



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2019.12.23

(21) Номер заявки  
201290032

(22) Дата подачи заявки  
2010.07.30

(51) Int. Cl. C07D 207/16 (2006.01)  
A61K 31/4015 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01)

---

(54) ГРАНУЛЯТ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ВИЛДАГЛИПТИН, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

---

(31) P-200900216; P-200900295

(32) 2009.07.31; 2009.10.16

(33) SI

(43) 2012.06.29

(86) PCT/EP2010/004689

(87) WO 2011/012322 2011.02.03

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

(72) Изобретатель:  
Зупет Рок, Смодис Янез, Стропник  
Тадей, Андерлуг Марко, Врбинц  
Миха, Врецер Франц, Пецавар Аница,  
Кукец Симон (SI)

(74) Представитель:  
Харин А.В. (RU)

(56) VILLHAUER E. B.  
ET AL.: "1-AA(3-HYDROXY-1-ADAMANTYL)  
AMINOLIACETYLLI-2-CYANO-(S)-  
PYRROLIDINE: A POTENT, SELECTIVE,  
AND ORALLY BIOAVAILABLE DI

PEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITOR  
WITH ANTIHYPERGLYCEMIC PROPERTIES",  
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,  
AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,  
WASHINGTON, US, vol. 46, no. 13, 1 January 2003  
(2003-01-01), pages 2774-2789, XP001165747, ISSN:  
0022-2623, DOI: DOI: 10. 1021/ JM030091L Scheme  
1, step (iv); compounds 3a and 12j; General Method  
A, page 2782

WO-A1-2004092127

WO-A2-2006135693

US-A1-2008167479

Mieczyslaw Makosza and Michal Fedorynski:  
"Phase Transfer Catalysis" In: "Encyclopedia of  
Catalysis", 15 July 2002 (2002-07-15), John Wiley &  
Sons, Inc., XP002616580, pages 1-59, pages 9 and 10,  
"Alkylati on of N-Anions"

SALVATORE R. N. ET AL.: "Synthesis  
of secondary amines", TETRAHEDRON, ELSEVI  
ER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,  
vol. 57, no. 37, 10 September 2001 (2001-09-10),  
pages 7785-7811, XP004304423, ISSN: 0040-4020,  
DOI: DOI:10. 1016/S0040-4020(01)00722-0 chapter  
2.1.1.1.; page 7787, 3rd ful I paragraph; page 7788,  
and ful I paragraph

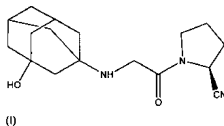
(57) Изобретение относится к способу получения гранулята, включающего вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, включающему: а) обеспечение материала, состоящего из вилдаглиптина или его соли присоединения кислоты; б) смешивание материала, состоящего из вилдаглиптина или его соли присоединения кислоты, по меньшей мере с одним эксципиентом и/или дополнительным(и) активным(и) ингредиентом(ами) с получением смеси, включающей вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты; в) гранулирование смеси, включающей вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, причем гранулирование представляет собой влажное гранулирование с жидкостью, не содержащей желатина, представляющей собой этанол, и при влажном гранулировании используют связующее вещество, выбранное из гидроксипропилцеллюлозы. Изобретение также относится к грануляту, включающему вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, полученному раскрытым способом, и к фармацевтической композиции на основе раскрытого гранулята. Изобретение обеспечивает гранулят с улучшенной стабильностью при хранении и стабильностью в экстремальных условиях, а также низким содержанием продуктов разложения.

### Область техники

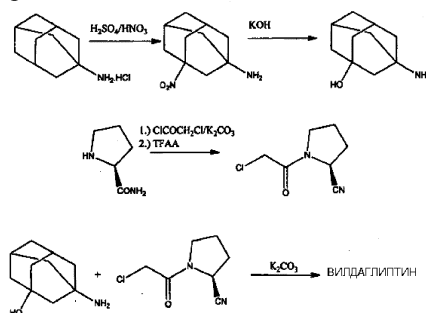
Изобретение относится к грануляту, включающему вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, способу его получения, а также к его применению в фармацевтической композиции.

### Предпосылки создания изобретения

Вилдаглиптин представляет собой активное фармацевтическое вещество эмпирической формулы  $C_{17}H_{25}N_3O_2$  с молекулярной массой 303,4 г/моль. Вилдаглиптин является международным общепринятым названием (2S)-1-[[[3-гидрокситрицикло[3.3.1.1.1.]дек-1-ил]амино]ацетил]-2-пирролидин карбонитрил и имеет структуру формулы (I).



Вилдаглиптин представляет собой ингибитор дипептидил пептидазы IV (DPP-IV) и описан в документе EP 1137635. Патент '635 раскрывает синтез вилдаглиптина способом, представленным на схеме 1.



Вилдаглиптин может существовать в (2S) и (2R) энантиомерных формах. Стереизомером с желаемой биологической активностью является (2S) энантиомер. Соответственно, желательно синтезировать (2S)-вилдаглиптин с высокой стереохимической чистотой. Способ, обеспечивающий получение вилдаглиптина с высокой энантиомерной чистотой раскрывается в публикации международного патента WO 2004/092127. В данной ссылке раскрываются композиции, содержащие от 95 до 99,99% (2S)-вилдаглиптина.

Однако остается потребность в способе получения вилдаглиптина высокой химической и энантиомерной чистоты.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения гранулята, включающего вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, включающему:

- а) обеспечение материала, состоящего из вилдаглиптина или его соли присоединения кислоты;
- б) смешивание материала, состоящего из вилдаглиптина или его соли присоединения кислоты, по меньшей мере с одним эксципиентом и/или дополнительным(и) активным(и) ингредиентом(ами) с получением смеси, включающей вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты;
- в) гранулирование смеси, включающей вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, причем гранулирование представляет собой влажное гранулирование с жидкостью, не содержащей желатина, представляющей собой этанол,

и при влажном гранулировании используют связующее вещество, выбранное из гидроксипропил-целлюлозы.

В частных вариантах осуществления раскрытый способ дополнительно включает прессование гранулята, включающего вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, в один или несколько комприматов, или же составление гранулята, включающего вилдаглиптин и/или его соль присоединения кислоты, в одну или несколько гранул путем экструзии и сферонизации. На получаемые компримат(ы) или гранулу(ы) может быть дополнительно нанесено покрытие. Кроме того, компримат(ы), гранула(ы), покрытый(ые) компримат(ы) или покрытая(ые) гранула(ы) могут быть дополнительно введены в капсулу(ы) или саше.

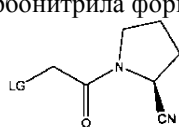
Изобретение также относится к грануляту, включающему вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, полученному раскрытым способом, и к фармацевтической композиции, включающей или состоящей из раскрытых гранулята(ов), или включающей или состоящей из раскрытых покрытых или не покрытых компримата(ов), или включающей или состоящей из раскрытых покрытых или не покрытых гранул(ы).

В частных вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой твердую пероральную лекарственную форму, выбранную из группы, состоящей из таблеток, микрогранул, и капсул, заполненных раскрытым гранулятом, комприматами или гранулами.

### Подробное описание изобретения

Вилдаглиптин может быть получен способом, включающим стадию взаимодействия 2-ацетил за-

мещенного (S)-1-(ацетилпирролидин-2-карбонитрила формулы (II)



(II).

предпочтительно (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила с 3-амино-1-адамантолом формулы (III) в присутствии катализатора межфазового переноса. Реакционная смесь может включать первую и вторую фазы, где первая фаза представляет собой жидкую фазу и вторая фаза предпочтительно представляет собой твердую фазу, необязательно содержащую два или несколько разных компонента, нерастворимых в растворителе первой фазы. По усмотрению, может присутствовать основание.

В одном из воплощений первая и вторая фазы включают первый и второй растворители соответственно, которые, по существу, являются нерастворимыми друг в друге, т.е. при объединении в реакционном сосуде образуют двухфазную систему. Растворители, по существу, являются нерастворимыми друг в друге, при смешивании их равных объемов образуется двухфазная система, в которой объемы двух фаз являются по существу равными. Предпочтительно нерастворимые растворители являются растворимыми друг в друге в диапазоне примерно 1% (исходя из массы) или с меньшим содержанием.

В другом воплощении способа первая фаза представляет собой жидкую фазу, вторая фаза представляет собой твердую фазу, необязательно состоящую из двух или нескольких различных компонентов, нерастворимых в растворителе первой фазы. Предпочтительно вторая фаза включает твердую поверхность неорганического основания, нерастворимого в первом растворителе, например KOH, NaOH, LiOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.д., в частности K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

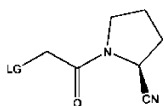
LG в соединении формулы (II) представляет собой уходящую группу для нуклеофильных реакций, такую как Cl-, Br-, I-, пара-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>O-, пара-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>O-, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, или CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, предпочтительно Cl.

При взаимодействии соединений формулы (II) и (III) в присутствии неорганического основания, один или несколько реагентов растворяют в первом растворителе, и один или несколько реагентов растворяют во втором растворителе, либо оставляют нерастворенными в первом растворителе, и они не присутствуют во втором растворителе. Поскольку по меньшей мере один из растворителей является по существу нерастворимым в первом растворителе, образуется двухфазная система, и реакция протекает на границе раздела двух фаз.

Скорость подобного межфазного взаимодействия можно существенно повысить с помощью катализатора межфазового переноса (КФП).

Известно несколько классов соединений, способных действовать в качестве катализатора межфазового переноса, например четвертичные амины, такие как тетрабутиламмоний гидросульфат, или бензилтриэтиламмония хлорид или бромид; соединения фосфора, краун-эфиры и т.д. Бензилтриэтиламмония хлорид является предпочтительным КФП.

В одном воплощении синтетического способа 2-ацетил замещенный (S)-1-(ацетилпирролидин-2-карбонитрил) формулы (II)



(II).

предпочтительно (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрил и 3-амино-1-адамантол (III) вместе с неорганическим основанием взаимодействуют в присутствии катализатора межфазового переноса в реакционной системе, содержащей первую и вторую фазы, причем первая фаза включает первый растворитель, выбранный из группы нитрилов, таких как ацетонитрил, кетонов, таких как ацетон, 2-бутанон, 2-или 3-пентанон; эфиров, таких как C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкиловые эфиры, предпочтительно тетрагидрофурана, или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> сложных эфиров, таких этилацетат, изопропилацетат, изобутилацетат, а также их смесей, а вторая фаза включает твердую поверхность неорганического основания, нерастворимого в первом растворителе, например KOH, NaOH, LiOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.д., в частности K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Также возможен вариант способа, где (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрил, а также 3-амино-1-адамантол (III), вместе с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, взаимодействуют в присутствии бензилтриэтил хлорида аммония в реакционной системе, содержащей первую и вторую фазы, причем первая фаза включает первый растворитель, представляющий собой ацетонитрил, и вторая фаза включает твердую поверхность K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Основание присутствует в количестве примерно от 1 до 10 молярных эквивалентов, предпочтительно в количестве от 3 до 5 эквивалентов, по отношению к количеству молей соединения формулы (II).

Соединение формулы (II) можно получить, например, согласно описанию, приведенному в документе EP 1137635 или EP 1620369. Также его можно получить в виде соли присоединения кислоты, например в виде 4-ацетамидобензоата, ацетата, адипата, альгината, 4-аминосалицилата, аскорбата, аспартата, бензосульфата, бензоата, бутирата, камфората, камфорсульфоната, карбоната, циннамата, цитрата, цикламата, циклопентанпропионата, деканоата, 2,2-дихлорацетата, диглюконата, додецилсульфата, этан-

1,2-дисульфоната, этансульфоната, формиата, fumarата, галактарата, гентизата, глюкогептаноата, глюконата, глюкороната, глутамата, глицерофосфата, гликолята, гемисульфата, гептаноата, гексаноата, гиппурата, гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, 2-гидроксиэтансульфоната, изобутирата, лактата, лактобионата, лаурата, малата, малеата, малоната, манделата, метансульфоната, нафталин-1, 5-дисульфоната, 2-нафталинсульфоната, никотината, нитрата, октаноата, олеата, оротата, оксалата, 2-оксоглутарата, пальмитата, памоата, пектината, персульфата, 3-фенилпропионата, фосфата, пикрата, пидолата (L-пироглутамат), пивалата, пропионата, салицилата, себацината, гидросебацината, стеарата, сукцината, сульфата, танната, тартрата, гидротартрата, тиоцината, тозилата и ундеканоата. В случае полиосновных кислот, включаются кислоты, в которых отсутствуют все кислые протоны, а также те, в которых один или, например как в случае цитрата, отсутствуют два протона, как например, в случае гидросульфата, гидромалоната, гидрофумарата, гидромалата, гидромалеата, гидротартрата, и гидрогалактаратовой соли соединения (II). Соединения формулы (II), в частности (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрил предпочтительно представляет собой выделенное соединение с оптической чистотой от 95,00 до 99,95 мас.%, а также с чистотой от 98,00 до 99,95 мас.%. Содержание воды предпочтительно должно составлять менее 0,5 мас.%, более предпочтительно менее 0,1 мас.%.  
 Чистоту и энантиомерную чистоту (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрил и соединения (II) в общем можно определить с помощью следующего ВЭЖХ способа.

#### Способ определения хроматографической чистоты

Колонка: Ascentis Express C8, размер частиц 2,7 мкм, 100×4,6 мм внутренний диаметр.

Элюент А: 0,02 М K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, рН устанавливается до 8,0 фосфорной кислотой.

Элюент В: ацетонитрил.

Градиент:

Время (мин)	Об.% А	Об.% В
0	95	5
6,5	95	5
17	35	65
19	35	65
20	95	5

Время задержки: 4 мин.

Скорость потока: 1,2 мл/мин.

Детектирование: УФ, 210 нм.

Инжекционный объем: 5 мкл.

Температура колонки: 30°C.

Разбавитель: 50% метанол.

Подготовка образца: точно взвешивают примерно 20 мг образца в мерную колбу объемом 20 мл, растворяют и разбавляют до объема разбавителем.

Расчет: используется способ выражения площади в процентах. Не интегрируйте пики растворителя.

#### Способ определения энантиомерной чистоты

Колонка: Chiralpak IA, размер частиц 5 мкм, 250×4,6 мм внутренний диаметр.

Подвижная фаза: метанол:этанол в соотношении 50:50.

Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Детектирование: УФ, 215 нм.

Инжекционный объем: 20 мкл.

Температура колонки: 25°C.

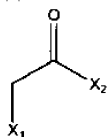
Разбавитель: этанол.

Подготовка образца: точно взвешивают примерно 20 мг образца в мерную колбу объемом 20 мл, растворяют и разбавляют до объема разбавителем.

Вычисления:

$$\%R\text{-энантиомера} = \frac{\text{площадь}_{S\text{-энантиомер}}}{\sum (\text{площадь}_{S\text{-энантиомер}} + \text{площадь}_{R\text{-энантиомер}})} \times 100\%$$

Соединение (II) можно получить взаимодействием соединения формулы (IV)



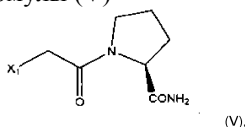
(IV),

где независимо друг от друга

X<sub>1</sub> представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, предпочтительно Cl; пара-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>O-, пара-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>O-, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O- или CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-;

$X_2$  представляет собой галоген, OH, O-C(=O)-CH<sub>2</sub>X<sub>3</sub>, -OSO<sub>2</sub>-(C<sub>1-8</sub>)алкил или -O-SO<sub>2</sub>-(арил) и X<sub>3</sub> представляет собой галоген,

с L-пролинамидом с получением формулы (V)



в присутствии диметилацетамида (ДМА), с последующим взаимодействием полученного соединения (V) с или без выделения соединения (V), с агентом дегидратации, таким как трифторуксусный ангидрид, галогенид циануровой кислоты, предпочтительно хлорид циануровой кислоты, реагент Вилсмейера (хлориминовый ион), или реагент Голда (Me<sub>2</sub>NCH=NCH=NMe<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, получаемый из хлорида циануровой кислоты и диметилформамида) с образованием соединения (II). По усмотрению присутствует основание (органическое или неорганическое), например KOH, NaOH, LiOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.д., в частности K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Соединение формулы (V) можно, выделить при необходимости в виде соли присоединения кислоты, например в виде 4-ацетамидобензоата, ацетата, адипата, альгината, 4-аминосалицилата, аскорбата, аспартата, бензолсульфоната, бензоата, бутирата, камфората, камфорсульфоната, карбоната, циннамата, цитрата, цикламата, циклопентанпропионата, деканоата, 2,2-дихлорацетата, диглюконата, додецилсульфата, этан-1,2-дисульфата, этансульфоната, формата, fumarата, галактарата, гентизата, глюконата, глюкуроната, глутамата, глицерофосфата, гликолята, полусульфата, гептаноата, гексаноата, гиппурата, гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, 2-гидроксиэтансульфоната, изобутирата, лактата, лактобионата, лаурата, малата, малеата, малоната, манделата, метансульфоната, нафталин-1,5 дисульфата, 2-нафталинсульфоната, никотината, нитрата, октаноата, олеата, оротата, оксалата, 2-оксоглутарата, пальмитата, памоата, пектината, персульфата, 3-фенилпропионата, фосфата, пикрата, пидолата (L-пироглутамат), пивалата, пропионата, салицилата, себагината, гидросебагината, стеарата, сукцината, сульфата, танната, тартрата, гидротартрата, тиоцианата, тозилата, и ундеканата. В случае многоосновной кислоты, включаются кислоты, в которых отсутствуют все кислые протоны, а также в которых отсутствует один или, как например, в случае с цитратом, два протона, например в случае солей гидросульфата, гидромалоната, гидрофумарата, гидромалата, гидромалеата, гидротартрата и гидрогалактарата, или в виде основания, как обозначено в формуле (V). Соединения формулы (V), в частности (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбоксамид предпочтительно выделять с оптической чистотой от 95,00 до 99,95 мас.%, а также с чистотой от 98,00 до 99,95 мас.%. Содержание воды предпочтительно должно составлять менее 0,5 мас.%, более предпочтительно менее 0,1 мас.%, с общим содержанием аминокислот менее 0,3 мас.%.

L-пролинамид является коммерчески доступным с химической и энантиомерной чистотой около 95 мас.%, предпочтительно выше 99 мас.%, более предпочтительно более 99,9 мас.%. Содержание воды в L-пролинамиде предпочтительно составляет менее 0,5 мас.%, более предпочтительно менее 0,1 мас.%, общее содержание аминокислот менее 0,3 мас.% и общее содержание L-глутамата, пролина и (S)-1-пирролин-5-карбоксилата менее 0,1 мас.% каждого.

3-Амино-1-адамантол формулы (III) является коммерчески доступным с химической и энантиомерной чистотой выше 95 мас.%, предпочтительно более 99 мас.%, более предпочтительно более 99,9 мас.%. Содержание воды в 3-амино-1-адамантоле предпочтительно составляет менее 0,5 мас.%, более предпочтительно менее 0,1 мас.%, наиболее предпочтительно менее 0,05 мас.%.

Соединения формулы (II) и (III), или их соли, в твердой форме или в виде своих растворов, а также неорганическое основание, сочетают в любом порядке с образованием двухфазной реакционной системы, содержащей первую и вторую фазы. Объединение можно выполнять в любом подходящем сосуде, снабженном средством для интенсивного перемешивания реакционной системы с целью увеличения площади поверхности раздела двух фаз. Объединение можно выполнять при любой температуре от примерно 20 до 95°C, предпочтительно при 50°C. Реакцию оставляют протекать в двухфазной системе на время, которое могут установить специалисты данного уровня техники исходя из температуры взаимодействия.

По истечении времени реакции и с целью улучшения разделения фаз, реакционную систему оставляют охлаждаться, предпочтительно при температуре от примерно 5 до примерно 30°C, после разделяют первую и вторую фазы. Если вторая фаза является твердой, раствор первого растворителя отфильтровывают с целью отделения его от второй фазы. При необходимости, жидкую фазу(ы) можно экстрагировать один или несколько раз и экстракт(ы) объединить в первую фазу. Растворитель удаляют из отделенной первой фазы, предпочтительно выпариванием, особенно предпочтительно при низком давлении, с получением неочищенного остатка.

Неочищенный остаток можно растворить или диспергировать в подходящем растворителе и перекристаллизовать или мацерировать, достигнув желаемой чистоты. Подходящими растворителями являются, например, ацетон, изопропиловый спирт, изобутиловый спирт, 2-бутанон, этилацетат или их смеси, предпочтительно смесь включает этилацетат и изопропиловый спирт.

Вилдаглиптин (I) можно перевести в одну из его солей присоединения кислоты, согласно, например, описанному в EP 1912938, либо после кристаллизации неочищенного продукта или непосредственно из реакционной смеси, по усмотрению, до испарения летучих компонентов, и, также по усмотрению, перевести обратно в основную форму формулы (I) с целью достижения дополнительной очистки.

Вилдаглиптин можно получить, путем регулирования параметров кристаллизации, в виде частиц требуемого среднего размера, от 3 до 600 мкм, предпочтительно от 20 до 150 микрометров и от 250 до 350 микрометров, в зависимости от способа, используемого для получения конечной твердой пероральной лекарственной формы, содержащей вилдаглиптин (I).

Вилдаглиптин может быть в виде тонкодисперсных частиц или микронизированного вилдаглиптина, включающего совокупность частиц вилдаглиптина, где средний размер частиц составляет от примерно 3 мкм до примерно 25 мкм, и/или 10 об.% или менее всей совокупности частиц обладают диаметром частиц равным или выше 50 мкм.

Микронизированный вилдаглиптин, включающий совокупность частиц вилдаглиптина можно получить измельчением, используя струйную мельницу, обеспечивающую средний размер получаемых частиц от примерно 3 мкм до примерно 25 мкм, и/или 10 об.% или менее всей совокупности частиц, обладают диаметром частиц равным или более 30 мкм.

Струйная мельница или "микронная коллоидная мельница" является наиболее предпочтительным видом мельниц, поскольку позволяет получить частицы маленького размера в очень узком диапазоне распределения по размерам, т.е. тонкодисперсный материал. Как известно специалистам данной области техники, в струйных мельницах используется кинетическая энергия столкновений между частицами, распределенными в быстро движущемся потоке среды (обычно в воздухе) для измельчения частиц. Воздухоструйная мельница является предпочтительной струйной мельницей. Распределенные частицы подаются под давлением в рециркулирующий поток частиц. Частицы с меньшим размером выводятся в верхнюю часть мельницы и направляются в отверстие, соединенное с устройством сортировки частиц по размерам, таким как циклон.

Исходное сырье сперва следует измельчить до размеров примерно 30 до 100 мкм, используя обычную шаровую, вальцовую или молотковую мельницу.

Исходный материал, в частности материал, включающий или состоящий из вилдаглиптина и доведенный до нужного размера, с помощью, например, размалывания, может характеризоваться средним размером частиц от примерно 200 мкм до примерно 600 мкм.

Материал подается в систему измельчения со скоростью подачи, контролируемой шнековым транспортером или вибрационным питателем. Воздухоструйная мельница управляется при контролируемом давлении воздуха. Для устройства Microgrinding MC-500 KX, скорость подачи составляет 40-80 кг/ч, давление подаваемого воздуха составляет 6-8,5 Бар и воздуха измельчения 3-6 Бар.

Микронизацию можно выполнять с помощью штифтовой мельницы. Исходный материал должен характеризоваться средним размером частиц примерно 20-100 мкм. Материал подается в перемалывающую систему со скоростью подачи, контролируемой шнековым транспортером или вибрационным питателем. Мельница управляется с контролируемой скоростью.

В случае модели Alpine UPZ 160, скорость подачи составляет 60-75 кг/ч, скорость мельницы составляет 7000-15000 об/мин.

Микронизированный вилдаглиптин можно использовать для получения фармацевтических композиций, находящихся в виде твердых пероральных лекарственных форм, например в виде прессованных таблеток. Прессованные таблетки получают способами влажного гранулирования, известными из уровня техники. Дополнительно к фармацевтически активному агенту или лекарству, прессованные таблетки содержат некоторое количество фармацевтически инертных ингредиентов, называемых эксципиентами. Некоторые эксципиенты позволяют или облегчают обработку лекарства в лекарственную форму таблеток. Другие эксципиенты способствуют надлежащей доставке лекарства посредством, например, облегчения разрыхления.

В контексте настоящего изобретения, термин "соль вилдаглиптина присоединения кислоты" может в частности означать фармацевтически приемлемую соль вилдаглиптина присоединения кислоты, а термин "соль вилдаглиптина" может в частности означать фармацевтически приемлемую соль вилдаглиптина. Термин "фармацевтически приемлемая (присоединения кислоты) соль" относится в контексте настоящей заявки в частности к солям, являющимся, по результатам тщательной медицинской оценки, подходящими для использования при контакте с тканями человека или животного, не вызывая токсических эффектов, раздражения, аллергических реакций, либо иных проблем и осложнений, соизмеримых с разумным соотношением выгода/риск. Фармацевтически приемлемой солью вилдаглиптина может быть, в частности, соль гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, полусульфат, сульфат, лактат, карбонат, 4-ацетамидобензоат, ацетат, адипат, алгинат, аскорбат, аспаргат, бензолсульфонат, бензоат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циннамат, цитрат, цикламат, циклопентанпропионат, деканоат, 2,2-дигидрохлорацетат, диглюконат, додецилсульфат, этан-1,2-дисульфат, этансульфонат, формат, фумарат, галактарат, гентисат, глюкогептаноат, глюконат, глюкуроат, глутамат, глицерофосфат, гликолат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, 2-гидроксиэтансульфонат, изобутират, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат,

метансульфонат, никотинат, нитрат, октаноат, олеат, орорат, оксалат, 2-оксоглутарат, пальмитат, памоат, пектинат, 3-фенилпропионат, фосфат, L-пироглутамат, пивалат, пропионат, салицилат, себацинат, гидросебацинат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, гидротартрат, тозилат или ундеканат.

Дополнительным(и) ингредиентом (ингредиентами) для смешивания с видаглиптином или его солью присоединения кислоты для получения смеси, включающей видаглиптин или его соль присоединения кислоты может быть например, активный ингредиент(ы) и/или эксципиент(ы), например, по меньшей мере, один разбавитель(и), связующее вещество(а), разрыхлитель(и), антиоксидант(ы), рН модификатор(ы), агент(ы), улучшающий скольжение, адсорбент(ы) и т.п.

Согласно иной цели, настоящее изобретение также предлагает способ получения гранулята, включающего видаглиптин или его соль присоединения кислоты, где способ включает: а) предоставление материала, состоящего из видаглиптина или его соли присоединения кислоты; б) смешивание материала, состоящего из видаглиптина или его соли присоединения кислоты с одним или несколькими дополнительными ингредиентами, с получением смеси, включающей видаглиптин или его соль присоединения кислоты; с) гранулирование смеси, содержащей видаглиптин или его соль присоединения кислоты, причем гранулирование может представлять собой влажное гранулирование. Предпочтительно, материал, включающий видаглиптин или его соль присоединения кислоты, можно получить способом, включающим взаимодействие 2-ацетил замещенного (S)-1-(ацетилпирролидин)-2-карбонитрила формулы (II) и 3-амино-1-адамантола формулы (III) в присутствии катализатора межфазового переноса. Предпочтительно, влажное гранулирование, в частности гранулирование, активированное жидкостью, предпочтительно безводное влажное гранулирование, можно выполнять с жидкостью (жидкостями) для гранулирования, не содержащими желатина. Во время влажного гранулирования с жидкостями, не содержащими желатина, смесь, содержащую видаглиптин или его соль присоединения кислоты контактирует с жидкостью(ями) для гранулирования, не содержащими желатина. Неожиданно, влажное гранулирование с жидкостью(ями), не содержащими желатина, является предпочтительным при получении фармацевтических композиций в промышленном масштабе.

Способ получения видаглиптина или его соли присоединения кислоты может дополнительно включать: регулировку среднего размера частиц, предпочтительно уменьшение среднего размера частиц выделенного видаглиптина или очищенного видаглиптина, либо соли видаглиптина присоединения кислоты, или смеси, включающей видаглиптин или его соль присоединения кислоты, в частности перед выполнением гранулирования.

Способ получения гранулята, включающего или состоящего из видаглиптина или его соли присоединения кислоты может дополнительно включать: регулировку среднего размера частиц, предпочтительно уменьшение среднего размера частиц материала, включающего или состоящего из видаглиптина или его соли присоединения кислоты, либо смеси, включающей видаглиптин или его соль присоединения кислоты, в частности перед выполнением гранулирования.

Средний размер частиц можно отрегулировать, предпочтительно уменьшить таким образом, чтобы частицы, полученные после регулировки, предпочтительно уменьшения, характеризовались средним размером частиц в диапазоне от примерно 3 мкм до примерно 25 мкм, и/или чтобы 10 об.% или менее общей полученной совокупности частиц после регулировки, предпочтительно уменьшения среднего размера частиц, характеризовались средним диаметром частиц, равным или более около 50 мкм.

Стадия регулировки, предпочтительно уменьшения среднего размера частиц может включать одну или несколько стадий размалывания. Предпочтительно одна или несколько стадий размалывания выполняются с помощью одной или нескольких мельниц, выбранных из группы, состоящей из штифтовой мельницы, струйной мельницы, шаровой мельницы, валковой мельницы или молотковой мельницы, либо комбинации данных типов мельниц.

Предпочтительно влажное гранулирование представляет собой гранулирование, активируемое жидкостью, в частности гранулирование, активируемое жидкостью, не содержащей воды. В еще одном воплощении настоящего изобретения, влажное гранулирование включает гранулирование, активируемое жидкостью, в частности гранулирование, активируемое жидкостью, содержащей воду.

Предпочтительно при гранулировании добавлять, в частности во время влажного гранулирования, в частности во время гранулирования, активируемого жидкостью, особенно в процессе гранулирования, активируемого жидкостью, не содержащей воды, менее 10 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 8,5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 8,5 мас.%, в частности от 3,5 до 8,5 мас.% безводной жидкости, более предпочтительно от 4 до 8 мас.% исходя из массы гранулируемого видаглиптина или исходя из общей массы гранулируемой соли видаглиптина присоединения кислоты.

Кроме того, предпочтительно добавлять во время гранулирования, активируемого жидкостью, не содержащей воды, например, менее 0,5 мас.%, предпочтительно менее 0,1 мас.%, более предпочтительно менее 0,01 мас.% воды, исходя из общей массы гранулируемого видаглиптина или исходя из общей массы гранулируемой соли видаглиптина присоединения кислоты; наиболее предпочтительно не добавлять воды во время гранулирования, активируемого жидкостью, не содержащей воды. Добавленная вода может присутствовать как в свободной форме, так и являться компонентом жидкости(ей).

Кроме того, предпочтительно добавлять во время гранулирования, активируемого водосодержащи-

ми жидкостями менее 50 мас.%, предпочтительно от 1 до 50 мас.%, предпочтительно от 1 до 40 мас.%, более предпочтительно от 10 до 40 мас.%, наиболее предпочтительно от 20 до 40 мас.% водосодержащей жидкости, исходя из общей массы гранулируемого вилдаглиптина или исходя из общей массы гранулируемой соли вилдаглиптина присоединения кислоты.

В частности, гранулирование, активируемое жидкостью, предпочтительно гранулирование, активируемое безводными жидкостями, может включать контакт с жидкостью смеси, содержащей вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты. Предпочтительно данную жидкость можно распылять на смесь, включающую вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты.

Гранулят, полученный любым из способов, описанных здесь более подробно, можно спрессовать в один или несколько комприматов, предпочтительно в одну или несколько таблеток или микроtableтток, или можно ввести в состав одной или нескольких гранул, при этом комприматы или гранулы по усмотрению можно покрыть и/или ввести в капсулы или саше.

Согласно одному из воплощений, после гранулирования стадия высушивания не следует, предпочтительно не следует стадия высушивания при температуре выше 25°C. Согласно другому воплощению, между гранулированием и прессованием подобные стадии высушивания отсутствуют.

Согласно другой цели, настоящее изобретение предлагает гранулят, включающий вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, получаемый способом, описанным в настоящей патентной заявке.

Согласно еще одному аспекту, настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, включающую или состоящую из гранулята(ов), содержащего(их) вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, получаемых любым способом, описанным в настоящей заявке на патент. Кроме того, предлагается фармацевтическая композиция, включающая компримат(ы), получаемые любым способом, описанным в настоящей заявке. Кроме того, предлагается фармацевтическая композиция, включающая или состоящая из гранул(ы), получаемых любым способом, описанных в настоящей заявке на патент. Предпочтительно фармацевтическая композиция может находиться в виде твердой лекарственной формы, более предпочтительно в виде твердой пероральной лекарственной формы в однократной лекарственной форме, в частности в твердой пероральной лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, в частности покрытых таблеток, микроtableтток, и капсул, наполненных одним или несколькими гранулятом(ами), комприматом(ами) и/или покрытым(и) комприматом(ами), а также гранулой(ами) и/или покрытой(ыми) гранулой(ами), которые можно получить, например, любым способом, описанным в настоящей заявке.

В одном воплощении фармацевтическая композиция может включать, по меньшей мере, один дополнительный активный ингредиент. Предпочтительно, по меньшей мере один активный ингредиент может представлять собой по меньшей мере один активный ингредиент для лечения диабетов и/или по меньшей мере один агент против ожирения, более предпочтительно по меньшей мере один активный ингредиент выбран из группы, состоящей из инсулина, метформина, производных сульфонилкарбамида, глитазона(ов), ривастигмина, донепезила, галантамина, тегасерода, а также сартанов, в частности валсартана. Если фармацевтическая композиция включает, по меньшей мере, один дополнительный активный ингредиент, можно комбинировать применяемые способы гранулирования, т.е. каждый активный ингредиент может присутствовать в отдельном грануляте, полученном таким же или другим способом гранулирования.

Фармацевтическая композиция может включать активный ингредиент вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты в количестве от 10 до 150 мг, предпочтительно в количестве от 20 до 100 мг на каждую единицу лекарственной формы, предпочтительно на каждую таблетку или капсулу.

Вилдаглиптин является чувствительным к действию воды и/или влаги и окислителей, таких как пероксиды, например, вследствие присутствия ОН группы в структуре вилдаглиптина, поэтому при включении его в фармацевтические составы следует позаботиться, чтобы фармацевтически приемлемые наполнители, используемые для его получения, не содержали значительных количеств упомянутых веществ. Вилдаглиптин также очень чувствителен к уровню рН, и является более стабильным при кислом рН, например при рН от 1 до 7, в частности от 3 до 7.

Изобретение также относится к твердым фармацевтическим композициям, содержащим вилдаглиптин согласно изобретению или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активных ингредиентов, а также к способу их получения.

Дневная доза активного ингредиента зависит от возраста и индивидуального состояния пациента, а также от способа введения.

Фармацевтические составы вилдаглиптина содержат, например, от 10 мас.% до примерно до 80 мас.%, предпочтительно от примерно 20 мас.% до примерно 60 мас.% активного ингредиента, в частности активного ингредиента вилдаглиптина. Фармацевтические лекарственные препараты, согласно изобретению, для перорального введения представляют собой, например, однократные лекарственные формы, такие как покрытие таблетки или микроtableттки, таблетки или микроtableттки, или капсулы. Их получают способом, известным как таковой, например, с помощью способов обычного смешивания, гранулирования, покрытия, растворения или лиофилизации. Так, фармацевтические препараты для перорального введения можно получить смешиванием активного ингредиента с эксципиентами, при желании гра-



нулированием полученной смеси, и обработкой смеси или гранул, при необходимости или по желанию, после добавления подходящих эксципиентов с получением таблеток, микротаблеток или капсул, которые можно по желанию покрыть.

Прямое прессование имеет ряд серьезных недостатков, вследствие проблем, связанных с однородностью состава в случае твердых композиций с малыми дозами и необходимостью использования особых типов эксципиентов, являющихся, как правило, существенно более дорогими, что приводит к увеличению стоимости производства.

Неожиданно была обнаружена возможность получения стабильных и биодоступных твердых фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество вилдаглиптина или его фармацевтически приемлемых солей в промышленном масштабе с помощью обычных способов и оборудования, известного из уровня техники и легкодоступных в фармацевтической промышленности; например, получение твердых композиций, где активный ингредиент вилдаглиптин или его соль в количестве предпочтительно от 10 до 150 мг, более предпочтительно от 20 до 100 мг, предварительно гранулируют способами гранулирования, известными из уровня техники, такими, как влажное гранулирование. Полученный гранулят прессуют в комприматы, такие как микротаблетки или таблетки, или формируют в гранулы путем экструзии и сферонизации. В одном воплощении изобретения полученными комприматами и гранулами можно далее наполнить капсулы или саше, либо в другом воплощении по усмотрению, покрыть пленкой. Покрытые микротаблетки и гранулы также можно ввести в капсулы или саше. Покрытие можно наносить по одной из следующих причин:

- с целью улучшения внешнего вида твердой композиции, например цвета,
- с целью облегчения скольжения таблеток, что является особенно важным для пожилых пациентов,
- с целью защиты активного ингредиента в твердой композиции от разрушающего влияния окружающей среды, например влажности и кислорода окружающего воздуха,
- с целью достижения отложенного и/или замедленного высвобождения активного ингредиента из твердой композиции,
- с целью предотвращения взаимодействия с другим активным ингредиентом или наполнителем, находящимся в той же твердой композиции.

Влажное гранулирование можно выполнять, используя жидкости для гранулирования используя в качестве растворителей органические растворители, такие как абсолютный этанол, концентрированный этанол (96 об.%). Эксципиенты, выбранные из разбавителей, связующих веществ, антиоксидантов, регуляторов уровня pH, поверхностно-активных веществ можно по усмотрению растворять, суспендировать, эмульгировать или диспергировать в жидкости для гранулирования, распыляемой на порошковую смесь, включающую вилдаглиптин или его соли, разбавитель и по усмотрению другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, выбранные из разбавителей, разрыхлителей, связующих веществ, антиоксидантов и/или регуляторов уровня pH с помощью грануляторов, известных из уровня техники, таких как гранулятор с большим усилием сдвига, гранулятор с низким усилием сдвига, или гранулятор с псевдооживленным слоем. Полученные гранулы сушат, потеря при высушивании, определяемая галогеновым анализатором содержания влаги Mettler HR73 (20 минут при 85°C), составляет менее 4 мас.% и, по усмотрению, просеивают через сито с размером ячеек 1,00 мм.

В конкретном воплощении изобретения вилдаглиптин или его соль можно растворить или суспендировать в жидкости для гранулирования, состоящей из растворителя, которым может являться органический растворитель, такой как абсолютный этанол, концентрированный этанол (96 об.%), а также другие эксципиенты, подобные описанным выше, которые можно растворить, суспендировать или эмульгировать в жидкости. Полученную жидкость для гранулирования, содержащую вилдаглиптин или его соль распыляют на порошковую смесь эксципиентов, выбранные из разбавителей, разрыхлителей, связующих веществ, антиоксидантов и/или регуляторов уровня pH с помощью грануляторов, известных из уровня техники, таких как гранулятор с большим усилием сдвига, гранулятор с низким усилием сдвига, или гранулятор с псевдооживленным слоем. Полученные гранулы сушат для достижения потери при высушивании, определяемой галогеновым анализатором содержания влаги Mettler HR73 (20 минут при 85°C), составляющей менее 4 мас.% и, по усмотрению, просеивают через сито с размером ячеек 1,00 мм.

Жидкость для гранулирования распыляют на порошковую смесь, содержащую вилдаглиптин или его соли, разбавитель и, по усмотрению, другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, выбранные из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, антиоксиданта и/или регулятора уровня pH, с помощью грануляторов, известных из уровня техники, таких как гранулятор с большим усилием сдвига, гранулятор с малым усилием сдвига или гранулятор с псевдооживленным слоем. Полученные гранулы по усмотрению, сушат и просеивают через сито с размером ячеек 1,00 мм.

В конкретном воплощении настоящего изобретения вилдаглиптин или его соли можно сформировать в сферические частицы, характеризующиеся средним диаметром в диапазоне от 300 до 2000 мкм, предпочтительно от 500 до 1500 мкм, такие как гранулы. Гранулы можно получать способом, известным из уровня техники, таким как прямое гранулирование в мешалке с большим сдвиговым усилием, роторное гранулирование, экструзия и сферонизация, покрытие нейтральной сердцевины в установке для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем активным ингредиентом, диспергированным вместе с дру-

гими дополнительными эксципиентами, выбранными из разбавителя, связующего вещества, разрыхлителя, поверхностно-активного вещества, антиоксиданта, регулятора уровня pH в подходящем носителе. Полученные гранулы можно дополнительно далее покрыть для достижения желаемых свойств конечного продукта, таких как стабильность, скорость высвобождения и абсорбция введенного активного ингредиента согласно вышеописанному. В ином воплощении полученными гранулами можно заполнить капсулы или спрессовать в таблетки.

Гранулят, полученный одним из способов, описанных выше, можно спрессовать в круглые или овальные таблетки, характеризующиеся максимальным диаметром в диапазоне от 4 до 14 мм, предпочтительно от 5 до 12 мм и наиболее предпочтительно от 6 до 10 мм; либо в микропланкетки, обладающие диаметром в диапазоне от 1,5 до 3,5 мм, предпочтительно от 2 до 3 мм; либо ими можно заполнить капсулы или саше. Твердость спрессованных таблеток может находиться в диапазоне от 50 до 150 Н. Спрессованные таблетки и микропланкетки можно по усмотрению дополнительно покрыть пленочным покрытием для достижения желаемых свойств конечной твердой композиции, таких как стабильность, скорость высвобождения и абсорбция введенного активного компонента согласно описанному выше.

Твердые композиции можно упаковывать в первичную упаковку с уменьшенной проницаемостью для водяных паров, такие как контейнеры с закупоривающим устройством из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), такими как крышки из полипропилена (ПП) с осушителем или без; блистеры из алюминиевой фольги или полихлортрифторэтилена (Aclar®) либо иные подходящие малопроницаемые для водяных паров упаковки, такие как блистеры, изготовленные из многослойной полимерной фольги, в которых разные полимерные материалы объединены в единой фольге. Также во время упаковывания можно использовать инертные газы, такие как азот, аргон или гелий; либо вакуум; для обеспечения инертной атмосферы вокруг лекарственной формы, такой как таблетка или капсула, в запаянной первичной упаковке. Инертная атмосфера согласно настоящего изобретения означает, что концентрация кислорода в атмосфере вокруг твердой лекарственной формы, такой как таблетка, содержащая вилдаглиптин или его соль, упакованной в первичную упаковку составляет менее 10 об.%, предпочтительно менее 5 об.% и наиболее предпочтительно менее 2 об. %. Концентрация кислорода в атмосфере, окружающей таблетку, может быть определена газовой хроматографией.

Разбавитель(и) можно выбрать из растворимых карбогидратов, таких как лактоза, например моногидрат лактозы, безводная лактоза, высушенная распылением и/или гранулированная лактоза, сахароза, декстрин, сахарные спирты, такие как ксилит, маннит, мальтит, изомальт, сорбит, порошковая целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, крахмал с низким содержанием влаги, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, прежелатинизированный крахмал с низким содержанием влаги, соли кальция фосфорной кислоты, такие как гидрофосфат кальция в безводной и гидратной формах, карбонат кальция, натрия или калия или гидрокарбонат. Предпочтительно применять растворители с низким содержанием влаги. Растворители, используемые экстрагранулярно, предпочтительно характеризуются средним размером частиц в диапазоне от 80 до 600 мкм, предпочтительно от 100 до 500 мкм, а растворители, используемые внутри гранул, могут предпочтительно обладать средним размером частиц в диапазоне от 10 до 300 мкм, более предпочтительно от 20 до 150 мкм.

Связующие вещества для использования при влажном гранулировании можно выбрать из гидроксипропилцеллюлозы (гипролозы), характеризующейся вязкостью, измеренной в водной растворе при концентрации 2 мас./об.% при 20°C в диапазоне от 2 до 20 мПа·с, предпочтительно от 3 до 15 мПа·с, измеренной согласно способа USP/NF.

Термин "разрыхлитель" относится к группе соединений, включающей НВП набухающий в воде полимер, кросповидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, натрия крахмал гликолят, гидроксипропил крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, натрий и кальций карбоксиметилцеллюлоза, сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия и кальция, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сшитая кальций-карбоксиметилцеллюлоза, полакрилин калия, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, натрий и кальций альгинат, докузат натрия, метилцеллюлоза, агар, гуаровая камедь, хитозан и альгиновая кислота. Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза является предпочтительной. НВП набухающий в воде полимер представляет собой нерастворимый, набухающий гомо- или гетерополимер, содержащий N-винилпирролидон, например N-винил-2-пирролидон.

Поверхностно-активные вещества главным образом можно выбирать из неионогенных, амфолитических или ионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся величиной ГЛБ (ГЛБ величина означает гидрофильно-липофильный баланс поверхностно-активного вещества и является мерой степени гидрофильности или липофильности, определяемой путем расчета величин для различных областей молекулы, согласно описанному Грифффином или Дэвисом) более 8, предпочтительно более 10.

Неионогенные поверхностно-активные вещества можно, в частности, выбирать из полиоксиэтилированных моноэфиров гликоля, цетомакрогола, эфиров сорбита (Span) и полисорбатов (Tweens), полиоксиэтилен-полиоксипропилен сополимеров, таких как полочсамеры, эфиры Сахаров с жирными кислотами, содержащими от 10 до 22 атомов С.

Ионные поверхностно-активные вещества, в частности, можно выбрать из группы анионных по-

верхностно-активных веществ, таких как органические сульфонаты ( $\text{RSO}_3^-$ ), сульфаты ( $\text{ROSO}_3^-$ ), например лаурилсульфат натрия  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SO}_4\text{-Na}^+$ , лаурат калия  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO-K}^+$  или катионных поверхностно-активных веществ, выбранных из группы, состоящей из органических галогенидов четвертичного аммония,  $\text{R}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ , цетримида, смесей, состоящих из тетрадецила (около 68%), додецила (около 22%), и гексадецилтриметиламмоний бромидов (около 7%), а также бензалконий хлорид, смесь алкилбензилдиметиламмоний хлоридов общей формулы  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{R}]\text{Cl}^-$ , где R представляет смесь алкилов от  $\text{C}_8\text{H}_{17}$  до  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ .

Амфолитические поверхностно-активные вещества выбирают из сульфобетайнов  $\text{RN}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ , или бетайнов N-додецил-N,N-диметилбетайна,  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ .

Антиоксиданты можно выбрать из веществ, содержащих фенольную функциональную группу, таких как бутил гидроксианизол (БГА), бутилгидрокситолуол (БГТ), рутин, кверцетин, кофейная кислота, аскорбиновая кислота или их металлических солей, например аскорбата натрия, сорбиновой кислоты, лимонной кислоты и т.д.

Регуляторы уровня pH, используют для регулировки уровня pH микроокружения частиц видаг-липидина до значения в диапазоне от 3 до 9 и выбирают из аминокислот, например фенилаланина, органических карбоновых кислот, таких как fumarовая кислота, лимонная, винная кислота, бензолвинная кислота, 4-метилбензоилвинная, галловая, феруловая, малоновая, глутаровая, малеиновая, яблочная, адипиновая, янтарная кислота; из растворимых и малорастворимых металлических солей неорганических и/или органических карбоновых кислот, таких как натриевые, калиевые, магниевые, кальциевые, алюминиевые соли фосфорной, угольной, лимонной и винной кислот, таких как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат магния, карбонат калия, гидрофосфат динатрия, тринатрия фосфат, цитрат натрия, меглумин, металлических солей аминокислот, а также глюкозамина.

Адсорбенты можно выбирать из неорганических веществ, характеризующихся удельной поверхностью более  $25\text{ м}^2/\text{г}$ , предпочтительно более  $50\text{ м}^2/\text{г}$ , таких как алюмосиликат магния, получаемого под названием Neusilin, коллоидного твердого кремния, продаваемого под названием Aerosil 200, бентонита или цеолита.

Лубриканты можно выбирать из группы, включающей металлические соли жирных кислот, содержащих в составе от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеарат магния, кальция, алюминия или цинка, пальмитат магния и олеат магния; гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло, тальк, воск или спермацет, борную кислоту, стеарил fumarата натрия, макрогол и их смеси. Стеариновая кислота, стеарат магния и гидрогенизированное растительное масло являются наиболее предпочтительными. Твердая композиция включает от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,25 до 5 мас.%, более предпочтительно от 0,5 до 2 мас.% лубриканта. Предпочтительно использовать соли магния стеариновой кислоты.

Вещество для улучшения скольжения можно выбрать из коллоидного диоксида кремния (Aerosil 200 или Aerosil R972) и трисиликата магния.

Красители можно выбирать из диоксида титана, оксидов железа или лаковых красок.

Вещества, препятствующие слеживанию, выбирают из талька, глицеромоностерата или стеариновой кислоты.

Пластификаторы для полимеров экструзии горячего расплава можно выбрать из дибутилсебацата, полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 400 до 10000, предпочтительно от 1500 до 8000 г/моль, или триэтилцитрата.

Полимеры, получаемые экструзией горячего расплава, можно выбрать из полимеров, характеризующихся температурой стеклования или размягчения ниже  $190^\circ\text{C}$ , предпочтительно ниже  $170^\circ\text{C}$ , таких как повидон с K величиной от 12 до 90, соповидон, гипролоза, гипромелоза, метилцеллюлоза, производные полиметакрилата, такие как Eudragit® E или Eudragit S, но не ограничиваясь перечисленными.

Твердые композиции, содержащие видаглиптин или его соли могут, по усмотрению содержать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, например для лечения диабета или агент против ожирения, инсулин, метформин, производные сульфонилкарбамида, глитазон(ы), ривастигмин, донепезил, галантамин, тегасерод, а также сартаны, в частности валсартан.

В одном воплощении видаглиптин и другие активные ингредиенты, предпочтительно метформин, гомогенно смешивают с эксципиентами и после влажного гранулирования прессуют в таблетки. В другом воплощении различные активные ингредиенты вводят в разные грануляты, которые далее смешивают и прессуют в таблетки, либо полученные грануляты прессуют пошагово в многослойные таблетки, такие как двухслойные таблетки в случае сочетания двух несовместимых активных ингредиентов. В еще одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения сферические частицы разных партий, в которых содержится только одно активное вещество, получают согласно описанию, приведенному выше и смешивают с эксципиентами, а затем ими наполняют капсулы или прессуют в таблетки.

Размер частиц измеряли с помощью оборудования Malvern-Mastersizer 2000, снабженного устройством диспергирования Hydro S. В качестве среды для диспергирования использовали растительное масло, в частности кукурузное масло, разрушение ультразвуком не применялось. Установленная величина абсорбции равна 1 ( $A=1$ ).

Термин "средний размер частиц", используемый здесь, относится к объему среднего диаметра частиц.

Настоящее изобретение можно проиллюстрировать одним из его воплощений с помощью примеров, не ограничивающих объем изобретения.

### Примеры

Пример 1А. Получение (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбоксамид.

В сухую колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой и заполненную Ag помещали 0,46 г (4 ммоль) L-пролинамида, 300 мл воды и 10 мл тетрагидрофурана. Сперва на ледяной бане, а затем при температуре ниже 35°C добавляли 0,54 (4,8 ммоль) хлорацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции добавляли 0,55 г карбоната калия (4 ммоль). Летучие компоненты частично выпаривали и остаток растворяли в 30 мл дихлорметана. Органическую фазу трижды промывали 10 мл воды, и 10 мл солевого раствора. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель отгоняли в вакууме.

Пример 1В. Получение (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбоксамид.

В сухую колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой и заполненную Ag помещали 0,46 г (4 ммоль) L-пролинамида, 300 мл воды и 10 мл тетрагидрофурана. Сперва на ледяной бане, а затем при температуре ниже 35°C добавляли 0,54 (4,8 ммоль) хлорацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции добавляли 0,55 г карбоната калия (4 ммоль). Летучие компоненты частично выпаривали, и остаток растворяли в 30 мл дихлорметана. Органическую фазу трижды промывали 10 мл воды, и 10 мл солевого раствора. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель отгоняли в вакууме.

Пример 2А. Получение (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила.

В 500 мл реактор, снабженный магнитной мешалкой и инерттизированный Ag, поместили 62,97 г (455,6 ммоль, 4 эквив.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 13,00 г L-пролинамида (113,9 ммоль, 4 эквивалента), 50 мл безводного диметилацетамида и 100 мл свежеперегнанного тетрагидрофурана. При температуре ниже 35°C добавили 10,42 мл (131 ммоль, 1,15 эквив.) хлорацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. По завершении реакции K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> фильтровали, фильтрат помещали в сухой реактор объемом 500 мл, заполненный инертным газом. Добавляли 23,75 мл (170,85 ммоль, 1,5 эквив.) трифторацетуксусного ангидрида и реакционную смесь оставляли перемешиваться еще в течение часа. По завершении реакции дегидратации летучие компоненты выпаривали, и остаток растворяли в 300 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали трижды 100 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и 100 мл солевого раствора. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель отгоняли в вакууме. Получали 20 г маслянистого продукта, который затем дополнительно очищали кристаллизацией из изопропилового спирта (65 мл), с получением 14,5 г белых кристаллов (выход 74%, хроматографическая чистота 99,9 %, содержание R-энантиомера 0,04%, температура плавления 54-57°C).

Пример 2В. Получение (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила.

В сухую колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой и инерттизированную Ag помещали 1 г (8,76 ммоль, 1 эквив.) L-пролинамида, 4 мл безводного диметилацетамида и 5 мл свежеперегнанного тетрагидрофурана. Сперва на ледяной бане, а затем при температуре ниже 35°C добавляли 0,80 мл (10,7 ммоль, 1,15 эквив.) хлорацетил хлорида. Образовывался белый осадок, который затем растворялся после добавления 1 мл диметилацетамида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. По завершении реакции, добавляли 1,83 мл (13,14 ммоль, 1,5 эквив.) трифторуксусного ангидрида на ледяной бане. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали еще в течение часа. По завершении реакции дегидратации летучие компоненты частично отгоняли, и остаток растворяли в 30 мл дихлорметана. Органическую фазу трижды промывали 10 мл воды, трижды насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и 10 мл солевого раствора. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель отгоняли в вакууме. Получали 1,29 г маслянистого продукта, который впоследствии затвердел. Химический выход реакции составлял 85%. Сырой продукт дополнительно очищали перекристаллизацией из изопропилового спирта (4 мл). Выход кристаллизации составлял 74% и полный выход способа составлял 63%. Хроматографическая чистота полученного продукта составляла 98,4% и содержание R-изомера 0,09%.

Пример 3. Получение вилдаглиптина (I).

В реактор объемом 500 мл, инерттизированный Ag, добавляли 15,60 г (93,3 ммоль, 1,15 эквив.) 3-амино-1-адамантола, 22,42 г (162,2 ммоль, 2 эквив.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 3,70 г (16,2 ммоль, 0,2 эквив.) бензил триэтиламмоний хлорида.

Добавляли 150 мл ацетонитрила и реакционную смесь интенсивно перемешали. Медленно добавляли одну половину раствора, полученного растворением 14,00 г (81,1 ммоль, 1 эквив.) (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила в 50 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 45°C еще в течение 2 ч, добавляли % раствора (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила. После 2 ч перемешивания добавили последнюю % часть раствора (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 12 ч, твердую фазу фильтровали, летучие компоненты жидкой фазы отгоняли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 200 мл

дихлорметана и промывали 100 мл воды. Водную фазу промывали дважды 100 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный неочищенный вилдаглиптин перекристаллизовали из 2-бутанона (70 мл). Получали 10,2 г белых кристаллов с температурой плавления 149-150°C и чистотой 99,8%, определенными ВЭЖХ (выход 41%).

Пример 4. Получение соли гидрохлорида (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила.

2,27 г (13,18 ммоль) (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила растворяли в 24 мл изопропилового спирта при 70°C. Далее к раствору по каплям примерно через 5-10 минут добавляли 1,36 г соляной кислоты (раствор 37 мас.% в воде). Раствор оставляли остывать при комнатной температуре (между 20 и 25°C). При постоянной скорости капания добавили через 10 мин 5 мл трет-бутилметилового эфира. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем отфильтровали. Кристаллы промывали 10 мл изопропилового спирта и сушили при 60°C/15 мБар в течение 5 ч.

Пример 5. Получение соли гидрохлорида (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбоксамид.

2,51 г (13,18 ммоль) (S)-1-(2-хлорацетил)пирролидин-2-карбоксамид растворяли в 24 мл изопропилового спирта при 70°C. Далее к раствору по каплям примерно через 5-10 минут добавляли 1,36 г соляной кислоты (раствор 37 мас.% в воде). Раствор оставляли остывать при комнатной температуре (между 20 и 25°C). При постоянной скорости капания добавляли через 10 мин 5 мл трет-бутилметилового эфира. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем фильтровали. Кристаллы промывали 10 мл изопропилового спирта и сушили при 60°C/15 мБар в течение 5 ч.

Получение твердой пероральной лекарственной формы, включающей вилдаглиптин.

Примеры 6-15.

Таблетки получали влажным гранулированием согласно следующему способу.

1) Получение гранулята.

Соответствующие твердые компоненты, приведенные в табл. 1 ниже, гомогенизировали в мешалке с большим усилием сдвига (БС) или в грануляторе с псевдооживленным слоем (ГПС), на смесь распыляли этанол. Иначе, часть или полное количество связующего вещества по усмотрению можно растворить в жидкости для гранулирования, распыляемой на порошковую смесь, приведенную в табл. 1 ниже. Полученный гранулят сушили в сушильной камере (СК) или в сушильнике с псевдооживленным слоем (СПС) при указанной температуре. Природа твердых компонентов и этанола, оборудование для смешивания/гранулирования, оборудование для сушки и температура высушивания приведены в табл. 1.

Таблица 1

	Гранулят				
	6а	7а	8а	9а	10а
Компоненты (мг)					
Вилдаглиптин	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза <sup>1)</sup>	50,00	-	-	-	35,00
Маннит	-	35,00	-	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	50,00	-	15,00
ЛН-В1 <sup>2)</sup>	-	-	-	50,00	-
Повидон	6,00	-	-	-	-
Клусел EF <sup>3)</sup>	-	5,00	-	-	6,00
Гипромелоза	-	-	6,00	-	-
ЛН-21 <sup>4)</sup>	-	10,00-	-	6,00	-
Primojel <sup>5)</sup>	10,00	-	-	-	-
Кросповидон	-	-	-	-	-
Ac-Di-Sol <sup>6)</sup>	-	-	5,00	-	-
Крахмал 1500 <sup>7)</sup>	-	-	-	20,00	-
Крахмал	-	-	-	-	20,00
Этанол <sup>8)</sup>	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Оборудование смешивания/гранулирования	БС	БС	БС	БС	БС
Способ сушки	СК	СК	СК	СК	СК
Температура высушивания (°C)	50-55	45-60	50-55	50-60	55-65

	11a	12a	13a	14a	15a
Компоненты (мг)					
Вилдаглиптин	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза <sup>1)</sup>	15,00	25,00	25,00	-	-
Маннит	-	-	-	25,00	35,00
Моногидрат лактозы	35,00	25,00	-	25,00	-
ЛН-В1 <sup>2)</sup>	-	-	25,00	-	-
Повидон	6,00	-	-	-	-
Klucel EF <sup>3)</sup>	-	6,00	-	-	5,00
Гипромелоза	-	-	6,00	-	-
ЛН-21 <sup>4)</sup>	-	-	-	6,00	10,00
Primojel <sup>5)</sup>	10,00	-	-	-	-
Кросповидон	-	20,00	-	-	-
Ac-Di-Sol <sup>6)</sup>	-	-	5,00	-	-
Крахмал 1500 <sup>7)</sup>	-	-	-	20,00	-
Крахмал	-	-	-	-	-
Этанол <sup>8)</sup>	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Оборудование смешивания/гранулирования	ГПС	ГПС	ГПС	ГПС	ГПС
Способ сушки	ГПС	ГПС	ГПС	ГПС	ГПС
Температура высушивания (°C)	35-55	35-55	35-55	30-50	35-55

<sup>1)</sup> Микрокристаллическая целлюлоза: коммерчески доступная, такая как Avicel PH101, Avicel PH102, Avicel PH112, Avicel PH200, Avicel PH200 LM, Vivapur 12, Vivapur 14 или Vivapur 200.

<sup>2)</sup> ЛН-В1: коммерчески доступная низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза.

<sup>3)</sup> Klucel EF: коммерчески доступная гидроксипропилцеллюлоза.

<sup>4)</sup> ЛН-21: коммерчески доступная низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза.

<sup>5)</sup> Primojel: коммерчески доступный натрий гликолят крахмал.

<sup>6)</sup> Ac-Di-Sol: коммерчески доступная кроскармелоза натрия.

<sup>7)</sup> Крахмал 1500: коммерчески доступный прежелатинизированный крахмал.

<sup>8)</sup> Этанол можно выбрать из абсолютного этанола или разбавленного водой этанола.

2) Получения смеси для прессования.

Компоненты, приведенные в табл. 2 ниже, добавляли к соответствующим гранулятам (6a)-(15a), полученным выше, и перемешивали в мешалке с большим сдвиговым усилием (МСУ) или контейнерном смесителе с получением смеси(ей) для прессования. Природа добавленных компонентов, а также тип смесителя приведены в табл. 2.

Таблица 2

	Смесь для прессования				
	6b	7b	8b	9b	10b
Гранулят	6a	7a	8a	9a	10a
Компоненты (мг)	-	-	-	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза <sup>1)</sup>	71,00	-47,00	-	-	-
Маннит <sup>2)</sup>	-	-	-	-	-40,00

Моногидрат лактозы <sup>3)</sup>	-	-	76,00		21,00
LH-BI	10,00	-	-	71,00	---
LH-11 <sup>4)</sup>	-	-	-	-	- -
LH-21	-	-	10,00	-	- -
LH-22 <sup>5)</sup>	-	-	-	-	---
Primojel <sup>6)</sup>	-	8,00-	-	-	10,00
Кросповидон	-	-	-	-	-
Ac-Di-Sol	-	-	-	-	----
Крахмал 1500	-	-	-	-	----
Aerosil R972	-	2,25	-	-	----
Стеарат магния	3,00	2,75	3,00	3,00	3,00
Оборудование для смешивания	МСУ	КС	МСУ	КС	МСУ
	11b	12b	13b	14b	15b
Гранулят	11a	12a	13a	14a	15a
Компоненты (мг)					
Микрокристаллическая целлюлоза <sup>1)</sup>	61,00	-	-	-	47,00
Маннит <sup>2)</sup>	-	-	46,00	61,00	-
Моногидрат лактозы <sup>3)</sup>	-	-	-	-	-
LH-B1	-	61,00	-	-	-
LH-11 <sup>4)</sup>	-	-	20,00	-	-
LH-21	-	-	-	-	-
LH-22 <sup>5)</sup>	-	-	-	-	-
Primojel <sup>6)</sup>	-	-	-	10,00	8,00-
Кросповидон	20,00	-	-	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза <sup>1)</sup>	61,00	-	-	-	47,00
Маннит <sup>2)</sup>	-	-	46,00	61,00	-
Моногидрат лактозы <sup>3)</sup>	-	-	-	-	-
LH-BI	-	61,00	-	-	-
LH-11 <sup>4)</sup>	-	-	20,00	-	-
LH-21	-	-	-	-	-
LH-22 <sup>5)</sup>	-	-	-	-	-
Primojel <sup>6)</sup>	-	-	-	10,00	8,00-
Кросповидон	20,00	-	-	-	-
Ac-Di-Sol	-	10,00	-	-	-
Крахмал 1500	---	-	20,00	-	-
Aerosil R972					2,25
Стеарат магния	3,00	3,00	3,00	3,00	2,75
Оборудование для смешивания	КС	МСУ	КС	МСУ	КС

1) Микрокристаллическая целлюлоза: коммерчески доступная, такая как Avicel PH101, Avicel PH102, Avicel PH112, Avicel PH200, Avicel PH200 LM.

2) Маннит: коммерчески доступный для прямого прессования, например Partec.

3) Моногидрат лактозы: коммерчески доступный для прямого прессования, например Tablettose, Pharmatose, SuperTab, Lactochem, Capsulac, GranuLac, PrismaLac, SacheLac, SorboLac, SperoLac, Wyndale.

4) LH-11: коммерчески доступная низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза.

5) LH-22: коммерчески доступная низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза.

6) Primojel: коммерчески доступный натрий гликолят крахмал.

7) Aerosil R972: коммерчески доступный гидрофобный коллоидный диоксид кремния.

3) Получение таблеток.

Смеси для прессования (6b)-(15b) прессовали в круглые или овальные таблетки с теоретической

массой 150-200 мг.

Примеры 16-20.

Таблетки получали влажным гранулированием после растворения вилдаглиптина в растворителе.

1) Получение гранулята.

Соответствующие компоненты, приведенные в табл. 3 ниже, гомогенизировали в грануляторе с псевдооживленным слоем, и на смесь распыляли вилдаглиптин в жидком растворителе. Полученный гранулят сушили в сушильнике с псевдооживленным слоем при указанной температуре.

Природа твердых компонентов и растворителей, оборудования для смешивания/гранулирования, оборудование для сушки и температура высушивания приведены в табл. 3.

Таблица 3

	Гранулят				
	16a	17a	18a	19a	20a
Компоненты (мг)					
Вилдаглиптин	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза <sup>1)</sup>	50,00	-	-	-	35,00
Маннит	-	50,00	-	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	50,00	-	15,00
LN-B1 <sup>2)</sup>	-	-	-	50,00	-
Повидон	6,00	-	-	-	-
Klucel EF <sup>3)</sup>	-	6,00	-	-	6,00
Гипромелоза	-	-	6,00	-	-
LN-21 <sup>4)</sup>	-	-	-	6,00	-
Primojel <sup>5)</sup>	10,00	-	-	-	-
Кросповидон	-	20,00	-	-	-
Ac-Di-Sol <sup>6)</sup>	-	-	5,00	-	-
Крахмал 1500 <sup>7)</sup>	-	-	-	20,00	-
Крахмал	-	-	-	-	20,00
Этанол <sup>8)</sup>	в достаточном количестве	-	-	в достаточном количестве	-
Метанол	-	в достаточном количестве	-	-	в достаточном количестве
Изопропанол	-	-	в достаточном количестве	-	-
Очищенная вода	-	-	-	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Температура сушки (°C)	50-55	55	50-55	50-60	55-65

<sup>1)</sup> Микрокристаллическая целлюлоза: коммерчески доступная, такая как Avicel PH101, Avicel PH102 или Avicel PH200.

<sup>2)</sup> LN-B1: коммерчески доступная низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза.

<sup>3)</sup> Klucel EF: коммерчески доступная гидроксипропилцеллюлоза.

<sup>4)</sup> LN-21: коммерчески доступная низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза.

<sup>5)</sup> Primojel: коммерчески доступный натрий гликолят крахмал.

<sup>6)</sup> Ac-Di-Sol: коммерчески доступная кроскармелоза натрия.

<sup>7)</sup> Крахмал 1500: коммерчески доступный прежелатинизированный крахмал.

<sup>8)</sup> Этанол можно выбрать из абсолютного этанола или разбавленного водой этанола.

2) Получение смеси для прессования.

Компоненты, приведенные в табл. 4 ниже добавили к соответствующему грануляту (16a)-(20a), полученному выше и перемешали в мешалке с большим сдвиговым усилием (МСУ) или резервуаре смеси-



теля, получив смесь для прессования. Природа добавленных компонентов, а также тип смесителя приведены в табл. 4.

Таблица 4

	Смесь для прессования				
	16b	17b	18b	19b	20b
Гранулят	16a	17a	18a	19a	20a
Компоненты (мг)					
Микрокристаллическая целлюлоза	71,00	-	-	-	40,00
Маннит	-	61,00	-	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	76,00	-	21,00
LN-B1	10,00	-	-	71,00	-
LN-11	-	10,00	-	-	-
LN-21	-	-	10,00	-	-
Primojel	-	-	-	-	10,00
Стеарат магния	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Оборудование для смешивания	МСУ	КС	МСУ	КС	МСУ

### 3) Получение таблеток.

Смеси для прессования (16b)-(20b) прессовали в круглые или овальные таблетки с теоретической массой 200 мг.

Примеры 21-25.

Таблетки получали способом влажного гранулирования, т.е. в отсутствие воды, согласно описанному ниже.

#### 1) Получение гранулята.

Соответствующие твердые компоненты, приведенные в табл. 5 ниже, гомогенизировали в контейнерном смесителе. Гомогенизованный материал прессовали с помощью роликового пресса силой прессования и скоростью роликов до 7 об/мин. Спрессованный материал просеяли снова, получив просеянный гранулят.

Природа твердых компонентов приведена в табл. 5.

Таблица 5

	Гранулят				
	21a	22a	23a	24a	25a
Компоненты (мг)					
Вилдаглиптин	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00	-	-	-	50,00
Маннит	-	100,00	-	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	100,00	-	-
LN-B1	-	-	-	100,00	50,00
LN-11	10,00	-	-	-	-
Primojel	-	10,00	-	-	-
Кросповидон	-	-	20,00	-	-
Aerosil	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Стеарат магния	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50

#### 2) Получение смеси для прессования.

Компоненты, приведенные в табл. 6 ниже, добавили к соответствующему грануляту (21a)-(25a), полученному выше и перемешали в мешалке с большим сдвиговым усилием (МСУ) или коническом смесителе (КС) с получением смеси для прессования. Природа добавленных компонентов, а также тип смесителя приведены в табл. 6.

Таблица 6. Композиция смеси для прессования

	Смесь для прессования				
	21b	22b	23b	24b	25b
Гранулят	21a	22a	23a	24a	25a
Компоненты (мг)					
Микрокристаллическая целлюлоза	26,00	-	-	-	-
LH-B1	-	27,00	-	-	-
LH-11	-	-	16,00	-	-
Primojel	-	-	-	37,00	-
Кросповидон	-	-	-	-	36,50
Aerosil	1,00	-	1,00	-	1,00
Стеарат магния	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50

## 3) Получение таблеток.

Смеси для прессования (21b)-(25b) прессовали в круглые или овальные таблетки с теоретической массой 200 мг.

## Примеры 26-30. Гранулирование горячего расплава.

Таблица 7. Состав гранулята, полученного гранулированием горячего расплава

	Композиция гранулята (мг/ед)				
	26a	27a	28a	29a	30a
Компоненты (мг)					
Вилдаглиптин	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Низкозамещенная гидроксицеллюлоза Gelucire 50/13	10,00	10,00	10,00	15,00	10,00
Полиэтиленгликоль 6000	-	9,00	-	7,50	15,00
Глицеролмоностеарат	-	-	7,50	-	-
AerosilR972	1,00	2,00	2,00	2,50	-
Лактоза, безводная	25,00	24,00	-	-	20,00
Маннит	-	-	27,50	20,00	-
Натрий гликолят крахмал	-	5,00	-	5,00	-
Натрий кроскармелоза	4,00	-	5,00	-	5,00
Масса фазы внутри гранул	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Способ гранулирования для примеров (26a)-(29a): все компоненты смешивали в лабораторной мешалке с большим усилием сдвига Collete Gral 10, снабженной резервуаром с двойной рубашкой и нагревали во время перемешивания примерно до температуры плавления связующего вещества. Перемешивание продолжали до получения гранулята. Полученную массу охлаждали примерно до 20°C и просеивали через вибрирующее сито.

Способ гранулирования для примера (30a): все компоненты за исключением полиэтиленгликоля 6000 смешивали в лабораторной мешалке с большим усилием сдвига Collete Gral 10, снабженной резервуаром с двойной рубашкой. Расплавленное связующее вещество (полиэтиленгликоль 6000) распрыскивали на порошковую смесь во время смешивания. Полученный гранулят охлаждали примерно до 20°C и просеивали через вибрирующее сито.

Таблица 8. Состав таблеток с гранулятом, полученного гранулированием горячего расплава

	Смесь для прессования				
	26b	27b	28b	29b	30b
гранулят	26a	27a	28a	29a	30a
Компоненты (мг)					
гранулят	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Лактоза для прямого прессования	34,00	-	32,50	-	-
Маннит для прямого прессования	-	-	-	48,00	-
Микрокристаллическая целлюлоза	34,00	48,00	-	-	45,50
Натрий гликолят крахмал	4,00	-	-	8,00	12,00
Натрий кроскармелоза	4,00	8,00	10,00	-	-
Aerosil R972	1,50	1,50	1,00	1,50	-
Стеарат магния	2,50	2,50	1,50	2,50	2,50
Общая масса таблетки	180,00	160,00	145,00	160,00	160,00

Пример 27с. Покрытие таблеток.

Таблетки из примера 27 b покрывали дисперсией Kollicoat Protect, содержащей 12 мас.% Kollicoat Protect, 5 мас.% талька, 3 мас.% диоксида титана и 80 мас.% воды. Средняя толщина покрытия составляла 17 мкм (измеренная СЭМ-микрофотографией поперечного разреза таблетки).

Пример 27d. Микротаблетки.

Гранулят по примеру 27a прессовали в микротаблетки диаметром 2,2 мм. Каждая микротаблетка содержала 5 мг вилдаглиптина. Полученные микротаблетки покрывали дисперсией Eudragit EPO, содержащей 7,1 мас.% Eudragit EPO, 1 мас.% стеариновой кислоты, 0,7 мас.% лаурилсульфата натрия, 3,6 мас.% талька, 1,8 мас.% оксида железа красного, 1,8 мас.% диоксида титана и 84 мас.% очищенной воды. Дисперсию покрытия наносили на микротаблетки в барабане для нанесения покрытия Manesty XL в количестве, соответствующем 4,2 мг полимера/см<sup>2</sup> микротаблетки.

Примеры 31-34. Гранулирование, активируемое жидкостью.

Таблица 9. Состав гранулята

	31a	32a	33a	34a
Компоненты (мг)				
Вилдаглиптин	50,00	50,00	50,00	50,00
LH-VI	7,50	10,00	7,50	10,00
Маннит	16,00	-	16,00	-
Ксилит	-	15,50	-	15,50
Aerosil R 972	1,50	2,50	1,50	2,50
Повидон К30	10,00	12,00	-	-
Klucel EF	-	-	10,00	12,00
Очищенная вода	17,00	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Вес фазы внутри гранул	85,00	90,00	85,00	90,00

Способ гранулирования: все твердые компоненты просеивали и помещали в резервуар для продукта лабораторной мешалки с высоким усилием сдвига Collete Gral 10. На движущуюся через сопло порошковую смесь медленно распыляли очищенную воду. Очищенную воду, применяемую для гранулирования, использовали в соотношении к общей массе сухих компонентов от 1 до 5. Полученный влажный гранулят сушили в сушильнике с псевдоожиженным слоем.

Таблица 10. Состав таблеток

	Смесь для прессования			
	31b/1	30b/1	32b/1	32b/2
гранулят	31а	31а	32а	32а
Компоненты (мг)				
Гранулят	85,00	85,00	90,00	90,00
LN-B1	37,00	27,00	-	35,00
LN-11	-	-	15,00	-
Лактоза в гранулах Super-Tab GR	35,50	-	37,50	73,50
Pearlitol 360	-	40,50	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза	-	15,00	25,00	-
Aerosil	1,00	1,00	1,00	-
Стеарат магния	1,50	1,50	1,50	1,50
Общ. масса таблетки	160,00	170,00	170,00	200,00
	Смесь для прессования			
	33b/1	33b/2	34b/1	34b/2
гранулят	33а	33а	34а	34а
Компоненты (мг)				
Гранулят	85,00	85,00	90,00	90,00
LN-B1	37,00	27,00	-	35,00
LN-11	-	-	15,00	-
Лактоза в гранулах Super-Tab GR	35,50	-	37,50	73,50
Pearlitol 360	-	40,50	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза	-	15,00	25,00	-
Aerosil	1,00	1,00	1,00	-
Стеарат магния	1,50	1,50	1,50	1,50
Общ. масса таблетки	160,00	170,00	170,00	200,00

Все компоненты за исключением Aerosil и стеарата магния смешивали в лабораторном биконусном смесителе в течение 10 мин, затем сперва добавляли Aerosil, затем стеарат магния, перемешивали еще в течение 1 мин. Полученную смесь для прессования прессовали в роторном таблеточном прессе в таблетки.

Примеры 35-39.

Таблетки получали согласно способу влажного гранулирования, описанному ниже.

1) Получение гранулята.

Соответствующие твердые компоненты, приведенные в табл. 11 ниже, гомогенизировали в мешалке с большим сдвиговым усилием (МСУ) или в грануляторе с псевдооживленным слоем (ГПС), на смесь распыляли очищенную воду. Полученный гранулят сушили в сушильной камере (СК) или в сушильнике с псевдооживленным слоем (СПС) при указанной температуре.

Природа твердых компонентов, оборудование для смешивания/гранулирования, оборудование для сушки и температура высушивания приведены в табл. 11.

Таблица 11

	Гранулят				
	35а	36а	37а	38а	39а
Компоненты (мг)					
Вилдаглиптин	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза	50,00	-	-	-	35,00
Маннит	-	50,00	-	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	50,00	-	15,00
LN-B1	-	-	-	50,00	-
Повидон	6,00	-	-	-	-
Klucel EF	-	6,00	-	-	6,00
Гипромелоза	-	-	6,00	-	-
LN-21	-	-	-	6,00	-
Primojel	10,00	-	-	-	-
Кросповидон	-	20,00	-	-	-
Ac-Di-Sol	-	-	5,00	-	-
Крахмал 1500	-	-	-	20,00	-
Крахмал	-	-	-	-	20,00
Очищенная вода	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Оборудование для смешивания/гранулирования	МСУ	МСУ	МСУ	МСУ	МСУ
Способ сушки	СК	СК	СК	СК	СК
Температура высушивания (°C)	50-65	60	55-60	55-65	60-70

## 2) Получение смеси для прессования.

Компоненты, приведенные в табл. 12 ниже, добавляли к соответствующему грануляту (35а)-(44а), полученному выше, и перемешали в мешалке с большим сдвиговым усилием (МСУ) или коническом смесителе (КС), получив смесь для прессования. Природа добавленных компонентов, а также тип смесителя приведены в табл. 12.

Таблица 12

	Смесь для прессования				
	35b	36b	37b	38b	39b
Гранулят	35a	36a	37a	38a	39a
Компоненты (мг)					
Микрокристаллическая целлюлоза	71,00	-	-	-	40,00
Маннит	-	61,00	-	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	76,00	-	21,00
LN-B1	10,00	-	-	71,00	-
LN-11	-	10,00	-	-	-
LN-21	-	-	10,00	-	-
LN-22	-	-	-	-	-
Primojel	-	-	-	-	10,00
Кросповидон	-	-	-	-	-
Ac-Di-Sol	-	-	-	-	-
Крахмал 1500	-	-	-	-	-
Стеарат магния	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Оборудование для смешивания	МСУ	КС	МСУ	КС	МСУ

## 3) Получение таблеток.

Смеси для прессования (35b)-(39b) прессовали в круглые или овальные таблетки с теоретической массой 200 мг.

Примеры 40-46. Гранулирование, активируемое жидкостью, не содержащей воды.

## 1) Получение гранулята.

Соответствующие твердые компоненты, приведенные в табл. 13 ниже, гомогенизировали в мешалке с большим усилием сдвига (БС) или в грануляторе с псевдооживленным слоем (ГПС), на смесь распыляли жидкость, не содержащую воду. Иначе, часть или полное количество связующего вещества по усмотрению можно растворить в жидкости для гранулирования, распыляемой на порошковую смесь, приведенную в табл. 13 ниже. Полученный гранулят сушили в сушильной камере (СК) или в сушилителе с псевдооживленным слоем (СПС) при указанной температуре.

Таблица 13. Состав гранулята

	40a	41a	42a	43a	44a
Компоненты (мг)					
Вилдаглиптин	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Низкозамещенная гидроксицеллюлоза	13,00	13,00	13,00	13,00	
Гидроксипропилцеллюлоза	-	-	-	13,00	15,00
Маннит	35,00	33,00	-	-	52,00
Лактоза, безводная	-	-	35,00	20,00	-
Коллоидный диоксид кремния	-	-	-	1,00	0,50
Полиэтиленгликоль 400	2,00	4,00	-	-	-
Полисорбат	-	-	2,00	-	-
Пропилен гликоль	-	-	-	3,00	-
Глицерин	-	-	-	-	2,50
Вес фазы внутри гранул	100,00	100,00	100,00	100,00	120,00

## 2) Получение смеси для прессования.

Компоненты, приведенные в табл. 14 ниже, добавляли к соответствующему грануляту (40a)-(44a), полученному выше, и перемешали в мешалке с большим сдвиговым усилием (МСУ) или коническом смесителе (КС) с получением смеси для прессования.

Таблица 14. Композиция таблеток

	Смесь для прессования				
	40b	41b	42b	43b	44b
Гранулят	40a	41a	42a	43a	44a
Компоненты (мг)					
Гранулят	100,00	100,00	100,00	100,00	120,00
Микрокристаллическая целлюлоза	47,00	46,00	55,00	46,00	24,00
Безводная целлюлоза	-	-	-	-	40,00
Натрий гликолят крахмал	8,00	8,00	-	-	10,00
Натрий кроскармеллоза	-	-	10,00	8,00	-
Коллоидный диоксид кремния	2,25	2,25	1,75	2,25	2,00
Стеарат магния	2,75	3,75	3,25	3,75	4,00
Общая масса таблетки	160,00	160,00	170,00	160,00	200,00

## 3) Получение таблеток.

Смеси для прессования (40b)-(44b) спрессовывали в круглые или овальные таблетки.

## Пример 45.

Композицию твердых компонентов за исключением гипромелозы гранулята по примеру 8а смешивали в смесителе с большим усилием сдвига или смесителе с псевдооживленным слоем и гранулирования с раствором гипромелозы в этаноле. Полученную влажную массу по усмотрению сушили и просеивали. Полученный гранулят смешивали с наполнителем, не входящим в состав гранул согласно композиции табл. 2 и прессовали в таблетки.

## Пример 46.

Композицию твердых компонентов гранулята согласно примеру 43а за исключением гипромелозы, которую разделяли на две части - одну примешивали к остатку твердых компонентов гранулята, а вторую растворяли в пропиленгликоле, смешивали в грануляторе с большим усилием сдвига или в грануляторе с псевдооживленным слоем и гранулировали с раствором части гипромелозы в пропиленгликоле. Полученную влажную массу по усмотрению сушили и просеивали. Полученный гранулят смешивали с наполнителем, не входящим в состав гранул согласно композиции в табл. 2 и прессовали в таблетки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения гранулята, включающего вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, включающий:

- обеспечение материала, состоящего из вилдаглиптина или его соли присоединения кислоты;
- смешивание материала, состоящего из вилдаглиптина или его соли присоединения кислоты, по меньшей мере с одним эксципиентом и/или дополнительным(и) активным(и) ингредиентом(ами) с получением смеси, включающей вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты;
- гранулирование смеси, включающей вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, причем гранулирование представляет собой влажное гранулирование с жидкостью, не содержащей желатина, представляющей собой этанол, и при влажном гранулировании используют связующее вещество, представляющее собой гидроксипропилцеллюлозу.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий прессование гранулята, включающего вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, в один или несколько комприматов.

3. Способ по п.1, дополнительно включающий составление гранулята, включающего вилдаглиптин и/или его соль присоединения кислоты, в одну или несколько гранул путем экструзии и сферонизации.

4. Способ по п.2 или 3, отличающийся тем, что на получаемые компримат(ы) или гранулу(ы) дополнительно наносят покрытие.

5. Способ по любому из пп.2-4, отличающийся тем, что компримат(ы), гранулу(ы), покрытый(ые) компримат(ы) или покрытую(ые) гранулу(ы) дополнительно вводят в капсулу(ы) или саше.

6. Гранулят, включающий вилдаглиптин или его соль присоединения кислоты, полученный спосо-

бом по п.1.

7. Фармацевтическая композиция, включающая или состоящая из гранулята(ов) по п.6, или включающая или состоящая из компримата(ов), полученных способом по п.2, и/или покрытого(ых) компримата(ов), полученных способом по п.4, или включающая или состоящая из гранул(ы), полученных способом по п.3, и/или покрытых(ой) гранул(ы), полученных способом по п.4.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, представляющая собой твердую пероральную лекарственную форму, выбранную из группы, состоящей из таблеток, микроtableток, и капсул, заполненных одним или несколькими гранулятами по п.6, комприматом(ами), полученными способом по п.2, и/или покрытым(и) комприматом(ами), полученными способом по п.4, и гранулой(ами), полученными способом по п.3, и/или покрытой(ыми) гранулой(ами), полученными способом по п.4.

