

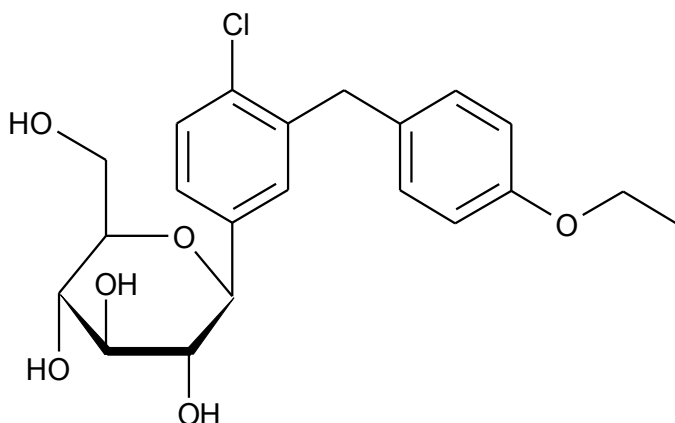
Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується композиції у формі двошарової таблетки, яка містить метформіну гідрохлорид і аморфний дапагліфлозин і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, при цьому обидва шари містять мікрокристалічну целюлозу як наповнювач і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Також композиція містить шар із негайним вивільненням і шар з уповільненим вивільненням.

Передумови створення винаходу

Цукровий діабет, відомий як діабет, являє собою пожиттєве хронічне захворювання, яке виникає у результаті нездатності підшлункової залози виробляти достатню кількість інсуліну або нездатності організму ефективно використовувати інсулін, і воно продовжується зменшенням кількості клітин, які виробляють інсулін. Рівень глюкози в крові підвищується за відсутності гормону інсуліну або за присутності його нефункціонального варіанта. Високий рівень цукру в крові, що виникає в результаті, зумовлює розвиток класичних симптомів, таких як поліурія (часте сечовипускання), полідипсія (підвищена спрага) і поліфагія (підвищений голод). На сьогодні виділяють три типи діабету: діабет типу 1 (тип 1), діабет типу 2 (тип 2) і гестаційний діабет. Гестаційний діабет спостерігається у вагітних жінок, у яких виникають високі рівні цукру в крові. Діабет типу 1 зумовлений нездатністю організму виробляти інсулін, унаслідок чого стає необхідним ін'єкційне введення інсуліну. Нарешті, у разі діабету типу 2 організм характеризується стійкістю до ефектів інсуліну, або в ньому не виробляється достатньої кількості інсуліну для підтримування нормального рівня глюкози.

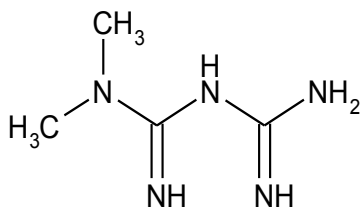
Дапагліфлозин являє собою інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). SGLT2 є переносником, що відповідає за реабсорбцію більшої частини глюкози з просвіту ниркового каналця. SGLT2 експресується в проксимальних ниркових каналцях. Шляхом інгібування SGLT2 дапагліфлозин забезпечує зменшення реабсорбції відфільтрованої глюкози і зниження ниркового порога виведення глюкози. Це забезпечує поліпшення щодо екскреції глюкози із сечею і контролю рівня глюкози в крові. Дапагліфлозин, також відомий як (1S)-1,5-ангідро-1-С-[4-хлор-3-[(4-етоксифеніл)метил]феніл]-D-глюцитол або (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-етоксифеніл)-4-хлорфеніл)-6-гідроксиметилтетрагідро-2H-піран-3,4,5-триол, представлений структурою формули I.



Формула I

Дапагліфлозин вперше розкритий у патенті США 6515117 (2003, Bristol-Myers Squibb).

Метформін являє собою гіпоглікемічний засіб, який поліпшує толерантність щодо глюкози і знижує як базальний, так і постпрандіальний рівні глюкози в плазмі крові завдяки механізмам, відмінним від механізмів інших протидіабетичних засобів для перорального застосування. Метформін забезпечує зниження глюконеогенезу в печінці, зниження кишкової абсорбції глюкози і поліпшення щодо чутливості до інсуліну шляхом підвищення периферичного поглинання й утилізації глюкози. У разі терапії метформіном секреція інсуліну залишається незмінною, тоді як рівні інсуліну натщесерце й інсуліновий відгук у плазмі крові протягом дня можуть фактично знижуватися. Метформін, також відомий як N,N-диметилміддикарбоїміддіамід, або 1,1-диметилбігуанід, або N,N-диметилдигуанід, або N,N-диметилгуанілгуанідин, представлений хімічною структурою у формулі II.



Формула II

Метформін вперше був розкритий у патенті США 3174901 (1965, Jan Marcel Didier Aron-Samuel).

У EP2498758B1 розкриті двошарові таблетки, що містять перший шар, де перший шар являє собою метформін з уповільненим вивільненням, і другий шар, де другий шар являє собою молекулу дапагліфлозину з негайним вивільненням.

У EP2498759B1 розкритий спосіб одержання складу з негайним вивільненням, який містить комбінацію дапагліфлозину і метформіну.

У WO 2017/098481 розкрита комбінація у вигляді шипучої суміші, яка містить метформін із фіксованим умістом діоксиду вуглецю, що становить щонайменше 90 % суміші, яка вводиться, та інший протидіабетичний засіб.

У нерозглянутому патенті TR2012/02948 розкриті таблетована форма, яка містить комбінацію метформіну гідрохлориду та дапагліфлозину, і серцевина таблетки, покрита розчином для покривання, що містить метформін і дапагліфлозин з уповільненим вивільненням.

Основна перевага складів у формі двошарової таблетки, які містять метформіну гідрохлорид і аморфний дапагліфлозин, порівняно з іншими лікарськими формами полягає у негайному ефекті лікарського засобу, який спостерігається у цільовій групі пацієнтів і триває протягом дня. Завдяки цьому для цільової групи пацієнтів немає потреби у багаторазовому використанні лікарських засобів.

У рівні техніки існують конфігурації таблетки із шарами, які забезпечують варіанти негайного й уповільненого вивільнення. Шари з негайним вивільненням забезпечують негайне збалансування кількості глюкози в крові, тоді як шари з уповільненим вивільненням підтримують баланс рівня цукру в крові протягом тривалого періоду. Однак такі конфігурації мають небажані властивості. Після введення в шарах із негайним і уповільненим вивільненням починається розкладання та розчинення, й активна речовина дифундує у зовнішнє середовище. Однак, якщо шар із негайним вивільненням не дифундує досить швидко, полімери, які вивільнюються й забезпечують контроль вивільнення в шарах з уповільненим вивільненням, створюють дифузійний бар'єр, що оточує таблетку. Цей бар'єр забезпечує попередження дифузії шару з негайним вивільненням, який не вивільнюється досить швидко, і досягнення лікарським засобом своєї необхідної ефективності. У результаті не може бути досягнутий необхідний профіль вивільнення. Таким складам необхідний додатковий час для початку дії. Це є небажаним для пацієнта. Ранній початок процесу лікування безпосередньо впливає на якість життя пацієнта.

Дапагліфлозин за своєю природою є гігроскопічним. Він абсорбує вологу й утворює липкі грудочки, які характеризуються складністю під час обробки та роботи з ними та які зрештою можуть призвести до виникнення проблем з однорідністю вмісту в лікарській формі. Низька розчинність і стабільність дапагліфлозину у вигляді основи порівняно з його сольватами може призводити до низької біологічної доступності лікарського засобу. Також, як відомо, метформін являє собою активну речовину, яка дуже погано піддається пресуванню, а метформін присутній у композиції у великих кількостях. Ця проблема зумовлює певний профіль гомогенності, сипкості та розчинення.

Вибір та забезпечення певного співвідношення допоміжних речовин із відповідним профілем вивільнення для необхідної конфігурації лікарського засобу, яка сприятиме вивільненню з шару з негайним вивільненням із бажаною швидкістю, мають вирішальне значення.

Очевидно, що для усунення вказаних проблем у даній галузі необхідна інновація, яка забезпечить полегшення виробництва однодозових складів для щоденного застосування з відповідним профілем вивільнення, які містять метформін-HCl і аморфний дапагліфлозин.

У даному винаході для вирішення цих вищезгаданих проблем представлена двошарова таблетка, яка містить метформін-HCl і аморфний дапагліфлозин, у якій використовуються два шари, що містять мікрокристалічну целюлозу як наповнювач. Також двошарова таблетка була розроблена шляхом використання стандартних методик, що є простим і економічно ефективним способом.

Рівень техніки й опис даного винаходу

Основною метою даного винаходу є одержання двошарової таблетки, яка містить метформіну гідрохлорид і аморфний дапагліфлозин із високою стабільністю, яка характеризується необхідним рівнем швидкості розчинення, гомогенності, сипкості та здатності до пресування, що забезпечує вирішення вищеописаних проблем активних засобів із рівня техніки та має додаткові переваги щодо них.

Метою даного винаходу є забезпечення поліпшеного складу у формі двошарової таблетки, який містить метформін-HCl і аморфний дапагліфлозин, призначеного для використання в лікуванні діабету типу 2 із використанням придатних допоміжних речовин.

Метою даного винаходу є об'єднання метформіну гідрохлориду й аморфного дапагліфлозину в єдиній лікарській формі зі збереженням стабільності та поліпшенням профілю розчинення.

Використовується велика частка метформіну гідрохлориду, що під час виготовлення композиції може призводити до виникнення суттєвих проблем, які стосуються гомогенності активного засобу в окремих одиницях композиції. Це відображає той факт, що гомогенність відіграє важливу роль у розчиненні лікарського засобу. Використання правильних наповнювачів у першому шарі допомагає

забезпечити гомогенність метформіну-HCl. Тобто наповнювачі відіграють важливу роль у формуванні профілю розчинення.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу фармацевтична композиція у формі двошарової таблетки містить

- a. перший шар, який містить метформіну гідрохлорид,
- b. другий шар, який містить аморфний дапагліфлозін,

де обидва шари містять мікрокристалічну целюлозу як наповнювач і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Було виявлено, що двошарову таблетку з відмінною гомогенністю, доброю сипкістю та поліпшеною розчинністю можна одержати, якщо використовувати мікрокристалічну целюлозу як наповнювач в обох шарах.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу перший шар містить склад з уповільненим вивільненням, і другий шар містить склад із негайним вивільненням.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кількість метформіну гідрохлориду становить від 25,0 % до 50,0 % за вагою в загальній композиції.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кількість аморфного дапагліфлозину становить від 0,05 % до 5,0 % за вагою в загальній композиції.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу щонайменше одна фармацевтично прийнятна допоміжна речовина вибрана з наповнювачів, зв'язувальних речовин, розпушувачів, засобів, що утворюють матрицю, речовин, що сприяють ковзанню/змащувальних речовин або їх сумішей.

Мікрокристалічну целюлозу використовують як наповнювач в обох шарах. Крім того, композиція може містити ще один наповнювач, вибраний із групи, що включає безводну лактозу, лактозу, крохмаль, маніт, дигідрат гідрофосфату кальцію, ангідрат гідрофосфату дикальцію, тригідрат фосфату кальцію, діоксид кремнію, нейтральні пелети, карбонат магнію, оксид магнію, мальтодекстрин, мальтозу або їх суміші.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу використання мікрокристалічної целюлози в обох шарах забезпечує гомогенний розподіл дапагліфлозину, який використовують у композиції у невеликих кількостях. Крім того, композиція містить безводну лактозу як наповнювач. Переважно безводну лактозу використовують у другому шарі. Так забезпечують необхідний профіль розчинення.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу другий шар також містить безводну лактозу як наповнювач.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кількість наповнювачів становить від 15,0 % до 40,0 % за вагою в загальній композиції. Дане співвідношення забезпечує необхідний профіль розчинення й однорідність вмісту, а також добру сипкість.

Придатні зв'язувальні речовини вибрані з групи, яка включає гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, полівінілпіролідон (повідон), безводну лактозу, прежелатинізований крохмаль, карбонат кальцію, двохосновний фосфат кальцію, трьохосновний фосфат кальцію, сульфат кальцію, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу або їх суміші.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу зв'язувальна речовина являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (E5 LV) або карбоксиметилцелюлозу натрію або їх суміші. Зв'язувальні речовини використовують у першому шарі.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кількість зв'язувальних речовин становить від 1,0 % до 15,0 % за вагою в загальній композиції. Переважно кількість зв'язувальних речовин становить від 2,0 % до 8,0 % за вагою в загальній композиції. Це забезпечує необхідний профіль розчинення.

Придатні розпушувачі вибрані з групи, яка включає кроскармелозу натрію, кросповідон, натрію крохмалю гліколят, альгінат натрію, камеді, крохмаль та алюмосилікат магнію або їх суміш.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу несподівано було виявлено, що вагове співвідношення розпушувача й аморфного дапагліфлозину в шарі з негайним вивільненням, що становить 1,0–4,0, переважно 1,2–3,5, забезпечує в композиції у формі двошарової таблетки добрі показники розчинення та розчинності дапагліфлозину і, таким чином, високу біологічну доступність.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу розпушувач являє собою кроскармелозу натрію. Розпушувач використовують у другому шарі.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кількість розпушувачів становить від 0,1 % до 5,0 % за вагою в загальній композиції. Дана кількість розпушувачів забезпечує необхідний профіль розчинення.

Придатні речовини, що сприяють ковзанню/змащувальні речовини вибрані з групи, яка включає колоїдний діоксид кремнію, стеарилфумарат натрію, оксид магнію, крохмаль, колоїдний безводний оксид кремнію, тальк, поліетиленгліколь, стеаринову кислоту, силікат алюмінію, силікат магнію, колоїдний оксид кремнію або їх суміші.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу речовини, що сприяють ковзанню/змащувальні речовини являють собою колоїдний діоксид кремнію або стеарилфумарат натрію або їх суміші.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кількість речовин, що сприяють ковзанню/змащувальних речовин становить від 0,2 % до 10,0 % за вагою в загальній композиції.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу склад з уповільненим вивільненням у першому шарі одержують із використанням засобів, що утворюють матрицю.

Придатні засоби, що утворюють матрицю, вибрані з групи, яка включає гідроксипропілметилцелюлозу, етилцелюлозу, похідні поліметилметакрилату, полоксамер, полівініловий спирт, ксантанову камедь, альгінат натрію, поліметакрилати, поліакриламід, гідроксипропілцелюлозу, полівінілацетат, фталат ацетилцелюлози, етиленвінілацетат, метиламіноетилметакрилат, нейтральні естери метакрилової кислоти, полілактид, співполімер полілактиду та гліколіду, діетиламіноетилметакрилат або їх суміші.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу засіб, що утворює матрицю, являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (K100 MCR/K100M/CN10T), його використовують тільки у першому шарі.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кількість засобів, що утворюють матрицю, становить від 20,0 % до 35,0 % за вагою в загальній композиції.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кількість засобів, що утворюють матрицю, становить від 26,0 % до 30,0 % за вагою в загальній композиції.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу композиція у формі двошарової таблетки покрита щонайменше одним засобом для нанесення покриття у вигляді плівки.

Придатні засоби для нанесення покриття у вигляді плівки вибрані з групи, яка включає поліметакрилати, гідроксипропілметилцелюлозу, моногідрат лактози, тальк, гідроксипропілцелюлозу, полівініловий спирт (PVA), поліетиленгліколь (PEG), гліцерин, співполімери полівінілового спирту та поліетиленгліколю (Kollicoat® IR), дисперсії етилцелюлози (Surelease®), полівінілпіролідон, співполімер полівінілпіролідону і вінілацетату (PVP-VA), оксид заліза жовтий, оксиди заліза, всі типи Opadry®, пігменти, барвники, діоксид титану, забарвлювальний засіб або їх суміші.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу засоби для нанесення покриття у вигляді плівки вибрані з групи, яка включає полівініловий спирт, тальк, діоксид титану, поліетиленгліколь, оксид заліза жовтий.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу кількість засобів для нанесення покриття у вигляді плівки становить від 0,5 % до 5,0 % за вагою в загальній композиції.

У даному винаході композиція у формі двошарової таблетки, яка містить аморфний дапагліфлозин і метформін-НCl, є стабільною. Комбінація не демонструє несумісності, проблем, що полягають у розкладанні, або проблем із виділенням у разі використання певних допоміжних речовин для аморфного дапагліфлозину, метформіну-НCl, таких як мікрокристалічна целюлоза, безводна лактоза, кроскармелоза натрію, карбоксиметилцелюлоза натрію (7 HF), гідроксипропілметилцелюлоза (E5 LV), гідроксипропілметилцелюлоза (K100 MCR/K100M/CN10T), колоїдний діоксид кремнію, стеарилфумарат натрію і засоби для нанесення покриття.

У даному винаході представлені двошарові таблетки, що містять склад з уповільненим вивільненням, де перший шар містить метформін-НCl як активний інгредієнт, мікрокристалічну целюлозу як наповнювач, гідроксипропілметилцелюлозу (E5 LV) і карбоксиметилцелюлозу натрію (7 HF) як зв'язувальну речовину, гідроксипропілметилцелюлозу (K100 MCR/K100M/CN10T) як засіб, що утворює матрицю, стеарилфумарат натрію як речовину, що сприяє ковзанню/змащувальну речовину, а також склад із негайним вивільненням на основі аморфного дапагліфлозину, де другий шар містить аморфний дапагліфлозин як активний засіб, мікрокристалічну целюлозу та безводну лактозу як наповнювач, кроскармелозу натрію як розпушувач, колоїдний діоксид кремнію та стеарилфумарат натрію як речовину, що сприяє ковзанню/змащувальну речовину.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу перший шар містить метформін-НCl як активний інгредієнт, мікрокристалічну целюлозу як наповнювач, гідроксипропілметилцелюлозу (E5 LV) і карбоксиметилцелюлозу натрію як зв'язувальну речовину, гідроксипропілметилцелюлозу (K100 MCR, або K100M, або CN10T) як засіб, що утворює матрицю, стеарилфумарат натрію як речовину, що сприяє ковзанню/змащувальну речовину.

Згідно з варіантом здійснення даного винаходу другий шар містить аморфний дапагліфлозин як активний засіб, мікрокристалічну целюлозу та безводну лактозу як наповнювач, кроскармелозу натрію як розпушувач, колоїдний діоксид кремнію та стеарилфумарат натрію як речовину, що сприяє ковзанню/змащувальну речовину.

Даний винахід описано більш докладно за допомогою наступних прикладів. Приклад не призначений для обмеження обсягу даного винаходу, і його слід розглядати з урахуванням подробиць, описаних вище.

Приклад 1.

Активний інгредієнт і допоміжна речовина	Інгредієнти в одному шарі (%) (за вагою)
Шар з уповільненим вивільненням (перший шар)	
Метформін-НСІ	25,0–50,0
Карбоксиметилцелюлоза натрію (7 HF)	1,0–10,0
Гідроксипропілметилцелюлоза (E5 LV)	0,1–5,0
Гідроксипропілметилцелюлоза (K100 MCR/K100M/CN10T) як засіб, що утворює матрицю	15,0–35,0
Мікрокристалічна целюлоза	3,0–15,0
Стеарилфумарат натрію	0,1–3,0
Чиста вода	Скільки потрібно
Шар з уповільненим вивільненням, загалом	75,0–85,0
Шар із негайним вивільненням (другий шар)	
Аморфний дапагліфлозин	0,05–5,0
Мікрокристалічна целюлоза	10,0–25,0
Безводна лактоза	1,0–10,0
Кроскармелоза натрію	0,1–5,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,1–5,0
Стеарилфумарат натрію	0,1–3,0
Шар із негайним вивільненням, загалом	10,0–25,0
Розчин для нанесення покриття у вигляді плівки	
Покриття у вигляді плівки	0,5–5,0
Вага двошарової таблетки (загальна)	100

Приклад 2.

Активний інгредієнт і допоміжна речовина	Інгредієнти в одному шарі (%) (за вагою)
Шар з уповільненим вивільненням (перший шар)	
Метформін-НСІ	37,6
Карбоксиметилцелюлоза натрію (7 HF)	3,8
Гідроксипропілметилцелюлоза (E5 LV)	0,8
Гідроксипропілметилцелюлоза (K100 MCR/K100M/CN10T) як засіб, що утворює матрицю	28,4
Мікрокристалічна целюлоза	8,0
Стеарилфумарат натрію	0,4
Чиста вода	Скільки потрібно
Шар з уповільненим вивільненням, загалом	75,0–85,0
Шар із негайним вивільненням (другий шар)	
Аморфний дапагліфлозин	0,4
Мікрокристалічна целюлоза	15,1
Безводна лактоза	3,6
Кроскармелоза натрію	1,1
Колоїдний діоксид кремнію	0,4
Стеарилфумарат натрію	0,5
Шар із негайним вивільненням, загалом	10,0–25,0
Розчин для нанесення покриття у вигляді плівки	
Покриття у вигляді плівки	0,5–5,0
Вага двошарової таблетки (загальна)	100

Вищевказану фармацевтичну двошарову таблетку в прикладі 1 або 2 одержували в наступний спосіб.

Перший шар (шар з уповільненим вивільненням):

- просіювання метформіну і подрібнення,
- змішування метформіну, карбоксиметилцелюлози натрію (7 HF), гідроксипропілметилцелюлози (E5 LV) у грануляторі та одержання сухої суміші,
- гранулювання сухої суміші з чистою водою і потім одержання вологих гранул,
- висушування вологих гранул у сушарці з псевдозрідженим шаром, а потім просіювання,
- змішування гранул і гідроксипропілметилцелюлози (K100 MCR/K100M/CN10T),
- додавання мікрокристалічної целюлози, а потім змішування,
- додавання стеарилфумарату натрію, а потім змішування.

Другий шар (шар із негайним вивільненням):

- h) змішування аморфного дапагліфлозину і колоїдного діоксиду кремнію,
- i) додавання безводної лактози, кроскармелози натрію і змішування, а потім просіювання,
- j) додавання половини мікрокристалічної целюлози і змішування, потім додавання решти мікрокристалічної целюлози та потім змішування, а потім просіювання,
- k) додавання стеарилфумарату натрію і змішування.

Пресування таблеток: перший шар і другий шар пресують з утворенням двошарової таблетки.

Нанесення покриття у вигляді плівки: Opadry II 85F230167 ORANGE (%20 a/a).

Із використанням даного винаходу несподівано одержують склад у формі двошарової таблетки на основі метформіну-НСІ й аморфного дапагліфлозину з необхідним профілем вивільнення. Шари з негайним вивільненням і уповільненим вивільненням у двошаровій таблетці були використані за таких співвідношень, які забезпечили можливість одержання складу з придатними і необхідними властивостями, який забезпечує до 24 годин вивільнення. Початок лікування досягається за необхідного рівня, що залежить від швидкості розчинення шару з негайним вивільненням.