



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75569

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/427

A61P 5/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТІАДІАЗОЛІДИНДІОНУ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2001053674

(22) 29.11.1999

(24) 15.05.2006

(86) PCT/DK99/00663, 29.11.1999

(31) PA 1998 01580

(32) 01.12.1998

(33) DK

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Вейбел Хелле, DK, Йорт Тіре Боруп, DK

(73) ДР. РЕДДІЗ РЕСЕРЧ ФАУНДЕЙШН, ІН, ДР.
РЕДДІЗ ЛАБОРАТОРІЗ, ІНК., US

(56) WO 97/41097 16.11.97

WO 96/18386 20.06.96

WO 95/06461 09.03.95

(57) 1. Фармацевтична композиція, яка включає 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон або його фармацевтично прийнятну сіль і лактозу, мікрокристалічну целюлозу і стеарат магнію та/або тальк.

2. Композиція за п. 1, в формі таблетки, порошку або капсули.

3. Композиція за п. 1, що містить принаймні одну звичайну домішку, вибраний з підсолоджувачів,

ароматизаторів, барвників та змащувальних речовин.

4. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, що включає, % мас:

5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]

тіадіазолідин-2,4-діон,

калієва сіль

9

мікрокристалічна це-

люлоза

20

лактоза

66

стеарат магнію

0,5

тальк

4,5.

5. Спосіб одержання композиції за п. 1 або 2, який включає стадію утворення суміші 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону або його фармацевтично прийнятної солі і лактози, мікрокристалічної целюлози, стеарату магнію та/або тальку.

6. Спосіб одержання композиції за п. 1, який відрізняється тим, що включає стадії: утворення суміші за п. 1, та безпосереднє пресування суміші.

Об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, відповідно до формули винаходу, що містить як активний інгредієнт 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон, і спосіб її одержання.

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]-тіадіазолідин-2,4-діон та його фармацевтично прийнятні солі були визнані придатними для використання при лікуванні діабетів типу 2 як сенсibilізатор інсуліну, як описано у публікації PCT WO 97/41097. У зазначеному джерелі описано, що сполуки загальної формули, які охоплюють 5-[[4-[3-метил-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]феніл-метил]-тіадіазолідин-2,4-діон та його фармацевтично прийнятні солі, можуть бути використані для одержання фармацевтичних композицій, з викорис-

танням стандартних методик їх одержання. Описано, що зазначені композиції включають, зокрема, лактозу, кукурудзяний крохмаль, карбоксиметилцелюлозу та стеарат магнію або фосфат кальцію, лактозу, кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон і стеарат магнію.

У композиціях відповідно до винаходу, карбоксиметилцелюлоза і кукурудзяний крохмаль замінені мікрокристалічною целюлозою, завдяки чому досягається поліпшена стабільність.

Активний інгредієнт використовується у вигляді основи або як фармацевтично прийнятна сіль, краще калієва сіль.

Для виготовлення медикаментів на основі 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону були запропоновані різні розчини.

Метою даного винаходу є створення нової

(13) C2

(11) 75569

(19) UA

композиції, призначеної для одержання 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону з поліпшеною стабільністю, зокрема, його твердих дозованих лікарських форм.

Було знайдено фактично, що 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон та його фармацевтично прийнятні солі можуть розкладатись у присутності води та у контакті з нею. Крім того, було виявлено, що розклад може відбуватись у присутності кисню.

Отже, у першому аспекті об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, призначена для виготовлення дозованих лікарських форм, зокрема, твердих дозованих лікарських форм, що містить як активний інгредієнт ефективну кількість 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей.

Даний винахід оснований на несподіваному відкритті того факту, що стабільність 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей може бути істотно поліпшена у препаратах, які містять 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон або його фармацевтично прийнятні солі та антиоксидант, якщо продукт складається з ексципієнтів, які не містять води.

Фармацевтично прийнятні солі, які утворюють частину даного винаходу, включають солі, такі як солі лужних металів, наприклад, солі Li, Na та K, солі лужноземельних металів, наприклад, солі Ca та Mg, солі органічних основ, таких як лізин, аргінін, гуанідин, діетаноламін, холін і т.п., солі амонію чи заміщеного амонію, солі алюмінію. Солі можуть включати у відповідних випадках кислотно-адитивні солі, такі як сульфати, нітрати, фосфати, перхлорати, борати, солі галоїдводневих кислот, ацетати, тартрати, малеати, цитрати, сукцинати, пальмоати, метансульфонати, бензоати, саліцилати, гідроксинафтоати, бензолсульфонати, аскорбати, гліцерофосфати, кетоглутарати і т.п.

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон разом із звичайним ад'ювантом, антиоксидантом, носієм чи розріджувачем і, якщо треба, його фармацевтично прийнятною сіллю приєднання кислоти, може бути виготовлений у формі фармацевтичних композицій та їх дозованих лікарських форм і у такій формі може бути використаний як тверда речовина, така як таблетки чи наповнені капсули, або порошки для орального прийому, які містять його і мають бути розведені безпосередньо перед використанням, усі призначені для орального застосування, у формі супозиторіїв для ректального введення, або як пеларії для вагінального застосування, або у формі стерильних порошоків для ін'єкцій для парентерального, трансдермального, назального, легеневого та очного застосування.

У межах даного опису та формули винаходу порошки означають будь-яку суміш компонентів,

гранульованих чи ні, призначену для внесення до розчину та/або суспензії у воді, або для безпосереднього прийому чи для прийому будь-яким іншим придатним способом, наприклад, у суміші з харчовим продуктом.

Згідно з конкретним варіантом втілення даного винаходу, виготовлення таблеток здійснюють прямим пресуванням.

Згідно з іншим конкретним варіантом втілення, ця композиція також містить фармацевтично прийнятні ексципієнти.

Згідно з конкретним варіантом втілення винаходу, згаданий вище антиоксидант обирають поміж α -токоферолу, γ -токоферолу, δ -токоферолу, екстрактів природного походження з високим вмістом токоферолу, L-аскорбінової кислоти та її натрієвої чи кальцієвої солей, аскорбілпальмітату, пропілгалату (PG), октилгалату, додецилгалату, бутильованого гідроксіанізолу (BHA) та бутильованого гідроксітолуолу (BHT).

Згідно з найкращим на даний час варіантом втілення, антиоксидантом є α -токоферол.

Згідно з іншим конкретним варіантом втілення винаходу, розріджувач є лактозою та/або мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, тальком.

Однак можуть бути використані будь-які інші фармацевтично прийнятні розріджувачі, якщо такі розріджувачі мають низький вміст води.

Кількість розріджувачів може бути легко визначена фахівцем у цій галузі і, безперечно, залежить від потрібної кінцевої фармацевтичної форми.

Загалом кажучи, композиція за даним винаходом, призначена для виготовлення таблеток, може містити, у вагових частинах на 100 частин 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей:

від 100 до 400000 вагових частин безводної лактози,

від 1 до 100 вагових частин антиоксиданту,

від 50 до 500 вагових частин прежелатинованого крохмалю,

від 1000 до 10000 вагових частин мікрокристалічної целюлози,

від 10 до 500 вагових частин кросповідону,

від 10 до 500 вагових частин діоксиду силіцію,

від 10 до 500 вагових частин гідрогенованої рослинної олії,

від 10 до 500 вагових частин стеарату магнію,

від 10 до 500 вагових частин гідроксипропілметилцелюлози,

від 10 до 500 вагових частин гідроксипропілцелюлози,

від 1000 до 10000 вагових частин маніту,

від 10 до 500 вагових частин стеаринової кислоти,

від 10 до 500 вагових частин діоксиду титану.

Згідно з кращим варіантом втілення винаходу, вміст води у ексципієнтах є дуже низьким. Більш конкретно, вміст води у ексципієнтах є дуже низьким з метою зведення до мінімуму вмісту води у фармацевтичній композиції. Лактоза використовується у безводній формі.

Більш того, усі ексципієнти можуть використуватись у сухій формі.

Згідно з другим аспектом винаходу, об'єктом даного винаходу є фармацевтичний препарат у формі таблеток чи порошку, який відрізняється тим, що він містить композицію, яку було визначено вище, у поєднанні, якщо треба, з принаймні одною звичайною домішкою, обраною з підсолоджувачів, смакових агентів, барвників та змашувальних речовин.

Вибір цих домішок та їх кількість можуть бути легко визначені фахівцем у цій галузі техніки.

Іншим способом виробництва фармацевтичних композицій за винаходом є змішування 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону, одного чи кількох антиоксидантів та інших фармацевтичних ексципієнтів з наступною грануляцією розправу у змішувачі з високим зусиллям зсуву. Можуть бути використані гідрогенована рослинна олія, воски чи інші зв'язуючі з низькою температурою плавлення. Гранули можуть бути використані для заповнення капсул, спресовані у таблетки чи використані у інших фармацевтичних дозованих формах.

Ще краще, якщо виробничий процес, що використовується, є прямим пресуванням таблеток, у якому змішують 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон, один чи кілька антиоксидантів та інші ексципієнти, придатні для прямого пресування, з наступним таблетуванням.

Ще одним кращим варіантом виробничого процесу є грануляція мокрим способом, у якій гранули одержують перемішуванням у вологому стані 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону з одним чи кількома антиоксидантами та іншими ексципієнтами.

Передбачається, що час контакту з водою має бути дуже коротким.

Найкращий варіант процесу включає пряме пресування, причому 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон утримують в умовах низького тиску водяної пари.

Підсолоджувач може бути природнім цукром, таким як сорбіт, чи синтетичним продуктом, таким як сахарин чи аспартам.

Якщо обраний антиоксидант є аскорбілпальмітатом, пропілгалатом, які мають вигляд порошку, то він краще може бути змішаним з придатним ексципієнтом, таким як α -токоферолсукцинат, лактоза чи мікрокристалічна целюлоза.

Даний винахід буде далі проілюстрований такими необмежувальними прикладами.

У Прикладі 1 таблетки готують за такою методикою:

Активний інгредієнт змішують з мікрокристалічною целюлозою у барабанному змішувачі протягом 10 хвилин. Додають лактозу і перемішують ще протягом двох хвилин. Додають змашувальні речовини і перемішують ще протягом двох хвилин.

Приклад 1

25 мг 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-

хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону, калієвої солі, Таблетки 807227

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон, калієва сіль, 003/97 9%
Мікрокристалічна целюлоза 20%
Лактоза 66%
Стеарат магнію 0,5%
Тальк 4,5%

Приклад 2

50 мг 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону, калієвої солі. Таблетки 807237

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон, калієва сіль, 003/97 18%
Мікрокристалічна целюлоза 20%
Маніт 57%
Стеарат магнію 0,5%
Тальк 4,5%

Приклад 3

50.мг 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону, калієвої солі, Таблетки 731725

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон, калієва сіль 18%
Лактоза 81,5%
Стеарат магнію 0,5%

Приклад 4

0.25 мг 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону, калієвої солі, Таблетки 728625

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон, калієва сіль 0,09%
Маніт 98%
Стеарат магнію 2%

Приклад 5

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон, калієва сіль 0,09%
Гідрогенована рослинна олія 6,25%
Тальк 5%

α -Токоферол 50% від 5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діону, калієвої солі

Лактоза DCL21/Маніт до 200г

Гранулят готують у змішувачі Baker Perkins 1L з високим зусиллям зсуву з використанням водяної бані при 70°C. Здійснюють перемішування при 3000об/хв., рубку при 6000об/хв. та грануляцію при приблизно 70°C. Гарячий гранулят просіюють крізь сито 1,25мм, а холодний гранулят - крізь сито 1000мм. Додавали агент проковзування за допо-

могою картки протягом 2хв. Виготовляли таблетки з використанням таблетувальної машини Diaf зі штампом 9мм.

Для захисту від світла та поліпшення зовнішнього вигляду таблеток їх покривають плівкою.

Таблетки покривають з використанням такої плівкотвірної композиції, причому було обрано витрату покривного матеріалу у 5мг/см² як задовільну з точки зору забезпечення стабільності таблеток:

Метилгідроксипропілцелюлоза (Євр.Фарм.)	~4,34мг/таблетку
Діоксид титану (Євр.Фарм.)	~1,73
Очищена вода (Євр.Фарм.)	потрібна кількість

Тальк (Євр.Фарм.) (Додавався наприкінці процесу плівкоутворення як полірувальний агент (0,5%мас./мас., від серцевини таблетки)). Адсорбована кількість не визначалась.

Приклад 6

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон,	
калієва сіль	0,09%
Повідон	7,5%
Гідроксипропілметилцелюлоза	1,5%
Кроскармелоза, натрієва сіль	1,56%
Тальк	1,1%
Стеарат магнію	0,5%
Лактоза 300меш (біла 50мкм)	до 200г
Гранулят виготовляють у змішувачі Baker	

Perkins 1L з інтенсивним перемішуванням. Сухе змішування проводять при 500об/хв., рубку при 1500об/хв. і грануляцію при 1000об/хв. та 2000об/хв. Вологий гранулят просівають крізь сито 1,25мм, а сухий гранулят - крізь сито 1000мкм. Додавали агент проковзування за допомогою картки протягом 2хв. Виготовляли таблетки з використанням таблетувальної машини Diaf зі штампом 9мм.

Приклад 7

Композиція: порошок для орального введення, 1мг/мл, 100мл.

5-[[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон, калієва сіль	0,1096г
Маніт	2,5г
Гідроксипропіл-В-циклодекстрин	10г

Приклад 8

Композиція: порошок для орального введення, 10мг/мл, 100мл

5-[[4-[3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл]метокси]-фенілметил]тіадіазолідин-2,4-діон,	
калієва сіль	1,096г
Маніт	2,5г
Гідроксипропіл-β-циклодекстрин	10г
Карбонат натрію, безводний, Na ₂ CO ₃	15мг

Перед вживанням треба розвести 92мл води.