



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015122253, 12.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.11.2009 US 61/261,173(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2012124238 13.06.2012(43) Дата публикации заявки: 20.12.2018 Бюл. №
35

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Строкова Ольга
Владимировна

(71) Заявитель(и):

АстраЗенека АБ (SE),
АСТРАЗЕНЕКА ЮКЕЙ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

ХАЛЛГРЕН Агнета (SE),
СВЕНСОН Ральф Магнус Вернер (SE)(54) **СОСТАВЫ ТАБЛЕТКИ С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтический состав, содержащий (1) дапаглифлозин или 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 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

(А) 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;

(В) 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;

(С) 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;

(Е) 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

RU 2015122253 A

RU 2015122253 A

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. Применение фармацевтического состава по любому из пп. 1-23 для лечения нарушения или заболевания, связанного с активностью SGLT2, которое представляет собой сахарный диабет (включая сахарный диабет типа I и типа II), нарушенную толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, нефропатию, ретинопатию, невропатию и катаракту, гипергликемию, гиперинсулинемию, гиперхолестеринемию,

дислипидемию, повышенное содержание свободных жирных кислот или глицерина в крови, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, ожирение, заживление раны, ишемию тканей, атеросклероз или гипертензию.

25. Применение по п. 24, отличающийся тем, что нарушением является сахарный диабет II типа.

26. Способ получения фармацевтического состава, содержащего (1) дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S); (2) метформин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; и (3) необязательно покрытие, отличающийся тем, что состав представляет собой состав с немедленным высвобождением, где способ предусматривает

(a) растворение связующего вещества в воде;

(b) добавление дапаглифлозина или пропиленгликольгидрата дапаглифлозина (S) в связующее вещество и воду с получением водного раствора ингибитора SGLT2-связующего вещества или суспензии ингибитор SGLT2-связующее вещество-вода;

(c) распыление водного раствора ингибитора SGLT2-связующего вещества или суспензии на метформин в псевдооживленном слое, благодаря чему осуществляется гранулирование в псевдооживленном 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

(h) необязательно нанесение покрытия на таблетки.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что связующее вещество сначала растворяют в воде с получением раствора связующего, и дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S) добавляют в раствор связующего для образования водного раствора ингибитора SGLT2-связующего вещества или суспензии ингибитор SGLT2-связующее вещество-вода.

28. Способ по п. 26 или 27, отличающийся тем, что фармацевтический состав 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; и около 0,6-1,4% стеарата магния.

29. Способ по п. 26 или 27, где на стадии (a) связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу; на стадии (f) связующее представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и разрыхлитель представляет собой натриевый гликолят крахмала; и на стадии (f) скользящее вещество представляет собой стеарат магния.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что фармацевтический состав 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.

31. Способ по п. 26, где на стадии (a) связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу; и на стадиях (a) и (b) гидроксипропилцеллюлоза SSL и часть или весь дапаглифлозин или пропиленгликольгидрат дапаглифлозина (S) добавляют к воде одновременно.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что фармацевтический состав 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.

33. Таблетка с покрытием, содержащая (1) ядро таблетки по любому из пп. 1, 2, 5-8, 10-13, 15, 16, 18, 19, 21 или 22; (2) первое покрытие, необязательно содержащее саксаглиптин; (3) второе покрытие, необязательно содержащее саксаглиптин; и необязательно (4) третье покрытие.

34. Таблетка с покрытием по п. 33, отличающаяся тем, что (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.

35. Таблетка с покрытием по п. 34, отличающаяся тем, что (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; (4) третье покрытие содержит Opadry® HP.

36. Таблетка с покрытием по п. 35, отличающаяся тем, что (1) ядро таблетки содержит (А) 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;

(В) 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;

(С) 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;

(Е) 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; и

(2) первое покрытие содержит Орадры® НР; (3) второе покрытие содержит саксаглиптин и Орадры® НР; и (4) третье покрытие содержит Орадры® НР.

37. Фармацевтическая комбинация, содержащая фармацевтический состав по п. 1 и противодиабетическое средство, отличающаяся тем, что противодиабетическое средство является сульфонилмочевинной, 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 АМР-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 PPAR γ , агонистом PPAR α , антагонистом или агонистом PPAR δ , 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.

38. Фармацевтическая комбинация, 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.