(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 032126 (13) B1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
**2019.04.30**

(21) Номер заявки
**201691322**

(22) Дата подачи заявки
**2014.12.23**

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
*A61K 31/00* (2006.01)

## (54) ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ МЕТФОРМИН И ВИЛДАГЛИПТИН, И СПОСОБЫ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **201300444; 201400275**
(32) **2013.12.23; 2014.07.31**
(33) **SI**
(43) **2016.10.31**
(86) **PCT/EP2014/079199**
(87) **WO 2015/097234 2015.07.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КРКА, Д.Д. НОВО МЕСТО (SI)**

(72) Изобретатель:
**Кораса Клемен, Кукец Симон, Врецер Франц, Худоворник Грега, Шкрабаня Вида (SI)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Котов И.О., Буре Н.Н. (RU)**

(56) WO-A2-2007041053
WO-A2-2011012322
BOWEN P.: "Particle Size Distribution Measurement from Millimeters to Nanometers and from Rods to Platelets", JOURNAL OF DISPERSION SCIENCE AND TECHNOLOGY, TAYLOR AND FRANCIS GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 5, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 631-662, XP009102859, ISSN: 0193-2691, DOI: 10.1081/DIS-120015368, the whole document, figures 9, 24, 27; tables 4, 6

(57) Изобретение относится к стабильной твердой фармацевтической композиции, содержащей активное вещество метформин или его фармацевтически приемлемую соль в форме гранул в комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы IV (DPP-IV), который представляет собой вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в форме частиц лекарственного средства или в форме гранул, который может быть получен простым, надежным, прямым, экономически выгодным способом влажного гранулирования с использованием стандартных фармацевтических эксципиентов, при этом метформин или его фармацевтически приемлемая соль в форме гранул содержит и связывающее вещество, и разбавитель. В соответствии со способом влажного гранулирования по изобретению получают гранулят метформина, содержащего и связывающее вещество, и разбавитель посредством влажного гранулирования, к которому примешивают вилдаглиптин в виде частиц лекарственного средства или в гранулированной форме и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты. Полученную смесь затем прессуют с формированием таблеток.

032126 B1

032126 B1

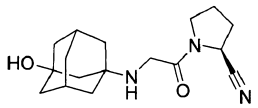
## Область изобретения

Изобретение принадлежит к области фармацевтических технологий и относится к фармацевтической композиции терапевтических средств, представляющих собой ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV) и бигуанидных терапевтических средств, в частности к их комбинации, содержащейся в противодиабетическом препарате фиксированной комбинации. Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей активное вещество вилдаглиптин или фармацевтически приемлемую соль вилдаглиптина в форме частиц лекарственного средства или в форме гранул в комбинации с метформином или фармацевтически приемлемой солью метформина в форме гранул, где метформин или его фармацевтически приемлемая соль в форме гранул получен посредством влажного гранулирования и где метформин или его фармацевтически приемлемая соль в форме гранул содержит и связывающее вещество, и разбавитель. Кроме того, в изобретении раскрыт способ получения указанной фармацевтической композиции.

## Предшествующий уровень техники

Ингибиторы DPP-IV повышают уровни активных инкретиновых гормонов, которые усиливают секрецию инсулина и уменьшают секрецию глюкагона, за счет чего снижают уровни глюкозы в крови. Они были разработаны для лечения или улучшения гликемического контроля пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Клинические данные доступны для нескольких селективных ингибиторов DPP-4. Эти средства включают алоглиптин, анаглиптин, дутоглиптин, гемиглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин. Среди ингибиторов DPP-IV вилдаглиптин и ситаглиптин наиболее тщательно исследованы в клинических испытаниях.

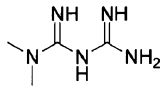
Вилдаглиптин представляет собой активное фармацевтическое вещество, известное как (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин, имеющее структуру формулы (I), раскрытую в EP 1137635




(I)

Установлено, что это вещество (коммерчески доступно под названием Galvus®) эффективно в качестве монотерапии и в комбинации с другими гипогликемическими средствами, такими как метформин (класс бигуанидов), тиазолидиндионы, сульфонилмочевины и инсулин.

Метформин структуры формулы (II) является одним из терапевтических средств, рекомендуемых в качестве противодиабетических лекарственных средств первой линии большинству пациентов с сахарным диабетом 2-го типа




(II)

Используемый в настоящем документе термин "метформин" относится к фармацевтически активному ингредиенту, известному под названием N,N-диметилимидодикарбонимид диамид, а также к его фармацевтически приемлемым солям. Метформин чаще всего вводят в форме его соли гидрохлорида.

Если контроль глюкозы у пациентов с диабетом продолжает оставаться недостаточным после применения максимально эффективной и/или переносимой дозы метформина, рекомендуют ступенчатое добавление других гипогликемических средств. Все больше данных свидетельствует о том, что комбинированная терапия ингибиторами DPP-IV и метформином обеспечивает более эффективный и безопасный гликемический контроль за счет комплементарного механизма действия на развитые нарушений метаболического контроля у пациентов с диабетом.

Большая часть данных, относящихся к ингибиторам DPP-IV в качестве дополнительной терапии к метформину, основанных на клинических исследованиях, известна для вилдаглиптина и ситаглиптина.

Комбинированный препарат вилдаглиптина и гидрохлорида метформина коммерчески доступен под маркой Eucreas® (лекарственные формы 50 мг/850 мг и 50 мг/1000 мг вилдаглиптина и гидрохлорида метформина). Фармацевтические препараты комбинированных соответствующих активных ингредиентов и способ их получения описаны в EP 1948149. Обладатель патента анализировал методы влажного водного гранулирования, гранулирования в растворителе и гранулирования из расплава с целью должного объединения высокой дозы метформина, плохо поддающегося уплотнению, с чувствительным к влаге вилдаглиптином. Таблетки, полученные с помощью влажного водного гранулирования, характеризовались недостаточными физико-химическими параметрами и, следовательно, были неприемлемы, тогда как гранулирование в растворителе в связи со значительными проблемами (узкий целевой диапазон значений потери в массе при высушивании (LOD) и комкование гранулированного метформина со временем) делало гранулы абсолютно неподходящими для таблетирования. Столкновение с другими проблемами,

выявленными на предшествующем уровне техники, связанными с аспектами обработки и применимости влажного и/или сухого гранулирования в случае термочувствительных и/или влагочувствительных лекарственных препаратов, слабыми свойствами когезии и уплотняемости комбинированных активных ингредиентов, применяемых в описанном препарате, высоким содержанием лекарственного средства, сниженной прессуемостью добавляемых фармацевтических эксципиентов, таких как микрокристаллическая целлюлоза, привело специалистов в данной области техники к отказу от применения данных вариантов изготовления препаратов в качестве правильного и эффективного выбора.

В ходе процедуры по возражениям обладатель патента EP 1948149 пришел к выводу, что гранулирование из расплава является единственным методом изготовления препарата, в результате которого получают приемлемые таблетки с высоким содержанием гидрохлорида метформина и вилдаглиптина (Заявление J. Lakshman и J. Kowalski от 4 июня 2013 г.).

Однако метод гранулирования из расплава, т.е. экструзии горячего расплава (ЭГР), имеет ряд недостатков. Во-первых, он представляет собой новый нетрадиционный метод обработки, который неосуществим с использованием традиционного производственного оборудования, поэтому для его выполнения необходимо приобретение нового дорогостоящего оборудования. Кроме того, разработка и оптимизация способа ЭГР затруднительны и сложны, требуют обширных знаний и, следовательно, затрат времени и денег на обучение и подготовку персонала. Этот метод, по существу, неприменим для масштабирования производства, которое обычно требуется на раннем этапе разработки, следовательно, в процессе разработки и оптимизации способа используются большие количества обычно дорогостоящих активных ингредиентов. Другой момент, который следует учитывать, заключается в том, что данный способ осуществляют при повышенных температурах, что делает способ непригодным для получения лекарственных препаратов, содержащих термочувствительные активные ингредиенты и эксципиенты. Высокие температуры способа также приводят в результате к потреблению большого количества энергии. Один из путей преодоления этого недостатка состоит в применении полимеров фармацевтической степени чистоты с низкой температурой плавления/размягчения, однако, включение таких полимеров в препарат может привести к физической нестабильности (например, к разделению фаз) в процессе обращения с агломератами или с готовым препаратом или их хранения. Температуры способа часто снижают посредством добавления в обрабатываемую смесь пластификатора, но тип и количество пластификатора могут повлиять на растворение и стабильность препарата. Помимо термостойкости, материалам для ЭГР необходимы оптимальные термопластические свойства, следовательно, число подходящих материалов ограничено. Следующий недостаток этого способа состоит в трудности очистки многокомпонентного оборудования, которое приходится разбирать перед очисткой. Удаление остатков материала после производства с большим усилием сдвига и повышенными температурами требует больших затрат времени и энергии.

Таким образом, остается необходимость в стабильной и промышленно применимой фармацевтической композиции, содержащей вилдаглиптин и метформин, способ получения которой является простым, надежным, прямым, экономически выгодным и может проводиться с использованием стандартных способов получения и сырья.

Неожиданно обнаружено, что стабильные композиции, содержащие вилдаглиптин и гидрохлорид метформина, могут быть получены фармацевтическим способом влажного гранулирования с использованием стандартных фармацевтических эксципиентов.

**Краткое изложение сущности изобретения**

Изобретение относится к стабильной фармацевтической композиции, содержащей активное вещество метформин или его фармацевтически приемлемую соль в форме гранул в комбинации с вилдаглиптином или его фармацевтически приемлемой солью в форме частиц лекарственного средства или в форме гранул, которая получена простым, надежным, прямым, экономически выгодным способом влажного гранулирования с использованием стандартных фармацевтически приемлемых эксципиентов, где метформин или его фармацевтически приемлемая соль в форме гранул содержит и связывающее вещество, и разбавитель. В соответствии со способом влажного гранулирования по настоящему изобретению получают гранулят метформина, содержащего и связывающее вещество, и разбавитель, к которому примешивают полученный вилдаглиптин в виде частиц лекарственного средства или в гранулированной форме и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, и затем полученную смесь прессуют с формированием таблеток. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает свободнотекучую, физически и химически стабильную композицию, которая легко прессуется в фиксированную форму для пероральной дозировки, предпочтительно в таблетку. Кроме того, прессованные таблетки обладают низкой истираемостью, хорошей уплотняемостью, приемлемой степенью твердости, а также приемлемым профилем растворения и надлежащим временем распадаемости. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает использование минимального количества эксципиентов при производстве таблеток, что несмотря на высокое содержание лекарственного средства приводит к приемлемому размеру готовых таблеток. Улучшение свойств прессуемости и уплотняемости обеспечивается правильным выбором и/или количеством и/или отношением связующего вещества и разбавителя в грануляте метформина и готовой композиции.

**Подробное описание изобретения**

Цель изобретения состоит в разработке новой стабильной и промышленно применимой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор DPP-IV, представляющий собой вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в форме частиц лекарственного средства или в форме гранул, и метформин или его фармацевтически приемлемую соль в форме гранул, содержащий и связывающее вещество, и разбавитель, способ получения которой является простым, прямым и может проводиться с применением стандартных способов получения и сырья.

Неожиданно обнаружено, что стабильные композиции, содержащие ингибитор DPP-IV, представляющий собой вилдаглиптин, и метформин, могут быть получены посредством применения фармацевтического способа влажного гранулирования и стандартных фармацевтических эксципиентов. Более конкретно, настоящее изобретение относится к стабильной фармацевтической композиции, содержащей вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрохлорид метформина или его фармацевтически приемлемую соль и стандартные фармацевтические эксципиенты.

В контексте настоящего изобретения термин "соль вилдаглиптина" может иметь, в частности, значение фармацевтически приемлемой соли вилдаглиптина. Термин "фармацевтически приемлемая соль" в контексте настоящего документа относится, в частности, к тем солям, которые в пределах объема здравого медицинского суждения подходят для применения при контакте с тканями людей или животных, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергическую реакцию или другую проблему или осложнение, соизмеримы с рациональным отношением пользы к риску. Фармацевтически приемлемая соль вилдаглиптина может представлять собой, в частности, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гемисульфат, сульфат, лактат, карбонат, 4-ацетамидобензоат, ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циннамат, цитрат, цикламат, циклопентанпропионат, деканоат, 2,2-дихлорацетат, диглюконат, додецилсульфат, этан-1,2-дисульфонат, этансульфонат, формиат, фумарат, галактарат, гентизат, глюкогептаноат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глицерофосфат, гликолят, гептаноат, гексаноат, гиппурат, 2-гидроксиэтансульфонат, изобутират, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, никотинат, нитрат, октаноат, олеат, оротат, оксалат, 2-оксоглутарат, пальмитат, памоат, пектинат, 3-фенилпропионат, фосфат, L-пироглутамат, пивалат, пропионат, салицилат, себацат, гидросебацат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, гидротартрат, тозилат или ундеканоат.

Ингибиторы DPP-IV, такие как вилдаглиптин, чувствительны к влаге и, следовательно, подвержены проблемам стабильности препарата. Чтобы преодолеть эту проблему, заявитель разработал такой препарат и такой способ, что готовая лекарственная форма показывает улучшенную долгосрочную стабильность.

Целью изобретения является разработка способа получения, который систематически обеспечивает получение препарата, содержащего ингибитор DPP-IV, а именно вилдаглиптин или его соль, и метформин или его соль в форме свободнотекучей стабильной композиции, которая легко прессуется в таблетку. Кроме того, прессованные таблетки обладают низкой истираемостью, хорошей уплотняемостью, приемлемой степенью твердости, а также приемлемым профилем растворения и надлежащим временем распадаемости.

Дополнительной целью изобретения является разработка таблетки с высоким содержанием лекарственного средства в стандартной лекарственной форме, обладающей такими характеристиками, что она легко поддается дальнейшему покрытию пленочной оболочкой. Пленочная оболочка по изобретению может необязательно обладать свойствами низкой влагопроницаемости, чтобы получить лекарственную форму с высокой стабильностью активных ингредиентов в таблетке.

Кроме того, изобретение относится к надлежащей упаковке готовой лекарственной формы, выбранной таким образом, чтобы влага и воздействия окружающей среды были сведены к минимуму.

В настоящем изобретении метформин или его фармацевтически приемлемую соль формируют в гранулированный препарат, обладающий требуемыми механическими свойствами, такими как текучесть, прессуемость и уплотняемость, с помощью влажного гранулирования (например, гранулирования в псевдоожиженном слое), и вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль смешивают с гранулами метформина или его фармацевтически приемлемой соли после окончания гранулирования метформина, причем метформин или его фармацевтически приемлемая соль в форме гранул содержит и связывающее вещество, и разбавитель. Вилдаглиптин можно добавлять к метформину в форме частиц лекарственного средства или в форме гранулята. Вследствие проблем стабильности гранулирование вилдаглиптина можно предпочтительно проводить в отсутствие растворителя или в присутствии неводного растворителя.

В одном аспекте авторами настоящего изобретения предложена твердая фармацевтическая композиция, содержащая метформин в форме гранул и вилдаглиптин в форме частиц лекарственного средства или в форме гранул и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, где метформин в форме гранул получен посредством влажного гранулирования и где метформин в форме гранул содержит и связывающее вещество, и разбавитель. Термин "метформин в форме гранул" охватывает метформин или его фармацевтически приемлемую соль в форме гранул. Термин "вилдаглиптин в форме частиц

лекарственного средства или в форме гранул" охватывает вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в форме частиц лекарственного средства или в форме гранул.

Кроме того, твердый лекарственный препарат по данному изобретению может по необходимости содержать различные ингредиенты, такие как фармацевтически приемлемые смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, связывающие вещества, эмульгаторы, разбавители, разрыхлители, модификаторы pH, усилители растворимости, буферные агенты, антиоксиданты, красящие вещества, средства, улучшающие вкус и запах.

Предпочтительное воплощение препарата по изобретению может содержать вилдаглиптин, гидрохлорид метформина, одно или более связывающее вещество, один или более разбавитель, смазывающее вещество и необязательно разрыхлитель и одно или более вещество, способствующее скольжению. Связывающие вещества присутствуют в готовой композиции в суммарном количестве от 0,5 до 30 мас.% относительно массы композиции, предпочтительно в диапазоне от 1 до 20 мас.%. Термины "препарат", "готовая композиция" и "фармацевтическая композиция" в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо. Твердая фармацевтическая композиция может содержать суммарное количество связывающего (-их) вещества (веществ) в диапазоне от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно в диапазоне от 1 до 20 мас.% относительно массы твердой фармацевтической композиции, предпочтительно относительно массы твердой фармацевтической композиции без массы необязательного (-ых) покрытия (-й).

Разбавители могут быть выбраны из крахмала и его производных (например, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала), целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, совместно обработанной микрокристаллической целлюлозы, такой как силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза, углеводов или их производных, таких как маннит, ксилит, сорбит, лактоза, декстроза, декстраны, декстрин, сахароза, солей металлов фосфорной кислоты (например, гидрофосфата кальция в безводной или гидратированной форме) или других разбавителей и их комбинаций, конкретно не указанных в настоящем документе. Предпочтительными разбавителями являются маннит, лактоза, сорбит и микрокристаллическая целлюлоза. Особенно предпочтительными разбавителями являются микрокристаллическая целлюлоза и/или маннит, которые обеспечивают более высокую твердость таблетки и надлежащую стабильность готового препарата. Наиболее предпочтительным является использование микрокристаллической целлюлозы и/или маннита сортов, обладающих высокой уплотняемостью и прессуемостью, т.е. сортов Ceolus™ KG или UF для микрокристаллической целлюлозы и сорта Parteck® M200 или M100 для маннита. Эти сорта обеспечивают требуемую твердость и истираемость таблеток с высоким содержанием лекарственного средства. Предпочтительное количество разбавителя или смеси разбавителей, где разбавитель предпочтительно представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и/или маннит, в изобретении, в частности в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет от 0,5 до 25 мас.% относительно массы композиции. Особенно предпочтительный диапазон составляет от 1 до 15 мас.%. С микрокристаллической целлюлозой и/или маннитом в композиции по изобретению можно смешивать дополнительные разбавители. В таком случае предпочтительное суммарное количество всех разбавителей в настоящем изобретении, в частности в фармацевтической композиции, согласно настоящему изобретению составляет от 1 до 30 мас.% и наиболее предпочтительно от 1 до 20 мас.%.

Заявителем обнаружено, что достичь оптимальной обрабатываемости готовой лекарственной формы и достаточной стабильности можно при включении в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и связывающего вещества, и разбавителя. Присутствие этих двух фармацевтических эксципиентов дает возможность равномерного проведения гранулирования, придает надлежащие свойства текучести и позволяет получить прессовочную смесь с повышенной прессуемостью и уплотняемостью. Прессуемость и уплотняемость препарата, содержащего и связывающее вещество, и разбавитель, улучшается по сравнению с препаратом, содержащим только связывающее вещество. Кроме того, заявителем обнаружено, что вышеупомянутые преимущества достигаются, в частности, в случае присутствия разбавителя и связывающего вещества в соответствующем массовом соотношении. Согласно изобретению соотношение общих масс между разбавителем и связывающим веществом в композиции составляет от 2,5:1 до 1:5, предпочтительно от 2:1 до 1:4, даже более предпочтительно от 1,5:1 до 1:3. Предпочтительными разбавителями согласно настоящему изобретению являются маннит, лактоза, сорбит и микрокристаллическая целлюлоза и их комбинации. Особенно предпочтительными разбавителями являются микрокристаллическая целлюлоза и/или маннит. Предпочтительными связывающими веществами являются гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) и их комбинации. Гидроксипропилцеллюлоза особенно предпочтительна. Наиболее предпочтительным является использование комбинации микрокристаллической целлюлозы и/или маннита с гидроксипропилцеллюлозой.

Смазывающее вещество может быть выбрано из стеариновой кислоты, соли металла стеариновой кислоты, такой как стеарат магния; талька, коллоидного диоксида кремния, различных видов воска, таких как пчелиный воск, спермацет; борной кислоты, адипиновой кислоты, сульфата натрия, фумаровой кислоты, стеарилфумарата натрия, сложного эфира сахарозы с алифатической кислотой, лаурилсульфата, такого как лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния; производного крахмала, такого как кукурузный крахмал, картофельный крахмал; глицерилбегената, бегеноилполиоксилглицерида и т.д. Предпочти-

тельные смазывающие вещества представляют собой соль металла стеариновой кислоты, такую как стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия или их смесь, предпочтительно стеарат магния. Смазывающие вещества присутствуют в количествах от приблизительно 0,1 до 5 мас.% относительно массы композиции, предпочтительно от 0,25 до 3 мас.%.

Необязательно в препарат по изобретению можно добавлять одно или более вещество, способствующее скольжению. Примеры фармацевтически приемлемых веществ, способствующих скольжению, представляют собой тальк, коллоидный диоксид кремния, гидрофобный коллоидный диоксид кремния, оксид магния, целлюлозу в порошке, силикаты, такие как силикат магния, трисиликат магния и т.д. Вещество, способствующее скольжению, может присутствовать в количестве от 0,1 до 5 мас.% относительно массы композиции.

В состав препарата могут необязательно входить разрыхлители. В изобретении можно использовать различные типы разрыхлителей, такие как кросповидон, натриевая соль кроскармелозы, натриевая или кальциевая соль кармелозы, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, натриевая соль гликолята крахмала, соли карбоксиметилцеллюлозы, соли полакрилина и другие. Разрыхлители можно добавлять в препарат в фазе гранулирования одного или обоих активных веществ, при подготовке прессовочной смеси, т.е. экстрагранулярно, или в обеих фазах.

В композиции по изобретению присутствуют два активных ингредиента, т.е. ингибитор DPP-IV, представляющий собой вилдаглиптин, и метформин или их фармацевтически приемлемые соли. В контексте настоящего изобретения используют и приготовляют вилдаглиптин с метформином в виде комбинированной твердой фармацевтической композиции. Метформин может присутствовать в различных химических соединениях, таких как соли, гидраты, сольваты, полиморфы и/или сокристаллы. Например, соли метформина раскрыты в WO 99/29314 и в WO 2009/144527. Наиболее предпочтительно соль метформина выбрана из гидрохлорида метформина.

Количество вилдаглиптина или его приемлемой соли составляет от 1 до 30 мас.% относительно массы общего количества твердого лекарственного препарата (термины "лекарственный препарат" и "фармацевтическая композиция" используют в настоящем документе взаимозаменяемо), предпочтительно от 1,5 до 15 мас.%. Твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать вилдаглиптин или его приемлемую соль в количестве от 1 до 30 мас.%, предпочтительно от 1,5 до 15 мас.% относительно массы твердой фармацевтической композиции.

Количество метформина или его приемлемой соли составляет от 60 до 98 мас.% относительно массы общего количества твердого лекарственного препарата (термины "лекарственный препарат" и "фармацевтическая композиция" используют в настоящем документе взаимозаменяемо), предпочтительно от 70 до 95 мас.%, более предпочтительно от 70 до 80 мас.% относительно массы композиции. Твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать метформин или его приемлемую соль в количестве от 60 до 98 мас.%, предпочтительно от 70 до 95 мас.%, более предпочтительно от 70 до 80 мас.% относительно массы твердой фармацевтической композиции.

Метформин присутствует в композиции в форме гранул, содержащих лекарственное средство, связывающее вещество и разбавитель и необязательно другие эксципиенты, выбранные из разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, и/или поверхностно-активных веществ. Гранулы гидрохлорида метформина могут быть получены известным из уровня техники методом влажного гранулирования. Влажное гранулирование гидрохлорида метформина проводят с использованием по меньшей мере одного растворителя, выбранного из органических растворителей, таких как спирты (например метанол, этанол, изопропанол), кетоны (например ацетон) или сложные эфиры (например этилацетат); воды или смесей различных растворителей, включая смеси воды и органических растворителей, где вода является предпочтительным растворителем или дисперсионной средой. Особенно предпочтителен способ водного влажного гранулирования гидрохлорида метформина с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Связывающие вещества, используемые при получении гранулята гидрохлорида метформина, могут быть выбраны из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, поливинилпирролидона, сополимера винилпирролидона и винилацетата, полиэтиленгликоля, гуммиарабика, декстрана и т.д. Предпочтительно связывающие вещества выбраны из гидроксипропилцеллюлозы (гипролозы, ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы, ГПМЦ) и гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) или их смеси. Связывающие вещества в грануляте метформина присутствуют в количестве от 0,5 до 20 мас.% относительно массы готовой композиции, предпочтительно от 1 до 15 мас.%. Твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит гранулят метформина, где гранулят метформина содержит связывающее (-ие) вещество (-а) в количестве от 0,5 до 20 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% относительно массы твердой фармацевтической композиции и разбавитель.

Термины "метформин в форме гранул" и "гранулят метформина" можно использовать в настоящем документе взаимозаменяемо. Термин "гранула" и "гранулят" можно использовать в настоящем документе взаимозаменяемо. Метформин в форме гранул может представлять собой, в частности, гранулы, содержащие или состоящие из метформина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно

содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль. Гранулят метформина может, в частности, представлять собой гранулят, содержащий или состоящий из метформина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль.

Гранулят метформина в одном аспекте изобретения может содержать лекарственное средство и связывающее вещество, однако, заявителем обнаружено, что в ходе влажного гранулирования добавление в композицию разбавителя значительно увеличивает прессуемость препарата и твердость таблеток, поэтому предпочтительно гранулировать метформин в форме частиц вместе со связывающим веществом и одним или более разбавителем. Предпочтительными разбавителями в грануляте метформина являются микрокристаллическая целлюлоза и маннит. Общее количество разбавителей в грануляте метформина находится в диапазоне от 0,5 до 20 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% относительно массы готовой композиции. Предпочтительное связывающее вещество в грануляте метформина выбрано из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксиэтилцеллюлозы. Гидроксипропилцеллюлоза особенно предпочтительна. Общее количество связывающего вещества в грануляте метформина находится в диапазоне от 0,5 до 20 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% относительно массы готовой композиции. В содержащий метформин гранулят можно необязательно включать дополнительные эксципиенты, такие как разрыхлители. Твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать метформин в форме гранул (гранулят метформина), где метформин в форме гранул (гранулят метформина) может содержать общее количество разбавителя(-ей) в диапазоне от 0,5 до 20 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% относительно массы твердой фармацевтической композиции и/или где метформин в форме гранул (гранулят метформина) может содержать общее количество связывающего (-их) вещества (веществ) в диапазоне от 0,5 до 20 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% относительно массы твердой фармацевтической композиции.

Ингибитор DPP-IV, представляющий собой вилдаглиптин, в одном аспекте изобретения можно вводить в твердую композицию посредством прямого смешивания частиц лекарственного средства вилдаглиптина вместе с содержащим метформин гранулятом с по меньшей мере одним дополнительным эксципиентом, выбранным из веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ, разрыхлителей, стабилизаторов и/или модификаторов pH. В другом аспекте настоящего изобретения вилдаглиптин можно вводить в твердую композицию в форме гранулята, где оба гранулята, т.е. содержащие вилдаглиптин или его соль и гидрохлорид метформина, смешивают вместе с по меньшей мере одним дополнительным эксципиентом. При смешивании вилдаглиптина в форме гранулята последний содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из разбавителя, связывающего вещества, разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества. Предпочтительно в формировании гранулята вилдаглиптина используют по меньшей мере один эксципиент, выбранный из разбавителя и связывающего вещества. Гранулят вилдаглиптина получают либо посредством влажного гранулирования, либо сухого гранулирования, либо гранулирования из расплава.

Добавление ингибитора DPP-IV, представляющего собой вилдаглиптин, в форме гранул в прессовочную смесь оказывает положительное влияние на обрабатываемость и свойства готового лекарственного средства. Основное преимущество примешивания вилдаглиптина в форме гранулята состоит в усилении прессуемости и уплотняемости прессовочной смеси, что обеспечивает получение таблеток, обладающих высокой и постоянной твердостью. Во-вторых, смешивание вилдаглиптина с гранулятом метформина и фармацевтическими эксципиентами улучшается за счет меньшей разницы в размерах частиц двух гранулятов. Это обеспечивает достижение гомогенности прессовочной смеси и требуемой однородности содержания обоих активных ингредиентов. Гранулирование обоих активных ингредиентов по отдельности также уменьшает поверхность контакта между ними в готовом лекарственном препарате. За счет меньшей поверхности контакта уменьшается скорость химического распада и в результате улучшается стабильность препарата. Заявителем также обнаружено, что полученные таким способом таблетки обладают более высокими и менее вариабельными профилями растворения, что объясняется более высокой пористостью таблетки и/или более гомогенной твердостью таблетки.

Сухое гранулирования можно осуществлять посредством известного в данной области техники процесса, такого как агрегирование или вальцевание. Ингибитор DPP-IV, представляющий собой вилдаглиптин, необязательно просеивают, смешивают с по меньшей мере одним эксципиентом и прессуют в порошковую/брикетированную заготовку посредством использования роликового пресса или таблеточного пресса. Полученную порошковую/брикетированную заготовку дробят и необязательно просеивают с соответствующим распределением размера частиц. Гранулят вилдаглиптина, полученный способом сухого гранулирования, содержит активный фармацевтический ингредиент и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Предпочтительно фармацевтический эксципиент, вводимый в гранулят, представляет собой связывающее вещество, разбавитель или комбинацию связывающего вещества и разбавителя. Необязательно в гранулят можно добавлять дополнительные эксципиенты (например, разрыхлитель). Общее количество связывающего вещества, разбавителя или их смеси составляет от 10 до 80 мас.%, предпочтительно от 20 до 60 мас.% относительно массы гранулята вилдаглиптина. Термины "вилдаглиптин в форме гранул" и "гранулят вилдаглиптина" могут использоваться в настоящем

документе взаимозаменяемо. Вилдаглиптин в форме гранул может представлять, в частности, гранулят, содержащий или состоящий из вилдаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно содержащий вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль. Гранулят вилдаглиптина может представлять, в частности, гранулят, содержащий или состоящий из вилдаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно содержащий вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль. Вилдаглиптин в форме частиц лекарственного средства может представлять собой, в частности, частицы вилдаглиптина (вилдаглиптин в форме частиц).

В воплощении изобретения твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит первые гранулы, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль, и вторые гранулы, содержащие вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль. Эти первые гранулы могут иметь состав, отличающийся от состава вторых гранул. Предпочтительно первые гранулы не содержат вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно вторые гранулы не содержат метформин или его фармацевтически приемлемую соль.

Влажное гранулирование ингибитора DPP-IV, представляющего собой вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, выполняют известными из уровня техники способами гранулирования и с помощью оборудования, такого как гранулятор с маленьким усилием сдвига, с большим усилием сдвига или с псевдоожиженным слоем, где гранулирующая жидкость представляет собой жидкость на водной основе, одном или более приемлемых органических растворителей или их смеси. Предпочтительно гранулирующая жидкость для гранулирования вилдаглиптина представляет собой жидкость на основе неводного растворителя/носителя. Наиболее предпочтительно растворитель/носитель для влажного гранулирования вилдаглиптина выбран из спиртов, таких как метанол, этанол, изопропанол, или кетонов, таких как ацетон. В случае использования спиртов в качестве растворителей/носителей их можно использовать в виде абсолютных спиртов (чистого спирта) или смеси с водой, где концентрация спирта составляет по меньшей мере 70 об.%. Гранулирующая жидкость в одном аспекте изобретения может представлять собой чистый растворитель или в другом аспекте может представлять собой дисперсию, где эксципиенты, выбранные из связывающих веществ, разбавителей, модификаторов pH, стабилизаторов, антиоксидантов и/или поверхностно-активных веществ, диспергируют, то есть растворяют, суспендируют или эмульгируют в растворителе. Гранулят вилдаглиптина, полученный посредством влажного гранулирования, содержит лекарственное средство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Предпочтительно гранулы вилдаглиптина содержат активное вещество, связывающее вещество и разбавитель. Необязательно примешивают разрыхлитель. Предпочтительными связывающими веществами в грануляте вилдаглиптина, полученном способом влажного гранулирования, являются гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ). Гидроксипропилцеллюлоза особенно предпочтительна. Предпочтительными разбавителями являются маннит, лактоза, сорбит и микрокристаллическая целлюлоза. Общее количество связывающего вещества может составлять от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% относительно массы гранулята вилдаглиптина. Предпочтительное количество разбавителя может составлять от 10 до 80 мас.%, даже более предпочтительно от 20 до 60 мас.% относительно массы гранулята вилдаглиптина. Вилдаглиптин в форме гранул (гранулят вилдаглиптина) может содержать разбавитель в количестве от 10 до 80 мас.%, предпочтительно от 20 до 60 мас.% относительно массы вилдаглиптина в форме гранул (гранулята вилдаглиптина) и/или одно или более связывающее вещество при общем количестве связывающего (-их) вещества (веществ) от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% относительно массы вилдаглиптина в форме гранул (гранулята вилдаглиптина). Использование этанола в качестве растворителя и методов гранулирования в псевдоожиженном слое является предпочтительным выбором для получения гранулята вилдаглиптина с оптимальными характеристиками и совместимостью с гранулятом метформина по настоящему изобретению. Предпочтительно используют водный раствор этанола с концентрацией этанола 70 об.% или выше, например 70, 96 об.%, безводный этанол.

Гранулирование из расплава ингибитора DPP-IV, представляющего собой вилдаглиптин, можно осуществлять способом агломерации горячего расплава или экструзии горячего расплава. Агломерацию горячего расплава можно провести посредством агломерации активного ингредиента, связывающего вещества и необязательно примешиваемых эксципиентов в одном аспекте за счет так называемого процесса вплавления, где смесь лекарственного средства и эксципиентов, включающая связывающее вещество, нагревают вплоть до температуры плавления или температуры размягчения связывающего вещества (агломерация in situ). В другом аспекте настоящего изобретения расплавленное связывающее вещество распыляют на порошкообразную смесь, что представляет собой так называемую агломерацию напылением. В расплавленном связывающем веществе можно необязательно диспергировать дополнительные эксципиенты. Температуру грануляции можно необязательно увеличивать вплоть до температуры 15°C, предпочтительно 10°C больше температуры плавления/размягчения связывающего вещества, с целью достижения лучшего распределения расплавленного связывающего вещества в порошкообразной смеси. Связывающие вещества, подходящие для агломерации расплава, могут быть выбраны из эксципиентов, имеющих температуру плавления или размягчения ниже 150°C, предпочтительно ниже 130°C и наиболее предпочтительно ниже 100°C, таких как полиэтиленгликоли, полиоксиглицериды, полоксамеры, слож-

ные эфиры полиэтиленгликолей, сложные эфиры сахарозы, жиры (например, глицерилбегенат, глицерилпальмитат, глицерилмоностеарат), воски (пчелиный воск, карнаубский воск), цетостеариловый спирт, стеариновая кислота и гидрогенизированное касторовое или хлопковое масло. Экструзию горячего расплава можно осуществлять известным из уровня техники способом и оборудованием, где активный ингредиент смешивают с полимером и необязательно с другими эксципиентами. После этого смесь нагревают в экструдере до приблизительной температуры плавления или размягчения полимера. Полимеры, выбранные для экструзии горячего расплава, имеют температуру плавления или размягчения ниже 170°C. Чтобы снизить температуру размягчения полимеров, используемых для экструзии горячего расплава, до температуры ниже 150°C можно использовать пластификаторы, такие как полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой в диапазоне от 200 до 8000, предпочтительно от 350 до 6000, пропиленгликоль, триэтилцитрат, трибутилцитрат, триацетин, дибутилсебацат, диэтилфталат и/или моностеарат глицерина. Массовое соотношение полимера и пластификатора (полимер : пластификатор) для экструзии горячего расплава составляет от 20 к 1 до 3 к 1, предпочтительно используют концентрацию пластификатора 10 мас.% относительно массы полимера.

В конкретном воплощении настоящего изобретения гранулы, содержащие вилдаглиптин или его соль, можно покрывать водорастворимой пленочной оболочкой с помощью известных из уровня техники способов и оборудования для покрытия. Предпочтителен способ покрытия в псевдоожиженном слое, где наиболее предпочтительны способ распыления в псевдоожиженный слой и такое оборудование, как, но не ограниченное указанным, системы Glatt GPCG, Huttlin diskjet или HDGC, аппарат для нанесения покрытий Innoyet ventilus, Aeromatic Precision и тому подобное. Покрытие гранул вилдаглиптина пленочной оболочкой осуществляют с помощью дисперсии пленочной оболочки, которая в одном воплощении настоящего изобретения основана на дисперсии подходящего полимера и необязательно других эксципиентов, выбранных из веществ, препятствующих приклеиванию, пигментов и красящих веществ, пластификаторов и растворителей. Растворители могут быть выбраны из спиртов (таких как метанол, этанол, изопропанол), кетонов (таких как ацетон, метилэтилкетон), сложных эфиров (таких как этилацетат), воды или их смесей. В случае использования смесей органических растворителей и воды такая смесь содержит менее 50 об.% воды. Нанесенная пленочная оболочка может необязательно обладать уменьшенной газопроницаемостью. Полимеры, являющиеся основным компонентом пленочной оболочки, могут быть выбраны из водорастворимых полимеров, таких как сложные эфиры целлюлозы, например гипролоза и/или гипромеллоза, поливиниловый спирт и его производные, например блок-сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, коммерчески доступные под названием Kollicoat® IR и/или Kollicoat® Protect, производные полиметакриловой кислоты, например Eudragit® E, карбоксиметилцеллюлоза или тому подобное. Вещества, препятствующие приклеиванию, могут быть выбраны из талька, солей металлов жирных кислот, таких как стеарат кальция или магния, моностеарат глицерина, стеариновая кислота или тому подобное. Пластификаторы могут быть выбраны из полиэтиленгликоля, имеющего среднюю молекулярную массу в диапазоне от 300 до 10000, пропиленгликоля, триэтилцитрата, трибутилцитрата, триацетина, дибутилсебацата, диэтилфталата и/или моностеарата глицерина или тому подобного. Пигменты могут быть выбраны из окисей металлов, таких как окиси железа и/или титана. Красящие вещества могут быть выбраны из водорастворимых фармацевтически приемлемых красящих веществ, нетоксичных для людей.

Преимущество нанесения пленочной оболочки на гранулы вилдаглиптина, помимо улучшенной химической стабильности препарата, также состоит в улучшенной обрабатываемости гранулята за счет их повышенной однородности и уменьшенного контакта вилдаглиптина с метформином в готовой твердой лекарственной форме.

Прессовочная смесь по настоящему изобретению содержит гранулят метформина, ингибитор DPP-IV, предпочтительно представляющий собой вилдаглиптин, в форме частиц лекарственного средства или в форме гранулята и необязательно один или более фармацевтически приемлемый эксципиент. В предпочтительном воплощении изобретения, помимо гранулята метформина и гранулята/частиц вилдаглиптина, в прессовочную смесь примешивают по меньшей мере одно смазывающее вещество. Для достижения желаемых характеристик прессовочной смеси и готовой лекарственной формы можно необязательно примешивать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как разбавители, вещества, способствующие скольжению, разрыхлители, связывающие вещества, красящие вещества, усилители растворимости, стабилизаторы.

Количество смазывающего вещества в прессовочной смеси может находиться в диапазоне от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,25 до 3 мас.%. Предпочтительные смазывающие вещества в препарате выбраны из солей металлов стеариновой кислоты, стеариновой кислоты или стеарилфумарата натрия. Твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать смазывающее вещество в количестве в диапазоне от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,25 до 3 мас.% относительно массы твердой фармацевтической композиции, предпочтительно относительно массы твердой фармацевтической композиции без учета массы (необязательной(ых)) оболочки (оболочек).

Предпочтительно дополнительно покрывать таблетки пленочной оболочкой после прессования в

таблетки. Нанесение пленочной оболочки может обеспечить существующей лекарственной форме множество преимуществ, например контролируемое высвобождение лекарственного средства, лучший внешний вид, большую легкость проглатывания, защиту от факторов окружающей среды, таких как кислород и/или влага, корригирование вкуса, лучшие механические свойства таблеток, защиту от желудочного сока и других эндогенных веществ и т.д. Пленочная оболочка присутствует в диапазоне от 1 до 20 мас.% относительно общего количества твердого лекарственного препарата, предпочтительно от 1 до 10 мас.%. Предпочтительными полимерами, используемыми для покрытия пленочной оболочкой, являются простые эфиры целлюлозы, такие как гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза; ГПЦ), гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза; ГПМЦ), карбоксиметилцеллюлоза; поливиниловый спирт или блок-сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (например, Kollicoat® IR и Kollicoat® Protect), производные полиметакрилатов, такие как Eudragit® E, и другие подобные пленочные оболочки, обладающие пониженной влагопроницаемостью и/или кислородопроницаемостью. Кроме того, для достижения оптимальных характеристик оболочки в нее включают добавки, выбранные из фармацевтически приемлемых пластификаторов, красящих веществ, пигментов и веществ, препятствующих приклеиванию. Примеры пластификаторов включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, глицерин, сорбит, триацетат глицерина, диэтилфталат, лауриновую кислоту, сахарозу, декстрозу, триацетин, ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, трибутилцитрат и ацетилтрибутилцитрат и т.д.

Пигменты могут быть выбраны из оксидов металлов, таких как диоксид титана, оксид железа, полуторный оксид железа, лаков, таких как алюминиевый лак, талька и т.д. или их смесей.

Примерами веществ, препятствующих приклеиванию, которые можно использовать, являются тальк, коллоидный диоксид кремния, оксид магния, моностеарат глицерина и т.д.

Пленочные оболочки на основе поливинилового спирта (ПВА) и блок-сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (например, Kollicoat® IR и Kollicoat® Protect) проявляют наиболее оптимальную барьерную функцию.

Готовая лекарственная форма содержится в соответствующем упаковочном материале, чтобы свести к минимуму воздействие влаги и окружающей среды на химическую и физическую стабильность препарата. Предпочтительно, чтобы влагопроницаемость первичной упаковки была снижена, и, следовательно, поглощение влаги уменьшалось. Можно использовать первичные упаковочные материалы с низкой влагопроницаемостью, такие как алюминиевая пленка или ламинированное покрытие из гомополимера полихлор-3-фторэтилена/ПВХ, толщиной в диапазоне от 10 до 40 мкм в случае Al/Al блистеров и от 10 до 110 мкм в случае блистеров с покрытием из гомополимера Al-полихлор-3-фторэтилена/ПВХ. Лекарственные формы, содержащие вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и метформин или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть необязательно упакованы в первичную упаковку с осушителем. Осушитель можно включать в первичную упаковку вместе с готовым препаратом или включать в стенку или систему укупоривания первичной упаковки. Для уменьшения воздействия кислорода окружающей среды упаковку можно осуществлять при пониженном давлении или в атмосфере инертного газа. Взаимодействие готовой лекарственной формы с кислородом можно также уменьшить за счет применения поглотителей кислорода. Предпочтительно используют упаковку с осушителем.

При разработке настоящего препарата заявителем обнаружено, что размер частиц метформина оказывает влияние на насыпной объем, прессуемость, уплотняемость и текучие свойства гранулята. Особыми преимуществами обладает средний размер частиц метформина или его приемлемой соли от 20 до 240 мкм, в частности от 40 до 240 мкм, особенно от 40 до 200 мкм, предпочтительно от 60 до 180 мкм.

Частицы метформина со средним размером частицы менее 40 мкм, особенно менее 20 мкм, приводят в результате к когезии, затрудняющей нормальный ход процесса. Частицы метформина со средним размером частицы более 240 мкм приводят в результате к получению гранулята метформина со слабой прессуемостью и уплотняемостью, что делает невозможным получение сердцевин таблеток, обладающих преимущественными степенями твердости, истираемости и сопротивления раскалыванию.

Размер и распределение размера частиц вилдаглиптина также оказывает влияние на обрабатываемость, т.е. прессуемость и уплотняемость прессовочной смеси, и на осуществление смешивания. Предпочтительный средний размер частиц вилдаглиптина или его приемлемой соли составляет от 10 до 250 мкм, предпочтительно от 20 до 150 мкм.

Обнаружено, что размер частиц в упомянутом выше диапазоне обеспечивает надлежащее осуществление смешивания и соответствующую прессуемость и уплотняемость при примешивании вилдаглиптина в прессовочную смесь в форме частиц. При нахождении размера частиц вилдаглиптина за пределами этого диапазона могут возникнуть затруднения при смешивании, например более длительное время смешивания, недостаточная гомогенность смеси, образование комков вилдаглиптина вследствие агломерации частиц. Также обнаружено, что данное распределение размера частиц обеспечивает получение сердцевин таблеток с приемлимыми физическими характеристиками, т.е. твердостью, истираемостью, пористостью.

Кроме того, обнаружено, что определенный выше размер частиц вилдаглиптина обеспечивает оптимальную практическую осуществимость также в случае примешивания вилдаглиптина в прессовочную

смесь в форме гранул. Выбранное распределение размера частиц делает процесс гранулирования практически осуществимым и обеспечивает получение гранулята с удовлетворительным насыпным объемом, текучими свойствами, характеристиками смешивания и способностью к образованию прессуемой и уплотняемой прессовочной смеси.

В случае метформина и вилдаглиптина средний размер частиц определяли способом лазерной дифракции с использованием аппарата Malvern Mastersizer MS2000, оборудованного установкой для диспергирования Hydro 2000S. В случае метформина в качестве диспергирующего вещества использовали высокочистые изопарафины-растворители, в случае вилдаглиптина использовали легкий жидкий парафин, в частности, обладающий вязкостью 25-80 мПас. Используемый в настоящем документе термин "средний размер частиц" относится к среднему объемному диаметру частицы.

Способ по изобретению осуществляют в следующем порядке.

i) Получение гранулята метформина, содержащего и связывающее вещество, и разбавитель, посредством влажного гранулирования.

ii) Необязательно получение гранулята вилдаглиптина.

iii) Приготовление смеси вилдаглиптина в форме частиц лекарственного средства или гранулята и других фармацевтически приемлемых эксципиентов с гранулятом метформина.

iv) Необязательно приготовление смеси смазывающего вещества со смесью, полученной на стадии iii), с получением прессовочной смеси.

v) Прессование полученной смеси с формированием таблеток.

vi) Необязательно покрытие таблеток, полученных на стадии v), пленочной оболочкой.

Гранулирование стадии i) представляет собой влажное гранулирование, наиболее предпочтительно гранулирование стадии i) представляет собой гранулирование в псевдоожиженном слое. Насыпной объем гранулята, полученного на стадии i), коррелирует со способностью к достижению достаточной прессуемости и уплотняемости прессовочной смеси. Было обнаружено, что оптимальный насыпной объем гранулята метформина находится в диапазоне от 1,5 до 3,2 мл/г, предпочтительно от 1,8 и 3,0 мл/г. Было также обнаружено, что при слишком высоком значении насыпного объема (т.е. более 3,2 мл/г) получение таблеток приемлемого размера затруднительно.

Показано, что конечный уровень влаги гранулята, полученного на стадии i), также является критическим. При слишком высоком значении потери массы при высушивании (LOD) уменьшается стабильность готового лекарственного препарата. С другой стороны, если значение LOD является слишком низким, уменьшается уплотняемость прессовочной смеси. Оптимальное значение LOD находится в диапазоне от 0,025 до 1,5%, предпочтительно от 0,05 до 0,8%.

Предпочтительно гранулирование стадии ii) представляет собой влажное, сухое гранулирование или гранулирование из расплава, наиболее предпочтительно использование влажного гранулирования.

Было обнаружено, что после просеивания через сито 20 меш (отверстия 0,84 мм) по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 60 мас.% гранул, полученных на стадии i), находятся в диапазоне размера частиц от 125 до 500 мкм. Данное распределение размера частиц обеспечивает хорошие текучие свойства и соответствующие свойства прессования и уплотнения прессовочной смеси.

По меньшей мере 40 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 50 мас.% гранул, полученных на стадии ii), находятся в диапазоне размера частиц от 71 до 250 мкм. Насыпной объем гранулята находится в диапазоне от 0,5 до 3,0 мл/г, предпочтительно в диапазоне от 1,0 до 2,5 мл/г. Такое распределение размера частиц и насыпной объем обеспечивают приемлемые физические свойства готовой прессовочной смеси и приемлемое смешивание с гранулятом метформина и необязательно добавляемыми эксципиентами.

Для достижения стабильности готового лекарственного средства и практической осуществимости дальнейшего производства оптимальное значение LOD гранулята, полученного на стадии ii), находится в диапазоне от 0,05 до 1,8%, предпочтительно от 0,1 до 0,9%.

Распределение размера частиц, насыпной объем и значение LOD прессовочной смеси, полученной на стадии iv), являются критическими для достижения соответствующих физических свойств и стабильности готового препарата. Свойства смеси зависят от характеристик гранулята метформина, характеристик частиц вилдаглиптина или гранулята вилдаглиптина, характеристик необязательно добавляемых эксципиентов и от самого процесса смешивания.

Оптимальное значение LOD прессовочной смеси находится в диапазоне от 0,05 до 1,7%, предпочтительно от 0,1 до 0,8%. Предпочтительный насыпной объем смеси составляет 2,5 мл/г, предпочтительно в диапазоне от 1,5 до 3,2 мл/г, более предпочтительно от 1,8 до 3,0 мл/г. Кроме того, предпочтительно, чтобы по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 50 мас.% прессовочной смеси находилось в диапазоне размера частиц от 125 до 500 мкм.

Измерения значений LOD проводили на образце массой 3-4 г с использованием галогенного анализатора влажности Mettler Toledo, установленного на 90°C. Конечную точку определяли при достижении постоянной массы образца.

Измерения размера частиц гранулятов и прессовочной смеси проводили с использованием воздухоструйного ситового анализатора размера частиц (Hosokawa Alpine 200 LS). Для проведения этого анализа

использовали сита на 71, 125, 250, 500 и 710 мкм.

Насыпной объем измеряли, используя способ 1 (измерение в градуированном цилиндре), как описано в Европейской Фармакопее 8.0, глава 2.9.34. "Насыпная плотность до уплотнения и насыпная плотность после уплотнения порошков", параграф "Насыпная плотность до уплотнения". Насыпной объем рассчитывали посредством деления измеренного объема на массу применяемого материала.

Насыпной объем после уплотнения измеряли, используя способ 1, как описано в Европейской Фармакопеей 8.0, глава 2.9.34. "Насыпная плотность до уплотнения и насыпная плотность после уплотнения порошков", параграф "Насыпная плотность после уплотнения". Объем регистрировали после 1250 уплотнений. Объем после уплотнения вычисляли посредством деления измеренного объема на массу применяемого материала.

В процессе разработки изобретения заявителем обнаружено, что текучие свойства прессовочной смеси (смеси со стадии iv)) могут быть хорошо описаны с помощью соотношения Хауснера (отношение между насыпным объемом до уплотнения и после уплотнения). Предпочтительно, чтобы соотношение Хауснера находилось в диапазоне от 1,0 до 1,4.

Прессование прессовочной смеси со стадии iv) осуществляют при усилии прессования от 5 до 60 кН в зависимости от характеристик прессовочной смеси и от размеров пуансона. Твердость таблетки, получаемой на стадии v), составляет от 50 до 400 Н, истираемость таблетки составляет менее 0,5%, толщина таблетки составляет от 4 до 9 мм. Размеры и форма таблетки выбраны так, чтобы они не вызывали затруднений при проглатывании таблетки пациентом, таким образом, длина таблетки составляет менее 22 мм, а ее толщина менее 12 мм. Целевое время распадаемости составляет от 10 до 30 мин.

Твердость таблетки измеряли с использованием аппарата Erweka MulticHECk, каждый раз тестировали 20 таблеток и вычисляли среднюю твердость таблетки.

Истираемость определяли на 10 таблетках, которые подвергали 10-минутному тестированию при 40 об/мин, используя тестер Erweka истираемости таблеток. Тест проводили в соответствии с Европейской Фармакопеи.

Тестирование распадаемости проводили в аппарате А (Европейская Фармакопея), используя воду при температуре 37°С в качестве среды для распадаемости. Тест проводили в соответствии с Европейской Фармакопеей.

Таблетки со стадии v) могут быть дополнительно покрыты пленочной оболочкой. Дисперсию пленочной оболочки можно приготовить с использованием различных растворителей, таких как вода или органические растворители, такие как спирты (например метанол, этанол, изопропанол), кетоны (например ацетон) и их смеси. Предпочтительным растворителем является вода. Предпочтительная композиция суспензии пленочной оболочки (в расчете на сухое вещество) содержит 1-99 мас.%, предпочтительно 1-95 мас.% полимера, 1-50 мас.%, предпочтительно 1-40 мас.% пластификатора, 0,1-20 мас.%, предпочтительно 0,1-10 мас.% красящего вещества/пигмента и 0,1-20 мас.%, предпочтительно 1-10 мас.% вещества, препятствующего приклеиванию. Особенно предпочтительны следующие полимеры: простые эфиры целлюлозы (например ГПМЦ), поливиниловый спирт или блок-сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля. Толщина пленочного покрытия находится в диапазоне 2-40 мкм, предпочтительно 3-30 мкм, наиболее предпочтительно 3-25 мкм, измеренная на поперечном срезе таблетки, покрытой пленочной оболочкой, с помощью сканирующего электронного микроскопа. Твердость таблеток, покрытых пленочной оболочкой, полученных на стадии vi), составляет от 100 до 500 Н, толщина таблетки составляет от 4,5 до 9,5 мм. Длина таблетки составляет менее 25 нм, а ширина менее 14 мм. Целевое время распадаемости составляет от 10 до 40 мин.

Значения LOD таблеток, покрытых оболочкой, полученных на стадии vi), составляют от 0,1 до 1,5%, предпочтительно от 0,2 до 0,9%. Показано, что низкое содержание влаги в готовой лекарственной форме является критическим для достижения соответствующего уровня химической стабильности.

Настоящее изобретение может быть проиллюстрировано в одном из его воплощений с помощью следующих неограничивающих примеров.

Все количества сырьевых материалов в композиции для каждого примера приведены на одну таблетку.

Примеры 1-10.

Приведенные ниже примеры представляют способ получения, в котором вилдаглиптин в форме частиц смешивают с гранулами метформина.

Получение гранулята метформина.

Таблица 1. Композиция гранулята метформина: примеры 1a-10a
(количества рассчитаны на одну таблетку)

| Гранулят | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример | 1a | 2a | 3a | 4a | 5a |
| Компоненты (мг) | | | | | |
| Гидрохлорид метформина | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 30 | 44 | - | 34 | 34 |
| Моногидрат лактозы | 14 | - | - | - | - |
| Маннит | - | - | - | - | - |
| Низкозамещенная ГПЦ | - | - | - | - | - |
| ГПЦ | 55 | 55 | 53 | - | - |
| ГЭЦ | - | - | - | - | 55 |
| ГПМЦ | - | - | - | 55 | - |
| Очищенная вода | q.s | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |
| Гранулят | | | | | |
| Пример | 6a | 7a | 8a | 9a | 10a |
| Компоненты (мг) | | | | | |
| Гидрохлорид метформина | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | - | - | 70 | 69 | - |
| Моногидрат лактозы | - | 30 | - | - | 10 |
| Маннит | 20 | 35 | - | - | - |
| Низкозамещенная ГПЦ | 10 | 24 | 14 | - | - |
| ГПЦ | 49 | 60 | - | 60 | 55 |
| ГЭЦ | - | - | - | - | - |
| ГПМЦ | - | - | 65 | - | - |
| Очищенная вода | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |

Твердые ингредиенты, представленные в табл. 1 (без связывающего вещества), гомогенизировали в грануляторе с псевдоожиженным слоем. Затем на порошкообразную смесь распыляли гранулирующую жидкость, приготовленную посредством растворения связывающего вещества (ГПЦ, ГЭЦ или ГПМЦ) в очищенной воде, распыляли на порошкообразную смесь. В качестве альтернативы часть или все количество связывающего вещества можно помещать в порошкообразную смесь и распылять на эту смесь очищенную воду. Температуру смеси гранулята во время распыления поддерживали в диапазоне от 25 до 40°C. Полученный гранулят высушивали в сушилке с псевдоожиженным слоем при указанной температуре. Высушивание прекращали при достижении температуры гранулята от 40 до 50°C.

Получение прессовочных смесей.

Компоненты, представленные в табл. 2, смешивали в контейнерном смесителе с получением готовой прессовочной смеси (примеры 1-10).

Таблица 2. Компоненты, добавляемые к гранулятам метформина
(количества рассчитаны на одну таблетку)

| Прессовочная смесь | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Компоненты (мг) | | | | | |
| Гранулят метформина | Пр. 1a | Пр. 2a | Пр. 3a | Пр. 4a | Пр. 5a |
| Вилдаглиптин | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | - | - | 46 | - | - |
| Моногидрат лактозы | - | - | - | 10 | - |
| Маннит | - | - | - | - | 10 |
| Кросповидон | - | - | - | - | - |
| Стеарат Mg | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |

| Прессовочная смесь | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Компоненты (мг) | | | | | |
| Гранулят метформина | Пр. 6а | Пр. 7а | Пр. 8а | Пр. 9а | Пр. 10а |
| Вилдаглиптин | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 20 | 50 | - | - | 34 |
| Моногидрат лактозы | - | - | - | 60 | - |
| Маннит | - | - | 50 | - | - |
| Кросповидон | - | - | - | 10 | 10 |
| Стеарат Mg | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |

Прессование таблеток.

Прессовочные смеси (1-10) прессовали в овальные таблетки с теоретической массой 1160 мг (1-6), 1260 мг (7-9) или 1170 мг (10).

Приготовление гранулята метформина с использованием гранулятора с большим усилием сдвига.

Упомянутые выше примеры (примеры 1-10) также осуществляли с использованием гранулятора с большим усилием сдвига вместо гранулятора с псевдоожиженным слоем. Физические свойства и качество прессованных таблеток удовлетворяли требованиям проверки контроля качества (изменение массы, истираемость, твердость, распадаемость, профиль растворения в выбранной среде). Тем не менее, в результате гранулирования в псевдоожиженном слое получают таблетки с предпочтительными характеристиками.

Примеры 11-15.

В следующих примерах представлен способ получения гранул вилдаглиптина посредством влажного гранулирования.

Таблица 3. Примеры композиций гранулята вилдаглиптина

| Гранулят | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Компоненты (мг) | | | | | |
| Вилдаглиптин | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 35 | - | - | 45 | 20 |
| Маннит | - | 35 | - | - | 25 |
| Моногидрат лактозы | - | - | 35 | - | - |
| Низкозамещенная ГПЦ | 10 | 10 | 10 | - | - |
| ГПЦ | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Этанол 96% | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |

Твердые ингредиенты, представленные в табл. 3, гомогенизировали в смесителе с большим усилием сдвига или в грануляторе с псевдоожиженным слоем и 96% этанол распыляли на эту смесь. В качестве альтернативы часть или все количество связывающего вещества можно растворять в гранулирующей жидкости, которую распыляют на порошкообразную смесь, представленную в табл. 3. Полученные гранулы высушивали в сушильной камере или в сушилке с псевдоожиженным слоем.

Примеры 16-20.

В следующих примерах представлен способ получения гранул вилдаглиптина посредством сухого гранулирования.

Таблица 4. Примеры композиций гранулята вилдаглиптина

| Гранулят | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| Компоненты (мг) | | | | | |
| Вилдаглиптин | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 50 | - | - | 30 | 30 |
| Маннит | - | 50 | - | 20 | 10 |
| Моногидрат лактозы | - | - | 50 | - | - |
| Низкозамещенная ГПЦ | - | - | - | - | 10 |

Твердые ингредиенты, представленные в табл. 4, гомогенизировали в контейнерном смесителе. Гомогенизированный материал уплотняли, используя роликовый пресс. Уплотненный материал просеивали с получением просеянного гранулята.

Примеры 21-25.

В следующих примерах представлен способ получения гранул вилдаглиптина посредством горячего гранулирования из расплава.

Таблица 5. Примеры композиций гранулята вилдаглиптина

| Гранулят | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |
| Компоненты (мг) | | | | | |
| Вилдаглиптин | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Низкозамещенная ГПЦ | 10 | 10 | 10 | 15 | 7,5 |
| ПЭГ 6000 | 10 | 10 | 15 | 9 | 12,5 |
| Моногидрат лактозы | 30 | - | 25 | - | 15 |
| Маннит | - | 30 | - | 26 | 15 |

Все твердые ингредиенты, представленные в табл. 5, смешивали в смесителе с большим усилием сдвига или с псевдоожиженным слоем и нагревали до температуры плавления связывающего вещества при перемешивании. Перемешивание продолжали до получения гранулята. Полученные гранулы просеивали через вибрационное сито.

В качестве альтернативы расплавленное связывающее вещество (ПЭГ 6000) можно распылять на порошкообразную смесь при перемешивании.

Примеры 26-35.

В следующих примерах представлены композиции прессовочной смеси, содержащие и метформин, и вилдаглиптин в форме гранул.

Таблица 6. Примеры композиций прессовочной смеси, содержащих оба активных компонента в форме гранулята

| Прессовочная смесь | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| Компоненты (мг)* | | | | | |
| Гранулят метформина | Пр. 1а | Пр. 2а | Пр. 3а | Пр. 4а | Пр. 5а |
| Гранулят вилдаглиптина | Пр. 11 | Пр. 12 | Пр. 14 | Пр. 15 | Пр. 16 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | - | - | 46 | - | - |
| Моногидрат лактозы | - | - | - | 10 | - |
| Маннит | - | - | - | - | 10 |
| Кросповидон | - | - | - | - | - |
| Стеарат Mg | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |

*... Композиция и количество гранулята метформина и вилдаглиптина представлены в соответствующих примерах выше (табл. 1 и 3).

Таблица 6 (продолжение)

| Прессовочная смесь | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 |
| Компоненты (мг)* | | | | | |
| Гранулят метформина | Пр. 6а | Пр. 7а | Пр. 8а | Пр. 9а | Пр. 10а |
| Вилдаглиптин гранулят | Пр. 17 | Пр. 19 | Пр. 21 | Пр. 23 | Пр. 24 |
| Микрокристаллическая | 20 | - | - | 10 | 34 |
| Моногидрат лактозы | - | - | - | - | - |
| Маннит | - | - | - | - | - |
| Кросповидон | - | - | - | 10 | 10 |
| Стеарат Mg | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |

* Композиция и количество гранулята метформина и вилдаглиптина представлены в соответствующих примерах выше (табл. 2 и 4).

Получение прессовочных смесей.

Компоненты, представленные в табл. 6, смешивали в контейнерном смесителе с получением готовой прессовочной смеси (примеры 26-35).

Прессование таблеток.

Прессовочные смеси (26-35) прессовали в овальные таблетки с теоретической массой 1210 мг (26-31), 1260 мг (32-34) или 1220 мг (35).

Получение гранулята метформина с использованием гранулятора с большим усилием сдвига.

Упомянутые выше примеры (примеры 26-35) также осуществляли таким образом, что гранулят метформина готовили в грануляторе с большим усилием сдвига. Применение технологии большого усилия сдвига для гранулирования метформина привело в результате к низкой твердости получаемых таблеток.

ПВП примеры 1-6.

В следующих примерах оценивают практическую осуществимость способа с использованием поливинилпирролидона (ПВП) в качестве связывающего вещества.

Получение гранулята метформина.

Таблица 7. Примеры композиций гранулята метформина 1b-6b

| Гранулят | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Гранулят метформина | Пр. 1b | Пр. 2b | Пр. 3b | Пр. 4b | Пр. 5b | Пр. 6b |
| Компоненты (мг) | | | | | | |
| Гидрохлорид метформина | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 20 | 20 | - | - | 44 | 44 |
| Маннит | 24 | 24 | - | - | - | - |
| ПВП | 55 | 55 | 53 | 53 | 55 | 55 |
| Очищенная вода | q.s | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |

Твердые компоненты, представленные в табл. 7 (без связывающего вещества), гомогенизировали в грануляторе с псевдоожиженным слоем или в грануляторе с большим усилием сдвига. Затем связывающее вещество (ПВП), растворенное в гранулирующей жидкости, распыляли на порошкообразную смесь. В качестве альтернативы часть или все количество связывающего вещества можно добавлять в порошкообразную смесь и распылять на эту смесь очищенную воду. Полученный гранулят высушивали в сушилке с псевдоожиженным слоем при указанной температуре.

Получение прессовочной смеси.

Компоненты, представленные в табл. 8, смешивали в контейнерном смесителе с получением готовой прессовочной смеси (ПВП примеры 1-6).

Таблица 8. Компоненты, добавляемые к гранулятам метформина

| Прессовочная смесь | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ПВП пример | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Компоненты (мг) | | | | | | |
| Гранулят метформина | Пр. 1b | Пр. 2b | Пр. 3b | Пр. 4b | Пр. 5b | Пр. 6b |
| Вилдаглиптин | 50 | - | 50 | - | 50 | - |
| Гранулят вилдаглиптина (Пр. 12) | - | 100 | - | 100 | | 100 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | - | - | 46 | 46 | - | - |
| Стеарат Mg | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |

Гранулят вилдаглиптина, используемый в приведенных выше примерах, был получен, как описано в примере 12 - получение гранул вилдаглиптина посредством влажного гранулирования.

Прессование таблеток.

Прессовочные смеси (1-6) прессовали в овальные таблетки с теоретической массой 1160 мг (1, 3, 5) или 1210 мг (2, 4, 6).

Получение таблеток было достигнуто. Прессовочные смеси, полученные с использованием ПВП в качестве связывающего вещества, имеют несколько более низкую прессуемость и уплотняемость. Следовательно, получение таблеток с оптимальной твердостью было невозможно.

Примеры 36-38.

В следующих примерах представлены возможные композиции суспензии пленочной оболочки.

Таблица 9. Примеры композиций суспензии пленочной оболочки

| Суспензия пленочной оболочки | | | |
|---|---|---|---|
| Пример | 36 | 37 | 38 |
| Композиция (мг) | | | |
| OPADRY® готовая смесь | 98,2 | | |
| OPADRY® II готовая смесь | | 98,2 | |
| Kollicoat® Protect | | | 60,2 |
| Тальк | | | 16 |
| Диоксид титана | | | 22 |
| Красящее вещество (оксид железа) | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| Очищенная вода | q.s. | q.s. | q.s. |

Пленочную оболочку необязательно наносили в количестве приблизительно 2,5 мас.% относительно массы сердцевины таблетки.

Примеры 39 и 40.

Таблица 10. Композиция примера 39

| Компоненты (мг) | | | |
|---|---|---|---|
| Прессовочная смесь | Гранулят метформина | Гидрохлорид метформина | 1000 |
| | | Микрокристаллическая целлюлоза* | 44 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 55 |
| | | Очищенная вода | q.s. |
| | Вилдаглиптин | | 50 |
| | Стеарат магния | | 11 |
| Пленочное покрытие | | Opadry® готовая смесь | 26,3 |
| | | Оксид железа желтый | 1,7 |
| | | Очищенная вода | q.s. |

* Использовали коммерчески доступную микрокристаллическую целлюлозу Ceolus™ сорта KG-802.

Гранулят метформина и прессовочную смесь получали, как описано в примерах 1-10. Прессовочную смесь прессовали в овальные таблетки с теоретической массой 1160 мг. В процессе прессования применяли усилие прессования от 30 до 45 кН и получили сердцевины таблеток с твердостью от 130 до 190 Н. Сердцевины таблеток дополнительно покрывали пленочной оболочкой и получили таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с массой приблизительно 1188 мг.

Таблица 11. Композиция примера 40

| Прессовочная смесь | Гранулят метформина | Гидрохлорид метформина | 1000 |
|---|---|---|---|
| | | Микрокристаллическая целлюлоза* | 44 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 55 |
| | | Очищенная вода | q.s. |
| | Гранулят вилдаглиптина | Вилдаглиптин | 50 |
| | | Маннит | 35 |
| | | Низкозамещенная ГПЦ | 10 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 5 |
| | | Этанол | q.s. |
| | Стеарат магния | | 11 |
| Пленочная оболочка | | Opadry® готовая смесь | 28,20 |
| | | Оксид железа желтый | 1,80 |
| | | Очищенная вода | q.s. |

* Использовали коммерчески доступную микрокристаллическую целлюлозу, Ceolus™ сорта KG-802.

Гранулят метформина получали, как описано в примерах 1-10.

Гранулят вилдаглиптина получали способом влажного гранулирования в грануляторе с псевдоожиженным слоем, как описано в примерах 11-15.

Гранулят метформина и гранулят вилдаглиптина смешивали вместе со стеаратом магния в контейнерном смесителе с получением готовой прессовочной смеси. Затем прессовочную смесь прессовали в овальные таблетки с теоретической массой 1210 мг. В процессе прессования применяли усилие прессования от 18 до 30 кН и получили сердцевины таблеток с твердостью от 180 до 250 Н. Сердцевины таблеток дополнительно покрывали пленочной оболочкой и получили таблетки, покрытые пленочной оболочкой, массой приблизительно 1240 мг.

Пример 41.

Сравнение стабильности в стрессовых условиях препаратов примера 39 и 40 с эталонным препаратом (покрытые пленочной оболочкой таблетки Eucreas® 50 мг/1000 мг). Таблетки закрывали в стеклянных флаконах и хранили при 40°С и относительной влажности 75% в течение 3 месяцев.

Во всех вышеупомянутых препаратах после 3-месячного исследования стабильности в стрессовых условиях содержание специфических примесей метформина было ниже установленного предельного значения.

Таблица 12. Повышение содержания специфических примесей вилдаглиптина после 3-месячного исследования стабильности в стрессовых условиях при 40°C и относительной влажности 75%

| | Повышение содержания специфических примесей вилдаглиптина (%) |
|---|---|
| Пример 39 | 1.24 |
| Пример 40 | 1.23 |
| Eucreas® (партия W0008) | 1.38 |

Сравнительный пример 1.

В следующем примере оценивают возможность получения гранул метформина сухой грануляцией.

Таблица 13. Композиция гранулята метформина

| Компоненты (мг) | |
|---|---|
| Гидрохлорид метформина | 1000 |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 99 |

Твердые ингредиенты, представленные в табл. 13, гомогенизировали в контейнерном смесителе. Гомогенизированный материал уплотняли с использованием роликового пресса. Уплотненный материал просеивали с получением просеянного гранулята.

Таблица 14. Готовая композиция прессовочной смеси

| Компоненты (мг) | |
|---|---|
| Гранулят метформина | 1099 |
| Гранулят вилдаглиптина - Пр.12 | 100 |
| Стеарат магния | 11 |

Гранулят вилдаглиптина, используемый в данном примере, был получен, как описано в примере 12 - получение гранул вилдаглиптина посредством влажного гранулирования.

Компоненты, представленные в табл. 14, смешивали в контейнерном смесителе с получением готовой прессовочной смеси, которую далее прессовали в овальные таблетки с теоретической массой 1210 мг.

Полученная таким образом прессовочная смесь проявляла недостаточную прессуемость, уплотняемость и текучие свойства. Следовательно, процесс таблетирования был очень затруднительным, и получение сердцевин таблеток с надлежащими свойствами твердости и истираемости было практически невозможно. Был также отмечен кэппинг.

Сравнительный пример 2.

В следующем примере оценивают возможность гранулирования из расплава для получения гранул метформина.

Таблица 15. Композиция гранулята метформина

| Компоненты (мг) | |
|---|---|
| Гидрохлорид метформина | 1000 |
| Порошок ПЭГ 4000 | 42,9 |

Твердые компоненты, представленные в табл. 15, смешивали в смесителе с псевдоожиженным слоем и нагревали до температуры плавления связывающего вещества при перемешивании. Смешивание продолжали до получения гранулята. Полученные гранулы просеивали через вибрационное сито.

Таблица 16. Композиция готовой прессовочной смеси

| Компоненты (мг) | |
|---|---|
| Гранулят метформина | 1042,9 |
| Avicel PH112 | 56,1 |
| Гранулят вилдаглиптина | 100 |
| Стеарат магния | 11 |

Гранулят вилдаглиптина, используемый в данном примере, был получен, как описано в примере 12 - получение гранул вилдаглиптина посредством влажного гранулирования.

Компоненты, представленные в табл. 16, смешивали в контейнерном смесителе до получения готовой прессовочной смеси, которую затем прессовали.

Полученная таким образом прессовочная смесь показала очень слабую прессуемость и уплотняемость, и именно поэтому получение плотных таблеток постоянной массы оказалось невозможным.

Сравнительный пример 3.

В следующем примере оценивают возможность получения без гранулирования метформина.

Таблица 17. Композиция прессовочной смеси

| Компоненты (мг) | |
|---|---|
| Гидрохлорид метформина | 1000 |
| Гидроксипропилцеллюлоза | 87 |
| Коллоидный диоксид кремния | 12 |
| Гранулят вилдаглиптина - Пример 12 | 100 |
| Стеарат магния | 11 |

Гранулят вилдаглиптина, используемый в данном примере, был получен, как описано в примере 12 - получение гранул вилдаглиптина посредством влажного гранулирования.

Компоненты, представленные в табл. 17, смешивали в контейнерном смесителе с получением готовой прессовочной смеси.

Прессование было в данном случае невозможно из-за слабых свойств текучести смеси.

Примеры 42-47.

Таблица 18. Композиция примера 42

| Компоненты (мг) | | | |
|---|---|---|---|
| Прессовочная смесь | Гранулят метформина | Гидрохлорид метформина | 1000 |
| | | Микрокристаллическая целлюлоза | 114 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 60 |
| | | Очищенная вода | q.s. |
| | Вилдаглиптин | | 50 |
| | Стеарат магния | | 11 |
| Пленочная оболочка | | Opadry® готовая смесь | 28,2 |
| | | Оксид железа желтый | 1,8 |
| | | Очищенная вода | q.s. |

Гранулят метформина и прессовочная смесь были получены, как описано в примерах 1-10. Прессовочную смесь прессовали в овальные таблетки с теоретической массой 1235 мг. Сердцевины таблеток дополнительно покрывали пленочной оболочкой и получили таблетки, покрытые пленочной оболочкой, массой приблизительно 1265 мг.

Таблица 19. Композиция примера 43

| | | | |
|---|---|---|---|
| Прессовочная смесь | Гранулят метформина | Гидрохлорид метформина | 1000 |
| | | Микрокристаллическая целлюлоза | 68 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 56 |
| | | Очищенная вода | q.s. |
| | Гранулят вилдаглиптина | Вилдаглиптин | 50 |
| | | Маннит | 35 |
| | | Низкозамещенная ГПЦ | 10 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 5 |
| | | Этанол | q.s. |
| | Стеарат магния | | 11 |
| Пленочная оболочка | | Opadry® готовая смесь | 28,20 |
| | | Оксид железа желтый | 1,80 |
| | | Очищенная вода | q.s. |

Таблица 20. Композиция примера 44

| | | | |
|---|---|---|---|
| Прессовочная смесь | Гранулят метформина | Гидрохлорид метформина | 1000 |
| | | Микрокристаллическая целлюлоза | 59 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 60 |
| | | Очищенная вода | q.s. |
| | Гранулят вилдаглиптина | Вилдаглиптин | 50 |
| | | Маннит | 45 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 5 |
| | | Этанол | q.s. |
| | Стеарат магния | | 11 |
| Пленочная оболочка | | Opadry® готовая смесь | 28,20 |
| | | Оксид железа желтый | 1,80 |
| | | Очищенная вода | q.s. |

Таблица 21. Композиция примера 45

| | | | |
|---|---|---|---|
| Прессовочная смесь | Гранулят метформина | Гидрохлорид метформина | 1000 |
| | | Микрокристаллическая целлюлоза | 59 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 60 |
| | | Очищенная вода | q.s. |
| | Гранулят вилдаглиптина | Вилдаглиптин | 50 |
| | | Маннит | 35 |
| | | Низкозамещенная ГПЦ | 10 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 5 |
| | | Этанол | q.s. |
| | Стеарат магния | | 11 |
| Пленочная оболочка | | Opadry® готовая смесь | 28,20 |
| | | Оксид железа желтый | 1,80 |
| | | Очищенная вода | q.s. |

Таблица 22. Композиция примера 46

| | | | |
|---|---|---|---|
| Прессовочная смесь | Гранулят метформина | Гидрохлорид метформина | 1000 |
| | | Маннит* | 59 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 60 |
| | | Очищенная вода | q.s. |
| | Гранулят вилдаглиптина | Вилдаглиптин | 50 |
| | | Маннит* | 35 |
| | | Низкозамещенная ГПЦ | 10 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 5 |
| | | Этанол | q.s. |
| | Стеарат магния | | 11 |
| Пленочная оболочка | | Opadry® готовая смесь | 28,20 |
| | | Оксид железа желтый | 1,80 |
| | | Очищенная вода | q.s. |

* Использовали коммерчески доступный маннит Parteck® сорта M200.

Таблица 23. Композиция примера 47

| | | | |
|---|---|---|---|
| Прессовочная смесь | Гранулят метформина | Гидрохлорид метформина | 1000 |
| | | Маннит* | 59 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 60 |
| | | Очищенная вода | q.s. |
| | Вилдаглиптин гранулят | Вилдаглиптин | 50 |
| | | Маннит* | 45 |
| | | Гидроксипропилцеллюлоза | 5 |
| | | Этанол | q.s. |

| | | |
|---|---|---|
| Стеарат магния | | 11 |
| Пленочная оболочка | Opadry® готовая смесь | 28,20 |
| | Оксид железа желтый | 1,80 |
| | Очищенная вода | q.s. |

* Использовали коммерчески доступный маннит Parteck® сорта M200.

Гранулят метформина был получен, как описано в примерах 1-10.

Гранулят вилдаглиптина был получен посредством влажного гранулирования в грануляторе с псевдоожиженным слоем, как описано в примерах 11-15.

Гранулят метформина и гранулят вилдаглиптина смешивали вместе со стеаратом магния в контейнерном смесителе с получением готовой прессовочной смеси. Затем прессовочную смесь прессовали в овальные таблетки с теоретической массой 1230 мг (пример 44-47) или 1235 мг (пример 43). Сердцевины таблеток дополнительно покрывали пленочной оболочкой и получили таблетки, покрытые пленочной оболочкой, массой приблизительно 1260 мг (пример 44-47) или 1265 мг (пример 43).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая метформин или его фармацевтически приемлемую соль в форме гранул, вилдаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в форме частиц лекарственного средства или в форме гранул и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, где метформин или его фармацевтически приемлемая соль в форме гранул получен посредством влажного гранулирования и где метформин или его фармацевтически приемлемая соль в форме гранул содержит и связывающее вещество, и разбавитель.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из одного или более связывающих веществ, одного или более разбавителей и/или одного или более смазывающих веществ.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п.2, где фармацевтически приемлемый эксципиент включает и связывающее вещество, и разбавитель.

4. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, где количество связывающего вещества составляет от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 20 мас.% относительно массы композиции и количество разбавителя составляет от 0,5 до 25 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% относительно массы композиции.

5. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где соотношение общих масс между разбавителем и связывающим веществом в композиции составляет от 2,5:1 до 1:5, предпочтительно от 2:1 до 1:4, более предпочтительно от 1,5:1 до 1:3.

6. Твердая фармацевтическая композиция по пп.2-5, где разбавитель выбран из маннита, лактозы, сорбита и микрокристаллической целлюлозы и их комбинаций, предпочтительно маннита и/или микрокристаллической целлюлозы, и/или где связывающее вещество выбрано из гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) и их комбинаций, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы, и/или где смазывающие вещества выбраны из соли металла стеариновой кислоты, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия или их смеси, предпочтительно стеарата магния, и количество смазывающего вещества составляет от приблизительно 0,1 до 5 мас.% относительно массы композиции, предпочтительно от 0,25 до 3 мас.% относительно массы композиции.

7. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где количество вилдаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 30 мас.%, предпочтительно от 1,5 до 15 мас.% относительно массы композиции, и количество метформина или его приемлемой соли составляет от 60 до 98 мас.%, предпочтительно от 70 до 95 мас.%, более предпочтительно от 70 до 80 мас.% относительно массы композиции.

8. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где средний размер частиц метформина или его приемлемой соли, из которых получены гранулы, составляет от 40 до 240 мкм, предпочтительно от 60 до 180 мкм, и средний размер частиц вилдаглиптина или его приемлемой соли составляет от 10 до 250 мкм, предпочтительно от 20 до 150 мкм, где средний размер частиц определяют способом лазерной дифракции.

9. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п.1, включающий следующие стадии:

i) получение гранулята метформина, содержащего и связывающее вещество, и разбавитель, посредством влажного гранулирования,

ii) смешивание вилдаглиптина в форме частиц лекарственного средства и других фармацевтически приемлемых эксципиентов с гранулятом метформина,

iii) прессование полученной смеси с формированием таблеток.

10. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п.1, включающий следующие стадии:

i) получение гранулята метформина, содержащего и связывающее вещество, и разбавитель, посред-

ством влажного гранулирования,

ii) получение гранулята вилдаглиптина,

iii) смешивание гранулята вилдаглиптина и других фармацевтически приемлемых эксципиентов с гранулятом метформина,

iv) прессование полученной смеси с формированием таблеток.

11. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п.9 или 10, где соотношение общих масс между разбавителем и связывающим веществом в композиции составляет от 2,5:1 до 1:5, предпочтительно от 2:1 до 1:4, более предпочтительно от 1,5:1 до 1:3, где разбавитель выбран из маннита, лактозы, сорбита и микрокристаллической целлюлозы и их комбинаций, предпочтительно маннита и/или микрокристаллической целлюлозы, и связывающее вещество выбрано из гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) и их комбинаций, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы.

12. Способ получения твердой фармацевтической композиции по пп.9-11, где насыпной объем гранулята метформина со стадии i) находится в диапазоне от 1,5 до 3,2 мл/г, предпочтительно в диапазоне от 1,8 и 3,0 мл/г, и/или где значение потери массы при высушивании (LOD) гранулята метформина со стадии i) находится в диапазоне от 0,025 до 1,5%, предпочтительно от 0,05 до 0,8%, и/или где по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 60 мас.% гранул метформина, полученных на стадии i), находится в диапазоне размера частиц от 125 до 500 мкм, измеренном с помощью ситового анализа.

13. Способ получения твердой фармацевтической композиции по пп.9-12, включающий стадию покрытия пленочной оболочкой таблеток, полученных на стадии формирования таблеток.

14. Способ получения твердой фармацевтической композиции по пп.10-13, где по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 50 мас.% гранулята вилдаглиптина, полученного на стадии ii), находится в диапазоне размера частиц от 71 до 250 мкм, измеренном с помощью ситового анализа, и/или где насыпной объем гранулята вилдаглиптина со стадии ii) находится в диапазоне от 0,5 до 3,0 мл/г, предпочтительно в диапазоне от 1,0 до 2,5 мл/г, и/или где значение потери массы при высушивании (LOD) гранулята вилдаглиптина со стадии ii) находится в диапазоне от 0,05 до 1,8%, предпочтительно от 0,1 до 0,9%.

15. Способ получения твердой фармацевтической композиции по пп.10-14, где смесь вилдаглиптина и гранулята метформина дополнительно смешивают со смазывающим веществом с получением прессовочной смеси.

16. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п.15, где

значение потери массы при высушивании (LOD) прессовочной смеси находится в диапазоне от 0,05 до 1,7%, предпочтительно от 0,1 до 0,8%,

насыпной объем прессовочной смеси находится в диапазоне от 1,5 до 3,2 мл/г, предпочтительно в диапазоне от 1,8 до 3,0 мл/г, наиболее предпочтительно приблизительно 2,5 мл/г,

размер частиц прессовочной смеси, где по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 50 мас.% прессовочной смеси, находится в диапазоне от 125 до 500 мкм, измеренном с помощью ситового анализа.

17. Способ получения твердой фармацевтической композиции по пп.10-16, где гранулят вилдаглиптина покрыт оболочкой.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2