

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **029890**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.05.31

(21) Номер заявки
201100958

(22) Дата подачи заявки
2007.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/522* (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ПЕРОРАЛЬНОЙ ДОЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА DPP IV

(31) **06009201.2**

(32) **2006.05.04**

(33) **EP**

(43) **2012.04.30**

(62) **200802184; 2007.04.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(56) WO-A2-2004018468
US-B1-6548481
EP-A1-1537880

(72) Изобретатель:
**Кольрауш Аня, Ромер Патрик,
Зайфферт Герд (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.
(RU)**

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества ингибитор DPP IV, который представляет собой 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, или его соль, первый разбавитель, второй разбавитель, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество, раскрытые в формуле изобретения, и способу ее приготовления. Также изобретение относится к фармацевтической композиции в пероральной дозированной лекарственной форме, содержащей в качестве действующего вещества ингибитор DPP IV, который представляет собой 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, первый разбавитель, второй разбавитель, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество, раскрытые в формуле изобретения.

B1**029890****029890****B1**

Изобретение относится к фармацевтической композиции и фармацевтической композиции в пероральной дозированной лекарственной форме на основе выбранного ингибитора DPP IV, ее приготовлению и применению в медицине для лечения определенных состояний.

Фермент DPP IV (дипептидилпептидаза IV), известный также под названием CD26, представляет собой серинпротеазу, которая способствует отщеплению дипептидов у белков с пролиновым или аланиновым остатком на N-конце. Тем самым ингибиторы DPP IV влияют на уровень биоактивных пептидов, включая пептид GLP-1, в плазме крови и считаются многообещающими лекарственными веществами в лечении сахарного диабета.

При попытках приготовления фармацевтических композиций на основе выбранных ингибиторов DPP IV обнаруживалось, что ингибиторы DPP IV с первичной или вторичной аминогруппой оказываются несовместимы с целым рядом традиционных вспомогательных веществ, таких как микрокристаллическая целлюлоза, натрийкрахмалгликолят, натриевая соль кроскармеллозы, винная кислота, лимонная кислота, глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза и мальтодекстрины, проявляют склонность к разложению или создают проблемы с экстракцией при контакте с такими вспомогательными веществами. Хотя такие соединения и обладают исключительно высокой собственной стабильностью, однако они реагируют с большинством используемых в твердых лекарственных формах вспомогательных веществ и с содержащимися в них примесями, прежде всего при тесном контакте с ними, например, в таблетках и при высоком соотношении между вспомогательными веществами и лекарственным (действующим) веществом. Полагают, что при этом аминогруппа вступает в реакцию с обладающими восстановительным действием сахарами и с другими реакционноспособными карбонильными группами, а также с функциональными карбоксигруппами, образующимися, например, на поверхности микрокристаллической целлюлозы в результате окисления. С подобными непредвиденными трудностями приходится сталкиваться главным образом при применении выбранных ингибиторов в низких дозах, в которых их требуется использовать в связи с их исключительно высокой активностью или эффективностью. Исходя из вышеизложенного, существует потребность в фармацевтических композициях, которые позволили бы устранить указанные технические проблемы, связанные с неожиданно высокой активностью выбранных соединений-ингибиторов DPP IV.

Для решения этой задачи предлагается фармацевтическая композиция, предназначенная для регуляции уровня глюкозы в крови (гликемического контроля) у пациента с сахарным диабетом типа 1 или типа 2 и содержащая в качестве действующего вещества ингибитор DPP IV с аминогруппой, прежде всего со свободной или первичной аминогруппой, первый и второй разбавители, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество. Предлагаемая в изобретении фармацевтическая композиция может также содержать дополнительный разрыхлитель и дополнительное скользящее вещество. Предлагаемые фармацевтические композиции могут использоваться также для лечения ревматоидного артрита, ожирения и остеопороза, а также для поддерживающей терапии после аллотрансплантации.

Для применения в качестве разбавителей в предлагаемой фармацевтической композиции пригодны порошковая целлюлоза, безводный дикальцийфосфат, дигидрат дикальцийфосфата, эритрит, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, маннит, предварительно желатинизированный крахмал (ПЖК) и ксилит. Среди этих разбавителей предпочтительны маннит и предварительно желатинизированный крахмал.

К числу разбавителей, которые предпочтительно использовать в качестве второго разбавителя, относятся указанные выше разбавители - предварительно желатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (НЗ-ГПЦ), которые дополнительно обладают свойствами связующих.

Для применения в качестве смазывающих веществ в предлагаемой фармацевтической композиции пригодны тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, гидрогенизованное касторовое масло и стеарат магния. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния.

Для применения в качестве связующих в предлагаемой фармацевтической композиции пригодны коповидон (сополимеры винилпирролидона с другими производными винила), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), поливинилпирролидон (повидон), предварительно желатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (НЗ-ГПЦ), среди которых предпочтительны коповидон и предварительно желатинизированный крахмал.

Указанные выше связующие - предварительно желатинизированный крахмал и НЗ-ГПЦ - дополнительно обладают свойствами разбавителей и разрыхлителей и поэтому могут использоваться в качестве второго разбавителя или разрыхлителя.

Для применения в качестве разрыхлителей в предлагаемой в изобретении фармацевтической композиции пригодны кукурузный крахмал, кросповидон, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (НЗ-ГПЦ) и предварительно желатинизированный крахмал, среди которых предпочтителен кукурузный крахмал.

В предлагаемой фармацевтической композиции можно в качестве дополнительного скользящего вещества использовать коллоидный диоксид кремния.

В одном из вариантов предлагаемая фармацевтическая композиция содержит, например, маннит в

качестве разбавителя, предварительно желатинизированный крахмал в качестве разбавителя, который дополнительно обладает свойствами связующего, коповидон в качестве связующего, кукурузный крахмал в качестве разрыхлителя и стеарат магния в качестве смазывающего вещества.

Дозированные лекарственные формы, приготавливаемые на основе предлагаемых фармацевтических композиций, содержат действующие вещества в дозе от 0,1 до 100 мг. Предпочтительны дозированные лекарственные формы, содержащие действующие вещества в дозе 0,5, 1, 2,5, 5 и 10 мг.

Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция в пероральной дозированной лекарственной форме, содержащая в качестве действующего вещества ингибитор DPP IV, который представляет собой 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в дозе 0,5, 1, 2,5, 5 или 10 мг, первый разбавитель - маннит, второй разбавитель - предварительно желатинизированный крахмал, связующее - коповидон, разрыхлитель - кукурузный крахмал и смазывающее вещество - стеарат магния.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая пероральная дозированная лекарственная форма представляет собой таблетку, в частном случае - таблетку с пленочным покрытием.

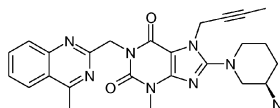
Типичные фармацевтические композиции содержат (в мас.%) действующее вещество в количестве от 0,5 до 20%, разбавитель 1 в количестве от 40 до 88%, разбавитель 2 в количестве от 3 до 40%, связующее в количестве от 1 до 5%, разрыхлитель в количестве от 5 до 15% и смазывающее вещество в количестве от 0,1 до 4%.

Предпочтительные фармацевтические композиции содержат (в мас.%) действующее вещество в количестве от 0,5 до 7%, разбавитель 1 в количестве от 50 до 75%, разбавитель 2 в количестве от 5 до 15%, связующее в количестве от 2 до 4%, разрыхлитель в количестве от 8 до 12% и смазывающее вещество в количестве от 0,5 до 2%.

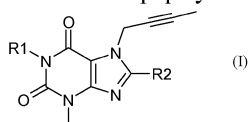
Предлагаемые в изобретении фармацевтические композиции предназначены для перорального применения (приема внутрь) и могут быть представлены в дозированной лекарственной форме в виде капсулы, таблетки или таблетки с пленочным покрытием (филм-таблетки). Обычно на долю пленочного покрытия приходится от 2 до 4%, преимущественно 3%, от всей композиции, и оно содержит пленкообразователь, пластификатор, скользящее вещество и необязательно один или несколько пигментов. Композиция для нанесения пленочного покрытия может содержать, например, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), тальк, диоксид титана и необязательно оксид железа.

Ингибитор DPP IV согласно изобретению представляет собой следующее соединение и его соли:

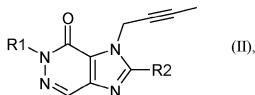
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(142)):



Также действующими веществами могут быть ингибиторы DPP IV с первичной аминогруппой и их соли, например, любой ингибитор DPP IV и его соль формулы (I)



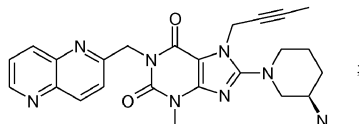
или формулы (II)



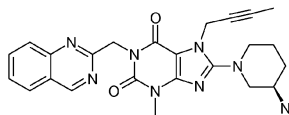
где R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламиногруппу или (2-(S)-аминопропил)метиламиногруппу.

К таким ингибиторам DPP IV можно отнести следующие соединения и их соли:

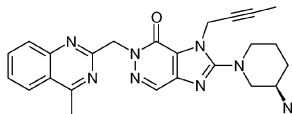
1-[(1,5)нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(252)):



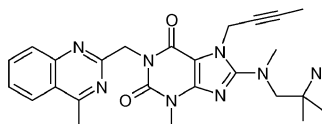
1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2(80)):



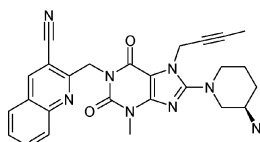
2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(4-метилхиназолин-2-илметил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидроимидазо[4,5-с]пиридазин-4-он (см. WO 2004/050658, пример 136):



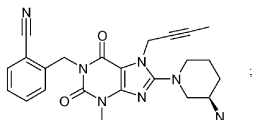
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метиламино]ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2(1)):



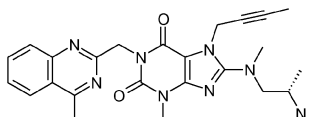
1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(30)):



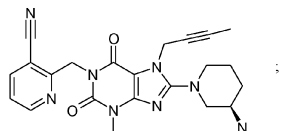
1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(39)):



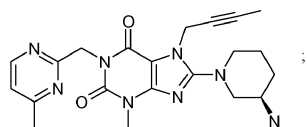
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)метиламино]ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2(4)):



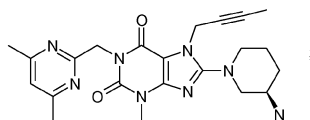
1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(52)):



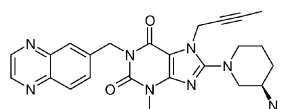
1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(81)):



1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(82)):



1-[(хиноксалин-6-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1(83)):



Для приготовления предлагаемых в изобретении композиций можно получать гранулят путем влажного гранулирования. Альтернативными методами гранулирования действующего вещества и вспомогательных веществ с использованием жидкости для гранулирования являются гранулирование в псевдооживленном слое или гранулирование в одном аппарате.

При влажном гранулировании жидкость для гранулирования представляет собой растворитель, такой как вода, этанол, метанол, изопропанол, ацетон, предпочтительно очищенную воду, и содержит связующее, такое как коповидон. Подобный растворитель является летучим компонентом, который не остается в конечном продукте. При гранулировании этим методом действующее вещество предварительно смешивают с остальными вспомогательными веществами, за исключением смазывающего вещества, и гранулируют с использованием водной жидкости для гранулирования в грануляторе, работающем с высоким сдвиговым усилием. После влажного гранулирования полученные гранулы просеивают во влажном состоянии, сушат и вновь просеивают в сухом состоянии. Для последующей сушки можно использовать, например, сушилку с сушкой в псевдооживленном слое.

Высушенные гранулы просеивают через приемлемое сито. После добавления остальных вспомогательных веществ, за исключением смазывающего вещества, смесь перемешивают в приемлемом смесителе обычного типа, например, в гравитационном смесителе, после чего добавляют смазывающее вещество, например, стеарат магния, и окончательно перемешивают в смесителе.

Таким образом, способ приготовления предлагаемой в изобретении фармацевтической композиции методом влажного гранулирования заключается, например, в том, что

- а) связующее, например, коповидон, при окружающей температуре растворяют в растворителе, например очищенной воде, с получением жидкости для гранулирования;
- б) ингибитор DPP IV смешивают в приемлемом смесителе с разбавителем и разрыхлителем с получением премикса (предварительно приготовленной смеси);
- в) премикс увлажняют жидкостью для гранулирования и затем увлажненный премикс гранулируют, например, в смесителе, работающем с высоким сдвиговым усилием;
- г) гранулированный премикс при необходимости просеивают через сито с размером ячеек по меньшей мере 1,0 мм, предпочтительно 1,6 мм;

д) гранулят сушат при входной температуре сушильного воздуха примерно от 40 до 75°C, предпочтительно от 55 до 65°C, например, в сушилке с сушкой в псевдооживленном слое до уменьшения массы высушиваемого материала на 1-5%;

е) высушенный гранулят деагломерируют, например, путем просеивания через сито с размером ячеек от 0,6 до 1,6 мм, предпочтительно 1,0 мм; и

ж) к грануляту добавляют, предпочтительно просеянное, смазывающее вещество для окончательного смешения, например, в смесителе с кубическим барабаном.

В другом варианте часть вспомогательных веществ или часть их количества, в частности, часть разрыхлителя (например, кукурузного крахмала) или разбавителя (например, предварительно желатинизированного крахмала), или дополнительный разрыхлитель (кросповидон) можно добавлять, минуя процесс гранулирования, перед окончательным смешением на стадии ж).

В еще одном варианте гранулят на стадиях а)-д) получают методом гранулирования в одном - многофункциональном - аппарате для гранулирования с созданием высокого сдвигового усилия и затем сушат в нем полученный гранулят.

Для получения капсул окончательную смесь в последующем расфасовывают в капсулы.

Для изготовления таблеток или их сердцевин из окончательной смеси в последующем на приемлемом таблетировочном прессе прессуют таблетки или их сердцевины с требуемой массой, с требуемыми размерами и с требуемой прочностью на раздавливание.

Для изготовления таблеток с пленочным покрытием приготавливают суспензию для нанесения покрытия, из которой затем на полученные прессованием сердцевин таблетки в стандартной машине для нанесения пленочного покрытия наносят покрытие до увеличения их массы примерно на 2-4%, предпочтительно на 3%. Используемый в составе подобной суспензии для нанесения пленочного покрытия растворитель является летучим компонентом, который не остается в конечном продукте. Для уменьшения необходимого количества смазывающего вещества в таблетках можно использовать внешнюю смазывающую систему.

Примеры

Пример 1. Композиция для прямого прессования.

Действующее вещество - ингибитор DPP IV с первичной аминогруппой - смешивают в смесителе, работающем с высоким сдвиговым усилием, со всеми остальными вспомогательными веществами, за исключением стеарата магния. Полученный таким путем премикс просеивают через сито с размером ячеек 1 мм. После добавления стеарата магния премикс перемешивают в гравитационном смесителе с получением окончательной смеси. Из этой окончательной смеси на приемлемом таблетировочном прессе затем прессуют таблетки. Таким способом можно изготавливать таблетки следующего состава:

Компонент	мг/таблетку	%/таблетку	мг/таблетку	%/таблетку
Действующее вещество	1,000	2,000	2,500	2,000
Маннит	43,250	86,500	108,125	86,500
ПЖК	5,000	10,000	12,500	10,000
Стеарат магния	0,750	1,500	1,875	1,500
Всего	50,000	100,000	125,000	100,000
Компонент	мг/таблетку	%/таблетку	мг/таблетку	%/таблетку
Действующее вещество	5,000	2,000	10,000	2,000
Маннит	216,250	86,500	432,500	86,500
ПЖК	25,000	10,000	50,000	10,000
Стеарат магния	3,750	1,500	7,500	1,500
Всего	250,000	100,000	500,000	100,000

Пример 2. Альтернативная композиция для прямого прессования Действующее вещество - ингибитор DPP IV с первичной аминогруппой - смешивают в смесителе, работающем с высоким сдвиговым усилием, со всеми остальными вспомогательными веществами, за исключением стеарата магния. Полученный таким путем премикс просеивают через сито с размером ячеек 1 мм. После добавления стеарата магния премикс перемешивают в гравитационном смесителе с получением окончательной смеси. Из этой окончательной смеси на приемлемом таблетировочном прессе затем прессуют таблетки. Таким способом можно изготавливать таблетки следующего состава:

Компонент	мг/таблетку	%/таблетку	мг/таблетку	%/таблетку
Действующее вещество	1,000	1,667	0,500	0,833
Дикальцийфосфат, безводный	46,400	77,333	46,900	78,177
НЗ-ГПЦ	12,000	20,000	12,000	20,000
Стеарат магния	0,600	1,000	0,600	1,000
Всего	60,000	100,000	60,000	100,000
Компонент	мг/таблетку	%/таблетку	мг/таблетку	%/таблетку
Действующее вещество	10,000	1,667	10,000	2,222
Дикальцийфосфат, безводный	464,000	77,333	344,000	76,788
НЗ-ГПЦ	120,000	20,000	90,000	20,000
Стеарат магния	6,000	1,000	6,000	1,000
Всего	600,000	100,000	450,000	100,000

Пример 3. Таблетки.

Коповидон растворяют при окружающей температуре в очищенной воде с получением жидкости для гранулирования. Отдельно в приемлемом смесителе действующее вещество - ингибитор DPP IV с первичной аминогруппой - смешивают с маннитом и частью предварительно желатинизированного крахмала с получением премикса. Этот премикс увлажняют жидкостью для гранулирования и затем гранулируют. После этого влажный гранулят просеивают через сито с размером ячеек 1,6 мм. Далее гранулят сушат при 55°C в приемлемой сушилке до остаточного содержания влаги, соответствующего уменьшению массы высушиваемого материала на 2-5%. Высушенный гранулят затем просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм. После этого гранулят смешивают в приемлемом смесителе с остальной частью предварительно желатинизированного крахмала. К этой смеси после деагломерации пропуская через сито с размером ячеек 1 мм добавляют стеарат магния. Затем путем окончательного перемешивания в приемлемом смесителе получают окончательную смесь, из которой прессуют таблетки. Таким способом можно изготавливать таблетки следующего состава:

Компонент	мг/таблетку	%/таблетку
Действующее вещество	10,000	1,667
Предварительно желатинизированный крахмал	210,000	35,000
Маннит	236,000	39,333
Коповидон	18,000	3,000
Всего (гранулят)	474,000	79,000
Предварительно желатинизированный крахмал	120,000	20,000
Стеарат магния	6,000	1,000
Всего	600,000	100,000

Пример 4. Таблетки с покрытием.

Коповидон растворяют при окружающей температуре в очищенной воде с получением жидкости для гранулирования. Отдельно в приемлемом смесителе действующее вещество - ингибитор DPP IV с первичной аминогруппой - смешивают с маннитом, предварительно желатинизированным крахмалом и кукурузным крахмалом с получением премикса. Этот премикс увлажняют жидкостью для гранулирования и затем гранулируют в смесителе, работающем с высоким сдвиговым усилием. После этого влажный

гранулят просеивают через сито с размером ячеек 1,6 мм. Затем гранулят сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем при температуре примерно 60°C до уменьшения массы высушиваемого материала на 2-4%. Из окончательной смеси затем прессуют сердцевину таблеток.

В приемлемом смесителе при окружающей температуре гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), тальк, диоксид титана и оксид железа суспендируют в очищенной воде, приготавливая таким путем суспензию для нанесения покрытия. Этой суспензией покрывают сердцевину таблеток до увеличения их массы примерно на 3% с получением таблеток с пленочным покрытием. Таким способом можно изготавливать таблетки следующего состава:

Компонент	мг	мг	мг	мг	мг
Действующее вещество	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Маннит	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Предварительно желатинизированный крахмал	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Кукурузный крахмал	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Коповидон	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Стеарат магния	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Общая масса (сердцевина таблетки)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
ГПМЦ	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
ПЭГ	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Диоксид титана	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Тальк	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Оксид железа, желтый	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Общая масса (таблетка с покрытием)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

Пример 5. Таблетки.

Коповидон растворяют при окружающей температуре в очищенной воде с получением жидкости для гранулирования. Отдельно в приемлемом смесителе действующее вещество - ингибитор DPP IV с первичной аминогруппой - смешивают в приемлемом смесителе с маннитом и предварительно желатинизированным крахмалом (ПЖК) с получением премикса. Этот премикс увлажняют жидкостью для гранулирования и затем гранулируют. После этого влажный гранулят просеивают через приемлемое сито. Затем гранулят сушат в приемлемой сушилке при температуре примерно 50°C до уменьшения массы высушиваемого материала на 3-5%. Высушенный гранулят затем просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Стеарат магния пропускают через сито с размером ячеек 1,0 мм и добавляют к грануляту. Затем путем окончательного перемешивания в приемлемом смесителе получают окончательную смесь, из которой прессуют таблетки.

Таким способом можно изготавливать таблетки следующего состава:

Компонент	мг	мг	мг	мг	мг
Действующее вещество	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Маннит	27,500	27,000	67,500	135,000	130,000
ПЖК	20,000	20,000	50,000	100,000	100,000
Коповидон	1,500	1,500	3,750	7,500	7,500
Стеарат магния	0,500	0,500	1,250	2,500	2,500
Общая масса таблетки	50,000	50,000	125,000	250,000	250,000

Пример 6. Варианты таблеток.

Коповидон растворяют при окружающей температуре в очищенной воде с получением жидкости для гранулирования. Отдельно в приемлемом смесителе действующее вещество - ингибитор DPP IV с первичной аминогруппой - смешивают с частью маннита, предварительно желатинизированного крахмала (ПЖК) и кукурузного крахмала с получением премикса. Этот премикс увлажняют жидкостью для гранулирования и затем гранулируют. После этого влажный гранулят просеивают через приемлемое сито. Затем гранулят сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем при входной температуре сушильного воздуха примерно 60°C до уменьшения массы высушиваемого материала на 1-4%. Высушенный гранулят затем просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Стеарат магния деагломерируют пропуская через сито и добавляют к грануляту. На этой же стадии добавляют также остальную часть, соответственно остальное количество вспомогательных веществ, которую/которое не использовали при гранулировании. Затем путем окончательного перемешивания в приемлемом смесителе получают окончательную смесь, из которой прессуют сердцевину таблеток.

В приемлемом смесителе при окружающей температуре гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и оксид железа суспендируют в очищенной воде, приготавливая таким путем суспензию для нанесения покрытия. Этой суспензией покрывают сердцевину таблеток до увеличения их массы примерно на 3% с получением таблеток с пленочным покрытием. Таким способом можно изготавливать таблетки следующего состава.

Пример 6.1. Таблетка с добавляемыми после процесса гранулирования вспомогательными веществами

Компонент	Композиция Д		Композиция Е	
	мг/таблетку	%/таблетку	мг/таблетку	%/таблетку
Действующее вещество	1,000	1,111	1,000	1,111
Маннит	23,300	25,889	66,950	74,389
ПЖК	4,500	5,000	4,500	5,000
Кукурузный крахмал	4,500	5,000	4,500	5,000
Коповидон	1,350	1,500	2,700	3,000
Всего (гранулят)	34,650	38,500	79,650	88,500
Кукурузный крахмал	4,500	5,000	4,500	5,000
ПЖК	4,500	5,000	4,500	5,000
Маннит	45,000	50,000		
Стеарат магния	1,350	1,500	1,350	1,500
Всего (сердцевина таблетки)	90,000	100,000	90,000	100,000

Пример 6.2. Таблетка с дополнительным, добавляемым после процесса гранулирования разрыхлителем

Компонент	мг	мг	мг	мг	мг
Действующее вещество	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Маннит	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
ПЖК	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Кукурузный крахмал	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Коповидон	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Общая масса (гранулят)	88,650	88,650	88,650	177,300	177,300
Стеарат магния	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Кросповидон	2,000	2,000	2,000	4,000	4,000
Общая масса (сердцевина таблетки)	92,000	92,000	92,000	184,000	184,000
ГПМЦ	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
ПЭГ	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Диоксид титана	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Тальк	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Оксид железа, желтый	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Общая масса (таблетка с покрытием)	95,000	95,000	95,000	189,000	189,000

Пример 6.3. Таблетка с высоким содержанием действующего вещества (композиция Г)

Компонент	мг/таблетку	%/таблетку	мг/таблетку	%/таблетку
Действующее вещество	25,000	27,778	50,000	27,778
Маннит	40,700	45,222	81,400	45,222
ПЖК	9,000	10,000	18,000	10,000
Кукурузный крахмал	9,000	10,000	18,000	10,000
Коповидон	2,700	3,000	5,400	3,000
Всего (гранулят)	86,400	96,000	172,800	96,000
Кросповидон	2,700	3,000	5,400	3,000
Стеарат магния	0,900	1,000	1,800	1,000
Всего (сердцевина таблетки)	90,000	100,000	180,000	100,000
ГПМЦ	1,500	1,667	2,500	1,389
Полиэтиленгликоль	0,150	0,167	0,250	0,139
Диоксид титана	0,750	0,833	1,250	0,694
Тальк	0,525	0,583	0,875	0,486
Оксид железа, желтый	0,075	0,083	0,125	0,069
Всего (таблетка с покрытием)	93,000	103,333	185,000	102,778

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества ингибитор DPP IV, который представляет собой 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, или его соль, первый разбавитель, второй разбавитель, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество, где

ингибитор DPP IV присутствует в дозе от 0,5 до 10 мг, и где

разбавители выбраны из группы, включающей порошковую целлюлозу, безводный дикальцийфосфат, дигидрат дикальцийфосфата, эритрит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и ксилит;

связующее выбрано из группы, включающей коповидон, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (повидон), предварительно желатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (НЗ-ГПЦ);

разрыхлитель выбран из группы, включающей кукурузный крахмал, кросповидон, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (НЗ-ГПЦ) и предварительно желатинизированный крахмал;

и

смазывающее вещество выбрано из группы, включающей тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, гидрогенизованное касторовое масло и стеарат магния,

где фармацевтическая композиция содержит, мас.%

действующее вещество в количестве от 0,5 до 7;

первый разбавитель в количестве от 50 до 75;

второй разбавитель в количестве от 5 до 15;

связующее в количестве от 2 до 4;

разрыхлитель в количестве от 8 до 12 и

смазывающее вещество в количестве от 0,5 до 2.

2. Фармацевтическая композиция в пероральной дозированной лекарственной форме, содержащая в качестве действующего вещества ингибитор DPP IV, который представляет собой 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в дозе 0,5, 1, 2,5, 5 или 10 мг, первый разбавитель, который представляет собой маннит, второй разбавитель, который представляет собой предварительно желатинизированный крахмал, связующее, которое представляет собой коповидон, разрыхлитель, который представляет собой кукурузный крахмал и смазывающее вещество, которое представляет собой стеарат магния.

3. Фармацевтическая композиция по п.2 в форме таблеток.

4. Фармацевтическая композиция по п.2 в форме таблетки с пленочным покрытием.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, содержащая от 2 до 4 мас.% пленочного покрытия, где пленочное покрытие включает пленкообразователь, пластификатор, скользящее вещество и необязательно один или несколько пигментов.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой пленочное покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), тальк, диоксид титана и оксид железа.

7. Фармацевтическая композиция по п.2 в форме таблетки с пленочным покрытием, где ингибитор DPP IV, представляющий собой 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин;

первый разбавитель, представляющий собой маннит;

второй разбавитель, представляющий собой предварительно желатинизированный крахмал;

связующее, представляющее собой коповидон;

разрыхлитель, представляющий собой кукурузный крахмал; и

смазывающее вещество, представляющее собой стеарат магния,

присутствуют в сердцевине таблетки.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-7, где 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин содержится в дозе 5 мг.

9. Способ приготовления фармацевтической композиции по п.1, заключающийся в том, что:

а) связующее растворяют в растворителе с получением жидкости для гранулирования;

б) ингибитор DPP IV смешивают с разбавителем и разрыхлителем с получением премикса;

в) премикс увлажняют жидкостью для гранулирования и затем увлажненный премикс гранулируют;

г) гранулированный премикс просеивают через сито с размером ячеек по меньшей мере 1,0 мм;

д) гранулят сушат при температуре примерно от 40 до 75°C до уменьшения массы высушиваемого материала на 1-5%;

е) высушенный гранулят просеивают через сито с размером ячеек по меньшей мере 0,6 мм;

ж) к грануляту добавляют смазывающее вещество с последующим смешиванием и получением окончательной смеси.

10. Способ по п.9, при осуществлении которого дополнительно:

з) из окончательной смеси прессуют сердцевину таблеток;

и) готовят суспензию для нанесения покрытия;
к) на сердцевину таблеток наносят покрытие из суспензии для нанесения покрытия до увеличения их массы на примерно 2-4% с получением таблеток с пленочным покрытием.

11. Фармацевтическая композиция по п.2, содержащая, мас.%

действующее вещество в количестве от 0,5 до 7;

первый разбавитель в количестве от 50 до 75;

второй разбавитель в количестве от 5 до 15;

связующее в количестве от 2 до 4;

разрыхлитель в количестве от 8 до 12 и

смазывающее вещество в количестве от 0,5 до 2.

12. Фармацевтическая композиция по п.1 в форме капсулы, таблетки или таблетки с пленочным покрытием.

13. Фармацевтическая композиция по п.12 в форме таблетки или таблетки с пленочным покрытием.

14. Фармацевтическая композиция по п.1 в форме таблетки с пленочным покрытием, где ингибитор DPP IV, разбавители, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество присутствуют в сердцевине таблетки.

15. Фармацевтическая композиция по пп.1, 12, 13 или 14, где разбавители выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, маннита и предварительно желатинизированного крахмала.

