабета II типа.

Фармацевтические составы по изобретению могут быть упакованы в любую упаковку, которая обеспечивает стабильность лекарственного состава. Например, могут быть использованы герметичные флаконы из полиэтилена высокой плотности (HDPE), содержащие силикагелевый осушитель, или алюминиевый блистер, покрытый PVC. Использование такой упаковки позволяет бороться с нежелательным окислением продукта при комнатной температуре.

Настоящее изобретение также относится к таблеткам с покрытием, в которых покрытие содержит саксаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительным является саксаглиптин в виде свободного основания, в виде моногидрата или в виде гидрохлорида. Таблетка с покрытием включает ядро таблетки, первое покрытие, второе покрытие и необязательно третье покрытие. Ядро таблетки содержит метформин и ингибитор SGLT2. Первое и второе покрытия необязательно содержат саксаглиптин, при этом по меньшей мере одно из указанных покрытий содержит саксаглиптин. Третье покрытие является необязательным внешним защитным покрытием. Саксаглиптин, показанный ниже, может быть получен, как описано в US 6395767, включенном в настоящий документ во всем своем объеме для любых целей посредством ссылки. Первое и второе покрытия получают способом, аналогичным описанному в WO 2005/117841, включенной в настоящий документ во всем своем объеме для любых целей посредством ссылки, способу получения внутреннего герметичного слоя покрытия или среднего (лекарственное средство) слоя покрытия. Третье покрытие получают способом, аналогичным описанному в WO 2005/117841 способу получения внешнего защитного слоя покрытия.



Саксаглиптир

Первое покрытие содержит полимер в количестве вплоть до 95% массы слоя первого покрытия. Состав будет содержать по меньшей мере один образующий слой покрытия полимер и покрывающий растворитель. Предпочтительно растворителем является вода, используемая для обработки и удаляемая сушкой. Образующим первый слой

покрытия полимером может быть гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт (PVA), этилцеллюлоза, метакриловые полимеры или гидроксипропилцеллюлоза, предпочтительно PVA. Первое покрытие необязательно содержит саксаглиптин в пределах диапазона от около 0,5 до около 70%, предпочтительно от около 30 до около 50% массы слоя второго покрытия. Первое покрытие может содержать необязательно пластификатор, такой как триацетин, диэтилфталат, трибутилсебацат или полиэтиленгликоль (PEG), предпочтительно PEG; противослеживающее или скользящее вещество, такое как тальк, коллоидный диоксид кремния или стеарат магния; и замутняющий агент, такой как диоксид титана. Слой покрытия может также содержать красящие вещества на основе оксида железа. Одним из материалов покрытия является материал, коммерчески доступный под торговым наименованием Opadry® HP или Opadry® II белый.

Второе покрытие по составу аналогично первому покрытию и предпочтительно содержит саксаглиптин.

Третье покрытие по составу аналогично первому покрытию, только без саксаглиптина.

Таким образом, настоящее изобретение относится к таблетке с покрытием, которая содержит (1) ядро таблетки, содержащее метформин и ингибитор SGLT2; (2) первое покрытие, необязательно содержащее саксаглиптин; (3) второе покрытие, необязательно содержащее саксаглиптин; и (3) необязательное третье покрытие. Предпочтительным является гидрохлорид метформина, а предпочтительным ингибитором SGLT2 является дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S). По меньшей мере одно покрытие, первое или второе, содержит саксаглиптин. Первое и второе покрытия получают способом, аналогичным описанному в WO 2005/117841 способу получения внутреннего герметичного слоя покрытия или среднего (лекарственное средство) слоя покрытия. Третье покрытие получают способом, аналогичным описанному в WO 2005/117841 способу получения внешнего защитного слоя покрытия.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к таблетке с покрытием, в которой (1) ядро таблетки содержит дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S); гидрохлорид метформина; гидроксипропилцеллюлозу; микрокристаллическую целлюлозу; натриевый гликолят крахмала или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния; (2) первое покрытие содержит полимер на основе поливинилового спирта; (3) второе покрытие содержит саксаглиптин и полимер на основе поливинилового спирта; и (4) третье покрытие содержит полимер на основе поливинилового спирта.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к таблетке с покрытием, в которой (1) ядро таблетки содержит около 0,25-0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 62-77% гидрохлорида метформина; около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5-21% микрокристаллической целлюлозы; около 5-9% натриевого гликолята крахмала или около 5-8% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и около 0,6-1,4% стеарата магния; (2) первое покрытие содержит Opadry® HP; (3) второе покрытие содержит саксаглиптин и Opadry® HP; и (4) третье покрытие содержит Opadry® HP.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к таблетке с покрытием, в которой (1) ядро таблетки содержит около 0,1-1% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 60-80% гидрохлорида метформина; около 1-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 4-10% натриевого гликолята крахмала или около 3-10%

гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и около 0,25-2,5% стеарата магния; (2) первое покрытие содержит Opadry® HP; (3) второе покрытие содержит саксаглиптин и Opadry® HP; и (4) третье покрытие содержит Opadry® HP.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к таблетке с покрытием, в которой (1) ядро таблетки содержит

(A) около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала и около 0,6% стеарата магния;

(B) около 0,25% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 71% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала и около 0,6% стеарата магния;

(C) около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 61,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 21% микрокристаллической целлюлозы; около 8,5% натриевого гликолята крахмала и около 1,4% стеарата магния;

(D) около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 72% гидрохлорида метформина; около 9% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала и около 1% стеарата магния;

(E) около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 5,5% гидроксипропилцеллюлозы; около 20,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала и около 1% стеарата магния;

(F) около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 75,5% гидрохлорида метформина; около 6% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала и около 0,6% стеарата магния;

(G) около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 77% гидрохлорида метформина; около 10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5% микрокристаллической целлюлозы; около 7,5% натриевого гликолята крахмала и около 0,6% стеарата магния; или

(H) около 0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 69% гидрохлорида метформина; около 3% гидроксипропилцеллюлозы; около 20% микрокристаллической целлюлозы; около 6,5% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и около 0,8% стеарата магния; (2) первое покрытие содержит Opadry® HP; (3) содержит саксаглиптин и Opadry® HP; и (4) третье покрытие содержит Opadry® HP.

Opadry® HP содержит 40% поливинилового спирта, 20% полиэтиленгликоля, 15% талька и 25% диоксида титана.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к комбинированным лекарственным средствам, которые включают таблетку по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими противодиабетическими средствами; антигипергликемическими средствами, гиполипидемическими/снижающими содержание липидов средствами; средствами против ожирения; антигипертензивными средствами; подавителями аппетита; стимуляторами секреции инсулина; усилителями чувствительности к инсулину; активаторами глюкокиназы; антагонистами

глюкокортикоидов; ингибиторами фруктозо-1,6-бисфосфатазы; активаторами AMP-киназы; модуляторами инкретинового каскада реакций, такими как стимуляторы секреции инкретина, такие как агонисты GPR119 или GPR40, миметики инкретина, такие как Баетта, и потенцирующие инкретин вещества; секвестрантами желчных кислот или агонистами рецепторов желчных кислот, такими как агонисты TGR5; агонистами допаминовых рецепторов, такими как Циклосет; ингибиторами альдозоредуктазы агонистами PPARγ, агонистами PPARα; антагонистами или агонистами PPARδ; агонистами двойного действия PPARα/γ; ингибиторами 11-β-HSD-1; отличными от саксаглиптина ингибиторами дипептидилпептидазы IV (DPP4); отличными от дапаглифлозина ингибиторами SGLT2; глюкагон-подобным пептидом-1 (GLP-1), агонистами GLP-1 и ингибиторами PTP-1B. А также в комбинации со средствами для снижения массы тела, действующими по механизму снижения потребления пищи, такими как сибутрамин, антагонисты CB1, агонисты 5HT2C, антагонисты MCHR1, средствами, снижающими всасывание питательных веществ (такими как ингибиторы липазы (Орлистат)), и средствами, усиливающими расход энергии, такими как тиромиметики, или ослабляющими моторику желудочно-кишечного тракта, такими как миметики амилина или антагонисты грелина.

Примерами приемлемых противодиабетических средств для применения в комбинации с составами 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 гликогенфофсфорилазы, ингибиторы связывающего жирные кислоты белка (aP2), модуляторы GPR-119, модуляторы GPR40, ингибиторы глюкокиназы, глюкагон-подобный 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-l 19702, Sankyo/WL), лиралглютид (NN-2344, Dr. Reddy/NN) и (г)-1,4-бис-4-[(3,5-диоксо-1,2,4-оксадиазолидин-2-ил-метил)]феноксибут-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 AR-HO39242 (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 aP2 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 WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-цианопиридин-2-ил)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, описаны в настоящем документе.

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

Примерами приемлемых антигипергликемических средств для применения в комбинации с составами в соответствии с настоящим изобретением являются без ограничения глюкагон-подобный 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), MK-0431 (Merck), лираглютид (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 содержание липидов средств для применения в комбинации с составами в соответствии с настоящим изобретением являются один или несколько из ингибиторов MTP, ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, ингибиторов скваленсинтетазы, производных фибриновой кислоты, ингибиторов ACAT, 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 холестеринового эфира (например, ингибиторов CETP, таких как торцетрапиб (CP-529414, Pfizer) и JTT-705 (Akros Pharma)), 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 Pharmaceutical Co. Ltd) и холестан-3-ол,4-(2-пропенил)-(3a,4a,5a) - (LY295427, Eli Lilly). Предпочтительными гиполипидемическими средствами являются, например, п равастатин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин, атавастатин и розувастатин (ZD-4522).

Примерами ингибиторов MTP, 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 HMG-CoA-редуктазы, которые могут быть использованы в комбинации с составами 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 HMG-CoA-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 PCT WO 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 PCT/WO86/07054, производные 3-карбокси-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 A2, а также хинолиновые и пиридиновые производные, раскрытые в патентах США №№5506219 и 5691322. Каждая из процитированных ссылок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Кроме того, соединения фосфиновой кислоты, применимые для ингибирования HMG-CoA-редуктазы, такие как раскрытые в патенте Великобритании №2205837, являются приемлемыми для применения в комбинации с составами в соответствии с настоящим изобретением.

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, раскрытые в патентах США №№4871721 и 4924024 и в Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, 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 Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249; аналог дифосфата фарнезила A и аналоги пресквален пирофосфата (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 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 составами 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 №3674836, средства, усиливающие э кскрецию желчных кислот, такие как холестирамин, холестипол и DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), а также липостабил (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (N-замещенное производное этаноламина), иманиксил (HOE-402), тетрагидролипстатин (THL), истигмастанилфосфорилхолин (SPC, Roche), аминоциклодекстрин (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (азуленовое производное), мелинамид (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277,082 и CL-283,546 American Cyanamid (производные двузамещенной мочевины), никотиновая кислота, аципимокс, ацифран, неомицин, 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 №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 ACAT, которые могут быть использованы в комбинации с составами в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения раскрытые в Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-1011 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 suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-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): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred 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 составами 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 составами 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 составами 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 составами в соответствии с настоящим изобретением являются без ограничения бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (L-типа и T-типа; например, дилтиазем, верапамил, 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 ACE (например, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, хинаприл, рамиприл, лизиноприл), антагонисты рецептора AT-1 (например, лозартан, ирбесартан, валзартан), антагонисты рецептора ET (например, ситаксентан, атрсентан и соединения, раскрытые в патентах США №№5612359 и 6043265), антагонист с двойной специфичностью ET/AII (например, соединения, раскрытые в WO 00/013 89), ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), ингибиторы вазопептидазы (ингибиторы с двойной специфичностью NEP-ACE) (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 составами 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 5HT2C, (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 CCK, 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 составами 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 составами в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения орлистат и ATL-962 (Alizyme).

Ингибиторами обратного захвата серотонина (и допамина) (или агонистами серотонинового рецептора), которые могут быть использованы в комбинации с составами 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 составами 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 составами 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 составами в соответствии с настоящим изобретением, являются без ограничения топирамат (Johnson & Johnson), дексамфетамин, фентермин, ф енилпропаноламин и мазиндол.

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

Если какой-либо из составов 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.

Испытания на людях

В ходе 24-недельного клинического испытания фазы 3 комбинация метформина и ингибитора SGLT2 дапаглифлозина снижала содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и содержание глюкозы в плазме натощак у больных диабетом II типа. Содержание гликозилированного гемоглобина и глюкозы в плазме натощак неадекватно контролировались одним метформином по сравнению с комбинацией плацебо плюс метформин. Исследование также показало, что пациенты, получавшие дапаглифлозин, характеризовались статистически большими уровнями снижения массы тела по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Исследование было разработано так, чтобы оценить эффективность и безопасность дапаглифлозина в качестве дополнения к метформину при использовании в течение 24 недель пациентами с неадекватно контролируемым диабетом 2 типа. Данные представлены результатами, полученными в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 546 больных диабетом 2 типа, у которых в начальный момент исследования содержание HbAlc было больше или равно 7,0 процентам и меньше или равно 10 процентам. После двухнедельной вводной фазы пациентов случайно распределяли в группы, получавшие дапаглифлозин 2,5 мг (n=137), дапаглифлозин 5 мг (n=137), дапаглифлозин 10 мг (n=135) или плацебо (n=137). Пациенты

во всех группах также получали метформин (более или равно 1500 мг/день). Основной критерий оценки исследования включает изменения среднего исходного содержания HbA1c для каждой группы, получавшей лечение дапаглифлозином, по сравнению с плацебо после 24 недель. Вторичный критерий оценки включает изменение после 24 недель исходного содержания глюкозы в плазме натощак и массы тела по сравнению с плацебо и изменение процента пациентов, получавших лечение дапаглифлозином, у которых после 24 недель, достигалось содержание HbA1c менее 7 процентов. Исследовательский критерий включает снижение массы тела на более чем или ровно 5 процентов или на более чем или ровно 10 процентов, а также процентное изменение исходного уровня массы тела с исходного уровня.

После 24 недель пациенты, получавшие 2,5 мг, 5 мг и 10 мг дапаглифлозина плюс метформин, демонстрировали статистически значимые изменения исходного уровня средней величины содержания HbA1c: -0,67 процента; -0,70 процента и -0,84 процента, соответственно, по сравнению с -0,30 процента для плацебо. Пациенты, получавшие лечение дапаглифлозином, на 24 неделе демонстрировали статистически значимые изменения исходного уровня вторичного критерия оценки - среднего содержания глюкозы в плазме натощак: -17,8 мг/дл для 2,5 мг дапаглифлозина; -21,5 мг/дл для 5 мг дапаглифлозина и -23,5 мг/дл для 10 мг дапаглифлозина, по сравнению с -6,0 мг/дл для плацебо.

В ходе исследования также оценивали возможное воздействие дапаглифлозина на снижение массы. Полученные результаты включают данные об измеренных в течение 24-недельного периода исследования изменениях общей массы тела. На 24 неделе изменение общей массы тела в кг, вторичный исследовательский критерий, составило: -2,21 кг для 2,5 мг дапаглифлозина; -3,04 кг для 5 мг дапаглифлозина и -2,86 кг для 10 мг дапаглифлозина, по сравнению с -0,89 кг для плацебо. В общем, большинство пациентов, принимавших дапаглифлозин, достигало снижения массы болеше чем или ровно 5 процентов по сравнению с плацебо-исследовательским критерием.

Эти результаты указывают на то, что комбинация ингибитора SGLT2, в частности дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S), с метформином эффективно излечивает гипергликемию у пациентов с диабетом II типа не вызывая увеличения веса.

Примеры

Изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами, которые приводятся в иллюстративных целях и не предназначены для того, чтобы определять ограничения объема и сущности изобретения конкретными составами, описанными в них.

Пример 1

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (HPC SSL, 229,10 г) растворяли в 673,07 г воды с получением 25,4% раствор HPC. В этом растворе в течение ночи растворяли дапаглифлозин (14,53 г) с использованием погружного смесителя. Водный раствор дапаглифлозин-HPC SSL распыляли сверху на 2026,10 г метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG3. Гранулы (2090,0 г) смешивали с микрокристаллической целлюлозой (MCC PH102; 329,65 г) и натриевым гликолятом крахмала (SSG; 210,96 г) в течение 5 минут. Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния (6,59 г) в течение 2 минут.

С использованием роторного таблеточного пресса Fette 1090 сжимали таблетки с массой приблизительно 1208 мг (оснастки 9,6×21 мм). На таблетки (1000 г) наносили покрытие в перфорированном барабане для нанесения покрытия на таблетки Bohle

BFC5. Образующий пленочное покрытие раствор состоял из Opadry® II белого, диоксида титана, желтого оксида железа, красно-бурого оксида железа и воды с содержанием сухих веществ 21,6%. Использовали 165 г образующего покрытие раствора и увеличение массы составило 3,1%.

Состав каждой таблетки был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	850	70,39
Дапаглифлозин (S) PGS	API	6,15	0,51
HPC SSL	Связующее вещество	96,6	8,0
MCC PH102	Добавка для прессования	150,9	12,5
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	96,6	8,0
Стеарат магния	Скользящее вещество	7,3	0,60

Профили растворения таблеток дапаглифлозина и метформина HCl по примеру 1 показаны на фигуре 1.

Пример 2

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (HPC SSL; 5,049 кг) растворяли в 16,9 кг воды с получением 23% раствор HPC. В этом растворе в течение по меньшей мере 8 часов растворяли дапаглифлозин (0,3204 кг) с использованием погружного смесителя. Водный раствор дапаглифлозин-HPC SSL (11,134 кг) распыляли сверху на 22,313 кг метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG30. Гранулы измельчали до размера ячейки сита 1,14 мм. Гранулы (23,6 кг) смешивали с микрокристаллической целлюлозой (MCC PH102; 3.722 гг) и натриевым гликолятом крахмала (SSG; 2.383 гг) в течение 5 минут. Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния (0,075 г) в течение 2 минут.

С использованием роторного таблеточного пресса Fette 1200 сжимали таблетки с массой приблизительно 1208 мг (оснастки 9,5×201 мм). На таблетки (24,7 кг) наносили покрытие в перфорированном барабане для нанесения покрытия на таблетки Glatt Coater. Образующий пленочное покрытие раствор состоял из Opadry® II и воды с содержанием сухих веществ 20%. Использовали 4,323 кг образующего покрытие раствора и увеличение массы составило 3,41%.

Состав каждой таблетки был таким же, как показано в примере 1. Профили растворения таблеток дапаглифлозина и метформина HCl по примеру 2 показаны на фигуре 1.

Пример 3

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (HPC SSL, 228,15 г) растворяли в 667,15 г воды с получением 25,2% раствор HPC. В этом растворе в течение ночи растворяли дапаглифлозин (7,28 г) с использованием погружного смесителя. Водный раствор дапаглифлозин-HPC SSL распыляли сверху на 2026,20 г метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG3. Гранулы (2142,17 г) смешивали с микрокристаллической целлюлозой (MCC PH102; 337,88 г) и натриевым гликолятом крахмала (SSG; 216,36 г) в течение 5 минут. Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния (6,74 г) в течение 2 минут.

С использованием роторного таблеточного пресса Fette 1090 сжимали таблетки с массой приблизительно 1203 мг (оснастки 9,6×21 мм).

Состав каждой таблетки был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	850	70,65
Дапаглифлозин (S) PGS	API	3,075	0,25

HPC SSL	Связующее вещество	96,2	8,0
MCC PH102	Добавка для прессования	150,4	12,5
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	96,3	8,0
Стеарат магния	Скользящее вещество	7,3	0,60

Параметры обработки для примеров 1-3 были следующие:

Параметр процесса	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Гранулирование в псевдоожиженном слое			
Температура входящего воздуха (°C)	65	65	65
Интенсивность распыления (г/мин)	20	110-137	20
Давление распыляющего воздуха (бар)	2,5	3,7	3,0
Расход распыляющего воздуха (нормализованные $м^3$/ч)	11,2-11,4	14	13,2-13,4
Расход сжижающего воздуха ($м^3$/ч)	74-98	400-600	49-95
Сжатие			
Задействовано оснасток	2/20	20/20	2/20
Скорость сжатия (об/мин)	55	45	66
Скорость дозатора (об/мин)	10	36	40
Усилие сжатия (кН)	32-38	39	38
Усилие предварительного сжатия (кН)	9,4-10,2	8	13
Нанесение покрытия			
Объемный расход входящего воздуха (нормализованные $м^3$/ч)	150	500	н/д
Температура входящего воздуха (°C)	65	60	н/д
Скорость барабана (об/мин)	15	11	н/д
Интенсивносль распыления (г/мин)	7	50	н/д
Давление распыляющего воздуха (бар)	2,2	2,4-2,5	н/д

Примеры 4-8

Общий порядок действий

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (HPC SSL) растворяли с получением раствора HPC. В этом растворе в течение ночи растворяли/суспендировали дапаглифлозин с использованием погружного смесителя. Водный раствор дапаглифлозин-HPC SSL распыляли сверху на метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG3. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой (MCC PR 102) и натриевым гликолятом крахмала (SSG) в течение 5 минут. Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния в течение 2 минут. Таблетки сжимали с использованием роторного таблеточного пресса Korsch XL 100 (оснастки 8,5×17 мм).

Параметры обработки для Примеров 4-8 были следующими:

Параметр процесса	Примеры 4-8
Гранулирование в псевдоожиженном слое	
Температура входящего воздуха (°C)	60
Интенсивность распыления (г/мин)	20
Давление распыляющего воздуха (бар)	2,5
Сжатие	
Задействовано оснасток	3/10
Скорость сжатия (об/мин)	20
Усилие сжатия (кН)	приблизительно 23

Пример 4

Состав каждой таблетки был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	500	61,2
Дапаглифлозин (S) PGS	API	3,075	0,4

HPC SSL	Связующее вещество	62,9	7,7
MCC PH102	Добавка для прессования	170,8	20,9
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	67,8	8,3
Стеарат магния	Скользящее вещество	11,4	1,4

Пример 5

Состав каждой таблетки был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	500	72,0
Дапаглифлозин (S) PGS	API	3,075	0,4
HPC SSL	Связующее вещество	63,2	9,1
MCC PH102	Добавка для прессования	86,1	12,4
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	34,7	5,0
Стеарат магния	Скользящее вещество	6,9	1,0

Пример 6

Состав каждой таблетки был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	500	70,39
Дапаглифлозин (S) PGS	API	3,075	0,51
HPC SSL	Связующее вещество	40,0	5,4
MCC PH102	Добавка для прессования	151,7	20,5
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	37,7	5,1
Стеарат магния	Скользящее вещество	7,4	1,0

Пример 7

Состав каждой таблетки был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	500	75,4
Дапаглифлозин (S) PGS	API	3,075	0,5
HPC SSL	Связующее вещество	39,8	6,0
MCC PH102	Добавка для прессования	82,9	12,5
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	33,2	5,0
Стеарат магния	Скользящее вещество	4,0	0,6

Пример 8

Состав каждой таблетки был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	500	76,9
Дапаглифлозин (S) PGS	API	3,075	0,5
HPC SSL	Связующее вещество	63,1	9,7
MCC PH102	Добавка для прессования	30,6	4,7
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	49,4	7,6
Стеарат магния	Скользящее вещество	3,9	0,6

Пример 9

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (HPC SSL) растворяли с получением раствора HPC. В этом растворе в течение ночи растворяли/суспендировали дапаглифлозин с использованием погружного смесителя. Водный раствор/суспензию дапаглифлозин-HPC SSL распыляли сверху на метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) и HPC-L в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG1. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой (MCC PH102) и HPC-L в течение 6 минут. Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния в течение 2 минут. Таблетки сжимали с использованием роторного таблеточного пресса Korsch XL 100 (оснастки

8,5×17 мм).

Параметры обработки были следующими:

Параметр процесса	Пример 9
Гранулирование в псевдоожиженном слое	
Температура входящего воздуха (°C)	70
Давление распыляющего воздуха (бар)	2,5
Сжатие	
Задействовано оснасток	3/10
Скорость сжатия (об/мин)	20
Усилие сжатие (кН)	приблизительно 22

Состав каждой таблетки был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	500	68,9
Дапаглифлозин (S) PGS	API	6,15	0,8
HPC SSL	Связующее вещество	21,8	3,0
MCC PH102	Добавка для прессования	145,2	20,0
HPC-L LH21	Разрыхлитель	47,2	6,5
Стеарат магния	Скользящее вещество	5,4	0,8

Пример 10 (сравнительный пример)

Состав был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	500	72,0
Дапаглифлозин (PG-сольват)	API	1,5	0,2
HPC SSL	Связующее вещество	15,6	2,2
MCC PH102	Добавка для прессования	138,8	20,0
HPC-L LH21	Разрыхлитель	31,2	4,5
Стеарат магния	Скользящее вещество	7,1	1,0

Размер партии: 273 таблетки

Гранулы метформина:

53,56 г HPC SSL растворяли в 125 мл воды с получением раствора HPC. 781,55 г метформина HCl и 24,29 г HPC-L смешивали в сухом виде в мешалке с большими сдвиговыми усилиями Diosna P-1/6. 82,33 г раствора HPC добавляли к 805,84 г сухой смеси и образовывали влажную массу. Влажную массу высушивали в течение ночи в лотках в печи Termaks TS8265. Высушенные гранулы измельчали в вибромельнице Freund TFC-Labo.

Гранулы дапаглифлозина:

Смесь 1 - 296,8 г дапаглифлозина и 361,6 г MCC смешивали в течение 5 минут в смесителе Turbula.

Смесь 2 - 296,36 г HPC-L и 362,94 г MCC смешивали в течение 3 минут в смесителе Turbula.

Смесь 3 - 658,4 г смеси 1 и 658,8 г смеси 2 смешивали в течение 3 минут в смесителе Turbula.

Смесь 4 - 1317,2 г смеси 3 смешивали с оставшейся частью - 1637,8 г MCC в течение 5 минут в смесителе Turbula.

Окончательное смешение - 2050 г смеси 4 смешивали с 12,3 г стеарата-Mg (загруженного через 0,5 мм сито) в течение 2 минут в смесителе Turbula. Окончательно смешенные гранулы сжимали и измельчали в гранулы с использованием вальцовочного аппарата Alexanderwerk WP 120 V Pharma.

Окончательное смешение и сжатие

Смесь 1 - 11,58 г гранул дапаглифлозина смешивали с 15,44 г гранул метформина в течение 3 минут в смесителе Turbula.

Смесь 2 - 27,02 г смеси 1 смешивали с 38,60 г гранул метформина в течение 3 минут в смесителе Turbula.

Смесь 3 - 65,62 г смеси 2 смешивали с 96,80 г гранул метформина в течение 3 минут в смесителе Turbula.

Смесь 4 - 162,41 г смеси 3 смешивали с 249,20 г гранул метформина в течение 3 минут в смесителе Turbula.

Смесь 5 - 94,79 г MCC и 10,55 г HPC-L смешивали с 409,68 г смеси 4 в течение 5 минут в смесителе Turbula.

Смесь 6 - Окончательное смешение, 515,02 г смеси 5 смешивали с 3,24 г стеарата Mg (загруженного через сити 0,5 мм) в течение 2 минут в смесителе Turbula.

Таблетки сжимали с использованием роторного таблеточного пресса Korsch XL 100 (оснастки 8,5×17 мм).

Параметры обработки были следующими:

Параметр процесса	Пример 10
Влажное гранулирование	Diosna P-l/6
Размер чаши (литры)	4
Скорость смесителя (об/мин)	600
Скорость измельчителя (об/мин)	1500
Скорость добавления жидкости (мл/мин)	25
Время сухого смешения (мин)	1
Время образования влажной массы (мин)	3
Сушка	Termaks TS8265
Температура сушки (°C)	55
Время сушки (ч)	16
Измельчение	Freund TFC-Labo
Размер сита (мкм)	965
Скорость измельчения (об/мин)	143
Смешение	Turbula T10B
Скорость смесителя (об/мин)	32
Вальцевание	Alexanderwerk WP120 V Pharma
Диаметр вала (мм)	120
Ширина вала (mm)	25
Тип вала	С насечкой
Скорость шнекового питателя (об/мин)	40
Скорость вала (об/мин)	5
Давление вала (бар)	40
Скорость гранулятора (об/мин)	50
Верхнее сито (мм)	3,15
Нижнее сито (мм)	1,00
Окончательное смешение	Turbula T10B
Скорость смесителя (об/мин)	30-34
Сжатие	Korsch XL100

Задействовано оснасток	3/10
Скорость сжатия (об/мин)	20
Усилие сжатия (кН)	Приблизительно 23
Оснастки для сжатия (мм)	8,5×17

Пример 11

Состав был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	500	68,0
Дапаглифлозин (PG-сольват)	API	3,075	0,4
HPC SSL	Связующее вещество	19,4	2,6
MCC PH102	Добавка для прессования	149,0	20,3
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	59,6	8,1
Стеарат магния	Скользящее вещество	4,4	0,6

Размер партии: 700 таблеток

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (HPC SSL) растворяли в воде с получением раствора HPC. В этом растворе в течение ночи растворяли/суспендировали дапаглифлозин с использованием погружного смесителя. Водный раствор/суспензию дапаглифлозин-HPC SSL распыляли сверху на метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG3.

Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой и натриевым гликолятом крахмала (SSG) в течение 5 минут. Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния в течение 2 минут. Таблетки сжимали с использованием роторного таблеточного пресса Korsch XL 100 (оснастки 8,5×17 мм).

Параметры обработки были следующими:

Параметр процесса	Пример 11
Гранулирование в псевдоожиженном слое	GPCG3
Температура входящего воздуха (°C)	60
Интенсивность распыления (г/мин)	20

Давление распыляющего воздуха (бар)	2,5
Сжатие	Korsch XL 100
Задействовано оснасток	3/10
Скорость сжатия (об/мин)	20
Усилие сжатия(кН)	приблизительно 23

Пример 12

Состав был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	1000	70,7
Дапаглифлозин (PG-сольват)	API	3,075	0,2
HPC SSL	Связующее вещество	113	8,0
MCC PH102	Добавка для прессования	177	12,5
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	113	8,0
Стеарат магния	Скользящее вещество	9	0,6

Размер партии 27,4 кг

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (HPC SSL) (6,861 кг) диспергировали в воде (23,0 кг) при 50°C. Как только температура понижалась до температуры помутнения, HPC растворялась (приблизительное время 3 часа). К раствору HPC при 30°C добавляли дапаглифлозин (0,186 кг) и растворяли в течение приблизительно 2,5 ч. Жидкость готовили в сосуде с рубашкой, а время приготовления в общей сложности составляло менее чем 6 ч. Жидкость оставляли на ночь и использовали в качестве гранулирующей жидкости на следующий день. Водный раствор дапаглифлозин-HPC SSL (12,16 кг) распыляли сверху на метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) (24,571 кг) в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG30. Гранулы измельчали (1,14 мм) (25,0 кг) и в течение 5 минут смешивали с микрокристаллической целлюлозой (MCC PH102) (3,944 кг) и натриевым гликолятом крахмала (SSG) (2,525 кг). Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния (0,079 кг) в течение 2 минут. Таблетки

сжимали с использованием роторного таблеточного пресса Fette 1200 (оснастки 10,5×21,5 мм). На некоторые таблетки (1,201 кг) наносили покрытие в перфорированном барабане для нанесения покрытия на таблетки. Образующий пленочное покрытие раствор состоял из Opadry® II оранжевого и воды с содержанием сухого компонента 20,0%. Использовали 216 г образующего покрытие раствора. Увеличение массы составило 3,5%. Параметры обработки были следующими:

Параметр процесса	Пример 12
Гранулирование в псевдоожиженном слое	GPCG30
Температура входящего воздуха (°C)	65
Интенсивность распыления (г/мин)	160
Давление распыляющего воздуха (bar)	3,7
Сжатие	Fette 1200
Задействовано оснасток	20/20
Скорость сжатия (об/мин)	45
Усилие предварительного сжатия (кН)	приблизительно 9
Усилие сжатия (кН)	приблизительно 42

Профили растворения дапаглифлозина и метформина были следующими (n=6):

	Растворено % 10 мин	Растворено % 20 мин	Растворено % 30 мин	Растворено % 45 мин	Растворено % 75 мин
Дапаглифлозин	38	78	96	99	99
Метформин	41	80	97	100	100

Пример 13

Размер партии: 27,4 кг

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (HPC SSL) (6,861 кг) диспергировали в воде (23,0 кг) при 55°C. Как только температура понижалась до температуры помутнения, HPC растворялась (приблизительное время 1 час). К раствору HPC при 40°C добавляли дапаглифлозин (0,186 кг) и растворяли в течение приблизительно 3,5 ч. Жидкость готовили в сосуде с рубашкой, а время приготовления в общей сложности составляло менее чем 5 ч. Жидкость оставляли на ночь и использовали в качестве гранулирующей жидкости на следующий день. Водный раствор дапаглифлозин-HPC SSL (12,2 кг) распыляли сверху на метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) (24,571 кг) в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG30. Гранулы измельчали (1,14 мм) (25,0 кг) и в течение 5 минут смешивали с микрокристаллической целлюлозой (MCC PH102) (3,944 кг) и натриевым гликолятом крахмала (SSG) (2,524 кг). Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния (0,079 кг) в течение 2 минут. Таблетки сжимали с использованием роторного таблеточного пресса Fette 1200 (оснастки 10,5×21,5 мм). На некоторые таблетки (1,201 кг) наносили покрытие в перфорированном барабане для нанесения покрытия на таблетки. Образующий пленочное покрытие раствор состоял из Opadry® II оранжевого и воды с содержанием сухого компонента 20,0%. Использовали 216 г образующего покрытие раствора. Увеличение массы составило 3,2%. Состав был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	1000	70,7
Дапаглифлозин (PG-сольват)	API	3,075	0,2
HPC SSL	Связующее вещество	113	8,0
MCC PH102	Добавка для прессования	177	12,5
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	113	8,0
Стеарат магния	Скользящее вещество	9	0,6

Параметры обработки были следующими:

Параметр процесса	Пример 13
Гранулирование в псевдоожиженном слое	GPCG30
Температура входящего воздуха (°C)	65
Интенсивность распыления (г/мин)	160-170
Давление распыляющего воздуха (bar)	3,7
Сжатие	Fette 1200
Задействовано оснасток	20/20
Скорость сжатия (об/мин)	45
Усилие предварительного сжатия (кН)	приблизительно 9
Усилие сжатия (кН)	приблизительно 42

Профили растворения дапаглифлозина и метформина были следующими (n=6):

	Растворено % 10 мин	Растворено % 20 мин	Растворено % 30 мин	Растворено % 45 мин	Растворено % 75 мин
Дапаглифлозин	37	77	95	97	97
Метформин	41	81	98	100	100

Пример 14

Размер партии: 2,2 кг

Дапаглифлозин (12,07 г) диспергировали в воде (1487,19 г) при 46°C, после чего немедленно следовало добавление гидроксипропилцеллюлозы SSL (HPC SSL) (444,20 г). Смесь перемешивали в течение 30 минут смесителем типа «Лайтнинг». Температуру поддерживали на уровне 46°C. После 30 минут нагрев отключали, а перемешивание уменьшали и несколько минут спустя отключали. Смесь охлаждали на водяной бане и, как только температура понижалась до температуры помутнения, HPC растворялась. Время приготовление в общей сложности составило 3 ч и гранулирующую жидкость использовали для гранулирования немедленно. Водный раствор дапаглифлозин-HPC SSL (971,83 г) распыляли сверху на метформина HCl (включавший 0,5% стеарата магния) (1971,9 г) в аппарате с псевдоожиженным слоем Glatt GPCG3. Гранулы (770,03 г) в течение 5 минут смешивали с микрокристаллической целлюлозой (MCC PH102) (121,43 г) и натриевым гликолятом крахмала (SSG) (77,28 г). Первичную смесь окончательно смешивали со стеаратом магния (2,43 г) в течение 2 минут. Таблетки сжимали с использованием роторного таблеточного пресса Korsch XL 100 (оснастки 10,5°21,5 мм).

Состав был следующим:

Сырьевой материал	Назначение	мг/таблетку	% состава
Метформина HCl	API	1000	70,7
Дапаглифлозин (PG-сольват)	API	3,075	0,2
HPC SSL	Связующее вещество	113	8,0
MCC PH102	Добавка для прессования	177	12,5
Натриевый гликолят крахмала	Разрыхлитель	113	8,0
Стеарат магния	Скользящее вещество	9	0,6

Параметры обработки были следующими:

Параметр процесса	Пример 14
Гранулирование в псевдоожиженном слое	GPCG3
Температура входящего воздуха (°C)	65
Интенсивность распыления (г/мин)	20
Давление распыляющего воздуха (bar)	2,5
Сжатие	Korsch XL100
Задействовано оснасток	2/8

Скорость сжатия (об/мин)	20
Усилие предварительного сжатия (кН)	приблизительно 36

Профиль растворения дапаглифлозина в примерах 1-14 показан на фигуре 2.

Определение однородности содержания (CU):

CU определяли одним из следующих двух методов, как определено для каждого примера в Таблице 1 с помощью указания тех примеров, согласно которым использовали (2) Infinity Testing:

1. Каждую из ряда таблеток (6-10 единиц) растворяли в отдельной колбе и анализировали с помощью ВЭЖХ (высоко-эффективной жидкостной хроматографии). По полученным результатам рассчитывали относительное стандартное отклонение в процентах (%RSD). Или

2. После того, как завершили описанное ниже определение растворения (3-6 единиц), на 15 минут в каждом сосуде увеличивали скорость перемешивания до 250 оборотов лопасти в минуту (Infinity Testing). После 15 минут из каждого сосуда извлекали образец и анализировали с помощью ВЭЖХ. По полученным результатам рассчитывали относительное стандартное отклонение в процентах (%RSD).

Критерий приемлемости состоял в %RSD менее чем или ровно 6% от целевого количества активного вещества на таблетку.

Определение предела прочности (TS): Разрушающее таблетки усилие определяли методом диаметрального сжатия с использованием аппарата Holland C50. Разрушающее усилие затем делили на площадь разрушения таблетки с получением значение TS.

Определение дезинтеграции: Дезинтеграцию таблеток осуществляли в соответствии с требованиями Фармакопеи США. Каждую таблетку помещали в решетчатую пробирку. Использовали 1000 мл химический стакан с водой с температурой 37±2°C.

Определение растворения: Растворение API анализировали методом Фармакопеи США II (лопастным). Каждую таблетку помещали в 1000 мл фосфатного буфера pH 6,8 при 37°C и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

Таблица 1

Однородность содержания, предел прочности и время дезинтеграции для примеров 1-14

Пример	Однородность содержания Дапаглифлозина (%RSD, n=протестировано таблеток)	Предел прочности (МПа, ДС[a])	Время дезинтеграции (минуты, n=таблеток протестировано)
1	н/д	2,03,255	приблизительно 15[c], n=3
2	1,0, n=10	1,92,246	15-16, n=3
3	0,6, n=3[b]	1,96,204	16, n=3
4	0,5, n=3[b]	2,31,204	17-18, n=6
5	0,8, n=3[b]	2,13,204	15-17, n=6
6	1,6, n=3[b]	2,27,199	13-15, n=6
7	0,5, n=3[b]	2,02,201	10-11, n=6
8	0,6, n=3[b]	1,96,209	12-13, n=6
9	0,5, n=3[b]	1,87,193	приблизительно 12, n=3
10	7,6, n=6[b]	1,44,202	11-12, n=3
11	0,7, n=3[b]	1,80,205	7-8, n=6
12	0,7, n=10	1,97,231	приблизительно 17[c], n=3
13	0,6, n=10	1,87,231	приблизительно 16[c], n=3
14	0,5, n=5[b]	2,18,200	приблизительно 17, n=6

[a] ДС = Давление сжатия (MPa); [b] Infinity Testing; [c] Таблетки с покрытием

Эти результаты демонстрируют улучшенные однородность содержания и предел

прочности примеров 1-9 и 11-14 по сравнению со сравнительным примером 10.

Формула изобретения

1. Фармацевтический состав для лечения гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом II типа, не вызывающий увеличения веса, содержащий (1) ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы (SGLT2), представляющий собой дапаглифлозин, или его фармацевтически приемлемый гидрат, представляющий собой пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S); (2) гидрохлорид метформина; гидроксипропилцеллюлозу в качестве связующего вещества; микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя; натриевый гликолят крахмала или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в качестве разрыхлителя; и стеарат магния в качестве скользящего вещества, причем фармацевтический состав представляет собой состав с немедленным высвобождением, и причем состав находится в форме таблетки, исходного гранулята или капсулы.

2. Фармацевтический состав по п. 1, находящийся в форме необязательно покрытой таблетки.

3. Фармацевтический состав по п. 1, находящийся в форме исходного гранулята.

4. Фармацевтический состав по п. 1, находящийся в форме капсулы.

5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что содержит около 0,1-2% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 55-85% гидрохлорида метформина; около 1-15% гидроксипропилцеллюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 1-12% натриевого гликолята крахмала или около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,25-5% стеарата магния.

6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что содержит около 0,1-1% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 60-80% гидрохлорида метформина; около 1-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 2-25% микрокристаллической целлюлозы; около 4-10% натриевого гликолята крахмала или около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,25-5% стеарата магния.

7. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что содержит около 0,25-0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 62-77% гидрохлорида метформина; около 3-10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5-21% микрокристаллической целлюлозы; около 5-9% натриевого гликолята крахмала или около 5-8% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,6-1,4% стеарата магния.

8. Фармацевтический состав по п. 6, отличающийся тем, что содержит

(A) около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния;

(B) около 0,25% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 71% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния;

(C) около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 61,5% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 21% микрокристаллической целлюлозы; около 8,5% натриевого гликолята крахмала;

и около 1,4% стеарата магния;

(D) около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 72% гидрохлорида метформина; около 9% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около 1% стеарата магния;

(E) около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,5% гидрохлорида метформина; около 5,5% гидроксипропилцеллюлозы; около 20,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около 1% стеарата магния;

(F) около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 75,5% гидрохлорида метформина; около 6% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 5% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния;

(G) около 0,5% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 77% гидрохлорида метформина; около 10% гидроксипропилцеллюлозы; около 5% микрокристаллической целлюлозы; около 7,5% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния;

(H) около 0,8% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 69% гидрохлорида метформина; около 3% гидроксипропилцеллюлозы; около 20% микрокристаллической целлюлозы; около 6,5% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения; и около 0,8% стеарата магния;

(I) около 0,4% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 68% гидрохлорида метформина; около 2,6% гидроксипропилцеллюлозы; около 20% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния; или

(J) около 0,2% дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S); около 70,7% гидрохлорида метформина; около 8% гидроксипропилцеллюлозы; около 12,5% микрокристаллической целлюлозы; около 8% натриевого гликолята крахмала; и около 0,6% стеарата магния.

9. Фармацевтический состав по п. 8, отличающийся тем, что состав представляет собой таблетку и содержит покрытие, выбранное из Opadry® II белого, Opadry® II коричневого, Opadry® II оранжевого и Opadry® II желтого.

10. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, в котором ингибитор SGLT2 представляет собой около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S), а метформин представляет собой около 500 мг гидрохлорида метформина.

11. Фармацевтический состав по п. 10, дополнительно содержащий около 19 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 150 мг микрокристаллической целлюлозы; около 60 мг натриевого гликолята крахмала; и около 4,5 мг стеарата магния.

12. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, в котором ингибитор SGLT2 представляет собой около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S), а метформин представляет собой около 850 мг гидрохлорида метформина.

13. Фармацевтический состав по п. 12, дополнительно содержащий около 96 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 150 мг микрокристаллической целлюлозы; около 96 мг натриевого гликолята крахмала; и около 7 мг стеарата магния.

14. Фармацевтический состав по п. 13, отличающийся тем, что находится в форме таблетки и содержит покрытие, которое представляет собой Opadry® II белый.

15. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, в котором ингибитор SGLT2 представляет собой около 5 мг дапаглифлозина или около 6,15 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S), а метформин представляет собой около 850 мг гидрохлорида метформина.

16. Фармацевтический состав по п. 15, дополнительно содержащий около 97 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 151 мг микрокристаллической целлюлозы; около 97 мг натриевого гликолята крахмала; и около 7 мг стеарата магния.

17. Фармацевтический состав по п. 16, отличающийся тем, что находится в форме таблетки и содержит покрытие, которое представляет собой Opadry® II коричневый.

18. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, в котором ингибитор SGLT2 представляет собой около 2,5 мг дапаглифлозина или около 3,08 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S), а метформин представляет собой около 1000 мг гидрохлорида метформина.

19. Фармацевтический состав по п. 18, дополнительно содержащий около 113 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 177 мг микрокристаллической целлюлозы; около 113 мг натриевого гликолята крахмала; и около 9 мг стеарата магния.

20. Фармацевтический состав по п. 19, отличающийся тем, что находится в форме таблетки и содержит покрытие, которое представляет собой Opadry® II оранжевый.

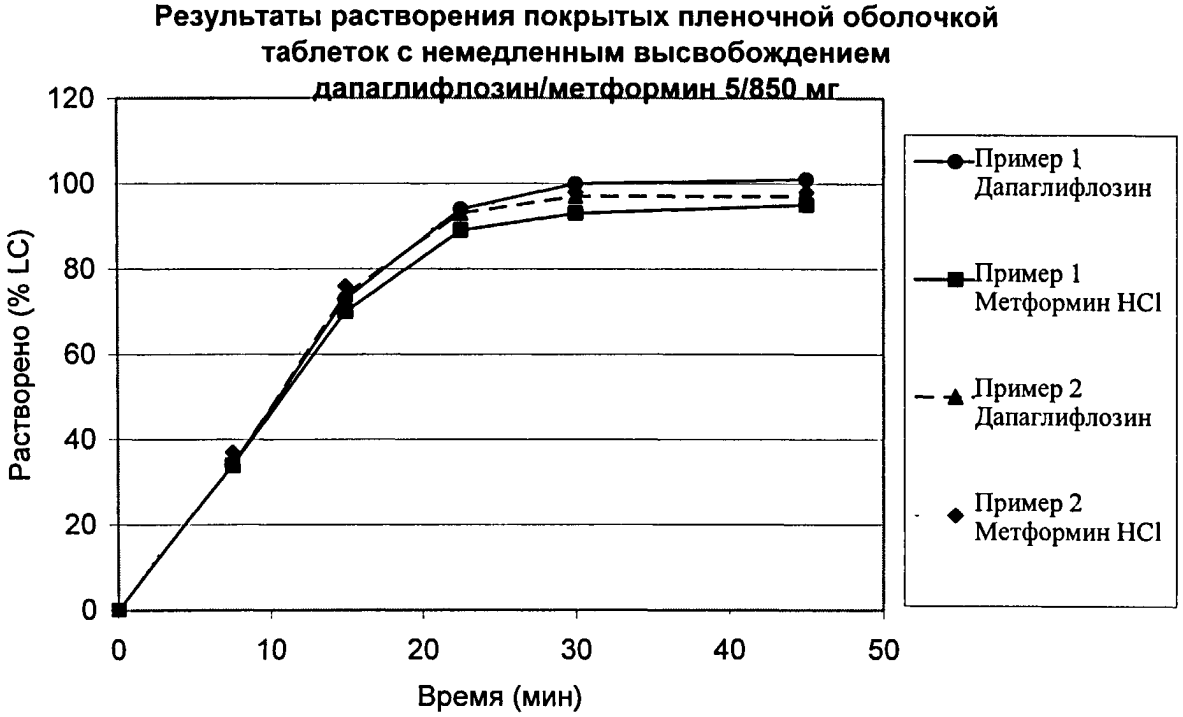
21. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, в котором ингибитор SGLT2 представляет собой около 5 мг дапаглифлозина или около 6,15 мг пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S), а метформин представляет собой около 1000 мг гидрохлорида метформина.

22. Фармацевтический состав по п. 21, дополнительно содержащий около 114 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 177 мг микрокристаллической целлюлозы; около 114 мг натриевого гликолята крахмала; и около 9 мг стеарата магния.

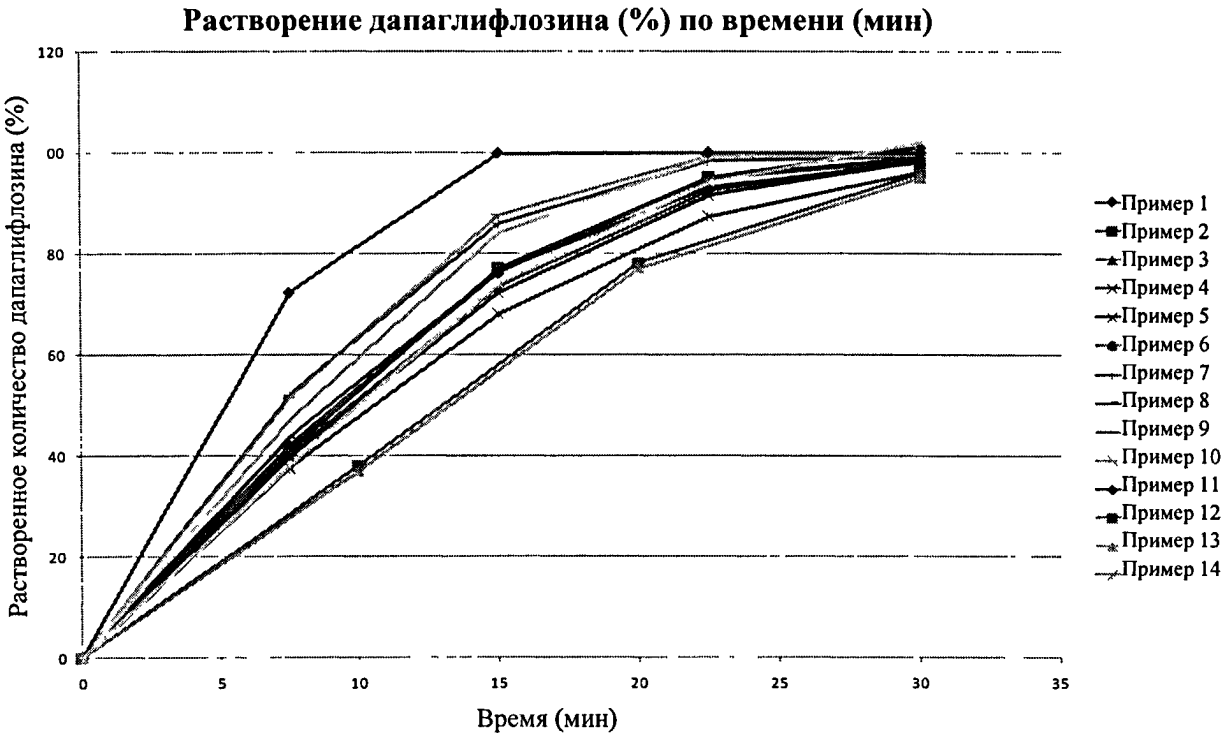
23. Фармацевтический состав по п. 22, отличающийся тем, что находится в форме таблетки и содержит покрытие, которое представляет собой Opadry® II желтый.

24. Фармацевтическая комбинация для лечения гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом II типа, не вызывающая увеличения веса, содержащая фармацевтический состав по п. 1 и противодиабетическое средство, отличающаяся тем, что противодиабетическое средство является сульфонилмочевиной, тиазолидиндионом, ингибитором альфа-глюкозидазы, меглитинидом, агонистом глюкагон-подобных пептидов (GLP), инсулином, агонистом амилина, ингибитором фруктозо-1,6-бис-фосфатазы, стимулятором секреции инсулина, усилителем чувствительности к инсулину, активатором глюкокиназы, антагонистом глюкокортикоидов, активатором AMP-киназы, модулятором инкретинового каскада реакций, таким как стимулятор секреции инкретина, миметик инкретина, потенцирующее инкретин вещество, секвестрантом желчных кислот или агонистом рецептора желчных кислот, таким как агонист TGR5, агонистом допаминовых рецепторов, ингибитором альдозоредуктазы, агонистом PPARγ, агонистом PPARα, антагонистом или агонистом PPARδ, агонистом двойного действия PPAR-α/γ, ингибитором 11-β-HSD-1, отличным от саксаглиптина ингибитором дипептидилпептидазы IV (DPP4), отличным от дапаглифлозина ингибитором SGLT2, глюкагон-подобным пептидом-1 (GLP-1), агонистом GLP-1 или ингибитором PTP-1B.

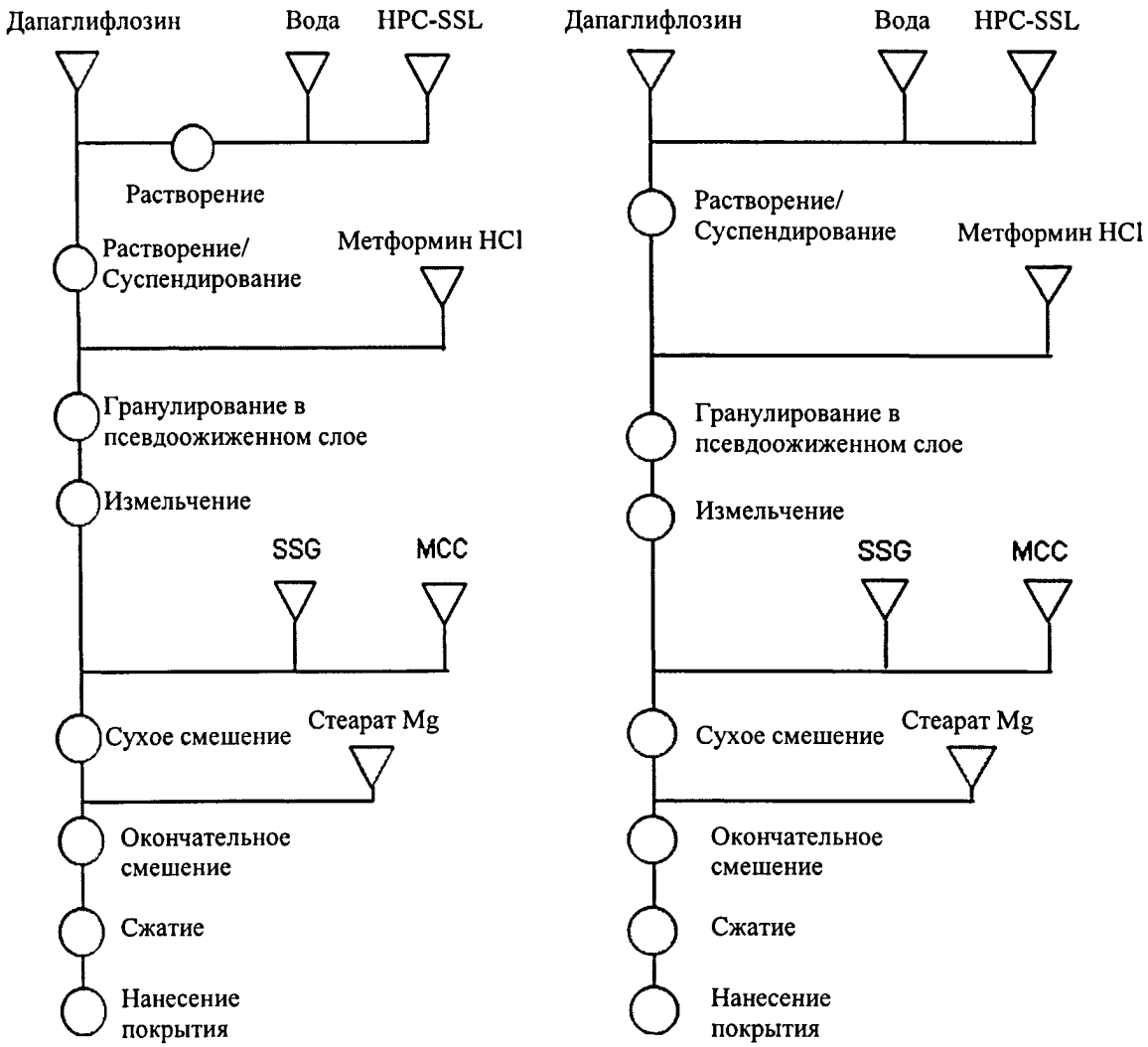
25. Фармацевтическая комбинация для лечения гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом II типа, не вызывающая увеличения веса, содержащая фармацевтический состав по п. 1 и средство для снижения массы тела, отличающаяся тем, что средством для снижения массы тела является сибутрамин, антагонист CB1, агонист 5HT2C, антагонист MCHR1, орлистат, тиромиметик, миметик амилина или антагонист грелина.


Результаты растворения покрытых пленочной оболочкой таблеток с немедленным высвобождением дапаглифлозин/метформин 5/850 мг
Растворено (% LC)
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
Время (мин)
Пример 1 Дапаглифлозин
Пример 1 Метформин HCl
Пример 2 Дапаглифлозин
Пример 2 Метформин HCl

Фиг. 1


Растворение дапаглифлозина (%) по времени (мин)
Растворенное количество дапаглифлозина (%)
120
00
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Время (мин)
Пример 1
Пример 2
Пример 3
Пример 4
Пример 5
Пример 6
Пример 7
Пример 8
Пример 9
Пример 10
Пример 11
Пример 12
Пример 13
Пример 14

Фиг. 2


Дапаглифлозин
Вода
HPC-SSL
Растворение
Растворение/
Суспендирование
Метформин HCl
Гранулирование в
псевдоожиженном слое
Измельчение
SSG
MCC
Сухое смешение
Стеарат Mg
Окончательное
смешение
Сжатие
Нанесение
покрытия
Дапаглифлозин
Вода
HPC-SSL
Растворение/
Суспендирование
Метформин HCl
Гранулирование в
псевдоожиженном слое
Измельчение
SSG
MCC
Сухое смешение
Стеарат Mg
Окончательное
смешение
Сжатие
Нанесение
покрытия

Фиг. 3