

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037498

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.05

(21) Номер заявки
201890744

(22) Дата подачи заявки
2016.10.07

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 8-[(3R)-3-АМИНО-1-ПИПЕРИДИНИЛ]-7-(2-БУТИН-1-ИЛ)-3,7-ДИГИДРО-3-МЕТИЛ-1-[4-МЕТИЛ-2-ХИНАЗОЛИНИЛМЕТИЛ]-1Н-ПУРИН-2,6-ДИОН ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ СОЛЬ

(31) 15189208.0

(32) 2015.10.09

(33) EP

(43) 2018.09.28

(86) PCT/EP2016/073952

(87) WO 2017/060398 2017.04.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХЕКСАЛЬ АГ (DE)

(72) Изобретатель:
Крекелер Андреас (DE)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)

(56) EP-A1-2848242
WO-A1-2014026939
WO-A1-2014193528

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и где фармацевтическую композицию получают прямым прессованием.

037498

B1

037498

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 8-[(3R)-3-амино-1-пиперидинил]-7-(2-бутин-1-ил)-3,7-дигидро-3-метил-1-[4-метил-2-хиназолинилметил]-1Н-пурин-2,6-дион (линаглиптин) или фармацевтически приемлемую соль линаглиптина, к способу изготовления фармацевтической композиции и к применению фармацевтической композиции в лечении метаболических расстройств, таких как сахарный диабет 2 типа.

Предшествующий уровень техники

Линаглиптин (8-[(3R)-3-амино-1-пиперидинил]-7-(2-бутин-1-ил)-3,7-дигидро-3-метил-1-[4-метил-2-хиназолинилметил]-1Н-пурин-2,6-дион) действует в качестве ингибитора дипептидил-пептидазы-IV (DPP IV) и в настоящее время применяется в лечении сахарного диабета 2 типа.

В WO 2004/018468 раскрывается линаглиптин, его соли, способ получения линаглиптина и его солей и применение линаглиптина и его солей для лечения ряда заболеваний.

В WO 2007/128721 описываются кристаллические формы А, В, С, D и Е линаглиптина и способы получения кристаллических форм. В ней также раскрывается, что линаглиптин, полученный согласно WO 2004/018468, находится в форме смеси кристаллической формы А и кристаллической формы В.

В WO 2007/128724 раскрывается фармацевтическая композиция, содержащая соединение - ингибитор DPP IV с аминогруппой, такое как линаглиптин или его соль, первый разбавитель, второй разбавитель, связующее вещество, разрыхлитель и смазывающее вещество.

В WO 2014/026939 раскрывается фармацевтическая композиция, содержащая линаглиптин или его соли с маннитом, коповидоном и стеаратом магния, способ изготовления этой фармацевтической композиции и контейнер, содержащий эту фармацевтическую композицию.

Однако сохраняется потребность в создании фармацевтической композиции, которая может быть получена посредством более эффективного способа изготовления без применения растворителей и с небольшим количеством стадий способа. В частности, следует использовать небольшое количество эксципиентов для снижения сложности способа, особенно для снижения количества проводимых вручную манипуляций (добавление эксципиентов, стадии смешивания), для снижения количества аналитических процессов, подлежащих применению (данные по высвобождению для каждого эксципиента перед использованием) и для снижения общих издержек производства. Фармацевтической композиции, полученной посредством указанного более эффективного способа изготовления, необходимо тем не менее обладать подходящими свойствами, делающими возможными осуществление технологических операций в промышленном масштабе на высокоскоростном технологическом оборудовании и в то же самое время обеспечивающими быстрое растворение в желудочно-кишечном тракте после введения наряду с подходящей однородностью состава активного ингредиента и достаточной стабильностью при хранении. Однородность состава имеет особенно важное значение, поскольку линаглиптин присутствует в фармацевтической композиции в низком количестве примерно от 0,5 до 5 % по массе.

Краткое изложение сущности изобретения

Неожиданно было обнаружено, что указанная выше задача решается посредством фармацевтической композиции, содержащей линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где эта фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и где эта фармацевтическая композиция получена прямым прессованием. Неожиданным открытием является обнаружение того, что один эксципиент, связующее вещество, который ранее считался обязательным эксципиентом, может быть исключен.

Более низкое количество эксципиентов по сравнению со способами из уровня техники в сочетании с отсутствием каких-либо растворителей снижает сложность способа изготовления. В результате могут быть минимизированы общие затраты на производство фармацевтической композиции. Неожиданно обнаружили, что исключение связующего вещества в сочетании с использованием прямого прессования для изготовления фармацевтической композиции не влияет негативно ни на скорость растворения, ни на однородность состава и делает возможным высокопроизводительное промышленное изготовление, позволяя, таким образом, производить фармацевтическую композицию с низкими затратами.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием.

Связующее вещество в соответствии со смыслом настоящего изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из лактозы (включая безводную лактозу и моногидрат лактозы), повидона (поливинилпирролидона), коповидона (кополимеризатов винилпирролидона с другими производными винила), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC, включая HPC с любой степенью замещения, в частности низкосамещенную HPC), прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, полиэтиленгликоля и пуллулана.

Фармацевтически приемлемые соли линаглиптина представляют собой, например, соли, которые определены в WO 2010/072776, включая соли гидрохлорид, гидробромид, бензоат, мезилат, эзилат,

безилат, тозилат, фумарат, салицилат, гликолят, малонат и гентизат, и в частности соль бензоат, как определено в WO 2012/152837.

Линаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль предпочтительно присутствуют в фармацевтической композиции в количестве от 0,5 до 5% по массе, более предпочтительно от 1 до 4% по массе, еще более предпочтительно от 2 до 3% по массе.

Во втором аспекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество, где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием и где фармацевтическая композиция содержит дополнительно один или более чем один эксципиент, выбранный из разбавителей, разрыхлителей и смазывающих веществ.

Один или более чем один разбавитель предпочтительно присутствует в фармацевтической композиции в количестве от 60 до 99,5% по массе, более предпочтительно от 75 до 99,5% по массе, еще более предпочтительно от 85 до 99,5% по массе, наиболее предпочтительно от 95 до 99,5% по массе от фармацевтической композиции.

Один или более чем один разрыхлитель предпочтительно присутствует в фармацевтической композиции в количестве от 1 до 15% по массе, более предпочтительно от 1 до 10% по массе от фармацевтической композиции.

Одно или более чем одно смазывающее вещество предпочтительно присутствует в фармацевтической композиции в количестве от 0,01 до 5% по массе, более предпочтительно от 0,1 до 3% по массе и еще более предпочтительно от 0,5 до 2% по массе от фармацевтической композиции.

В предпочтительном воплощении второго аспекта изобретения разбавитель содержит безводный гидрофосфат кальция. В еще более предпочтительном воплощении второго аспекта изобретения безводный гидрофосфат кальция представляет собой единственный разбавитель, присутствующий в композиции.

Применение безводного гидрофосфата кальция в качестве разбавителя является выгодным из-за его свойств уплотняемости и текучести, способствующих подходящей однородности состава и подходящей технологичности во время крупномасштабного изготовления прямым прессованием. Кроме того, он не влияет на стабильность активного ингредиента и не пролонгирует растворение фармацевтической композиции.

В альтернативном предпочтительном воплощении второго аспекта изобретения разбавитель содержит комбинацию безводного гидрофосфата кальция и маннита. В еще более предпочтительном альтернативном воплощении второго аспекта изобретения безводный гидрофосфат кальция и маннит представляют собой единственные разбавители, присутствующие в композиции. Безводный гидрофосфат кальция предпочтительно присутствует в фармацевтической композиции в количестве от 20 до 50% по массе, более предпочтительно от 30 до 50% по массе, еще более предпочтительно от 35 до 45% по массе от объединенного количества безводного гидрофосфата кальция и маннита. Маннит предпочтительно присутствует в фармацевтической композиции в количестве от 50 до 80% по массе, более предпочтительно от 50 до 70% по массе, еще более предпочтительно от 55 до 65% по массе от объединенного количества безводного гидрофосфата кальция и маннита.

Использование комбинации безводного гидрофосфата кальция и маннита имеет преимущества хорошей уплотняемости и сыпучести, способствующие подходящей однородности состава и подходящей технологичности во время изготовления прямым прессованием. Кроме того, ни безводный гидрофосфат кальция, ни маннит не являются гигроскопичными и они не влияют отрицательно на стабильность активного ингредиента. Кроме того, они не сказываются отрицательно на свойствах растворения фармацевтической композиции.

Для некоторых фармацевтических композиций, таких как жевательные таблетки, распадающиеся в полости рта таблетки или шипучие таблетки, применение маннита имеет дополнительное преимущество, поскольку он имеет сладкий вкус и придает ощущение охлаждения во рту.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция предпочтительно содержит смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния, талька, стеариновой кислоты, бегената кальция, стеарата кальция и стеарилфумарата натрия. Особенно предпочтительные смазывающие вещества представляют собой стеарат магния и стеарилфумарат натрия. Наиболее предпочтительное смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция предпочтительно содержит разрыхлитель, выбранный из крахмала (такого как кукурузный крахмал), кросповидона, натрия крахмалгликолята и кроскармеллозы натрия. Более предпочтительно разрыхлитель выбирают из натрия крахмалгликолята и кроскармеллозы натрия.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, разрыхлителя, выбранного из натрия крахмалгликолята и кроскармеллозы натрия, и смазывающего вещества, выбранного из стеарата магния и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая по-

лучена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, кросповидона и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, кросповидона и стеарата магния.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, кукурузного крахмала и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, натрия крахмалгликолята и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кукурузного крахмала и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кукурузного крахмала и стеарата магния.

Еще в одном воплощении второго аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кроскармеллозы натрия и стеарата магния.

В третьем аспекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и не содержит разрыхлитель и где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием. Неожиданно было обнаружено, что способ изготовления может быть дополнительно упрощен не только путем исключения связующего вещества, но также путем исключения разрыхлителя, двух эксципиентов, которые до настоящего времени считались необходимыми. Тем не менее, может быть получена стабильная фармацевтическая композиция, имеющая подходящую технологичность, делающую возможным высокопроизводительное промышленное изготовление прямым прессованием, и демонстрирующая быстрое растворение наряду с подходящей однородностью состава.

В предпочтительном воплощении третьего аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция и стеарата магния.

Еще в одном воплощении третьего аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении третьего аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, маннита и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении третьего аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, маннита и стеарата магния.

В четвертом аспекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и возможно не содержит разрыхлитель и где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием и находится в форме таблетки, покрытой оболочкой таблетки, шипучей таблетки, распадающейся в полости рта таблетки, жевательной таблетки или капсулы, заполненной минитаблетками.

Предпочтительно одна доза фармацевтической композиции содержит от 0,1 до 100 мг, предпочтительно 0,5, 1, 2,5, 5 или 10 мг, более предпочтительно 5 мг свободного основания линаглиптина или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли. Одна доза представляет собой, например, одну таблетку, одну покрытую оболочкой таблетку, одну шипучую таблетку, одну распадающуюся

в полости рта таблетку, одну жевательную таблетку или одну капсулу, заполненную минитаблетками.

В предпочтительном воплощении четвертого аспекта изобретения оболочка покрытой оболочкой таблетки содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и возможно краситель. Краситель представляет собой, например, оксид железа, такой как оксид железа красный или оксид железа желтый. Оболочка предпочтительно составляет от 2 до 10% по массе, более предпочтительно от 5 до 10% по массе от фармацевтической композиции.

Еще в одном воплощении четвертого аспекта изобретения фармацевтическая композиция представляет собой предпочтительно покрытую оболочкой таблетку и содержит 5 мг свободного основания линаглиптина или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли, содержит безводный гидрофосфат кальция в качестве разбавителя и смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния и стеарилфумарата натрия, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество, и, возможно, не содержит разрыхлитель, и где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием.

Еще в одном воплощении четвертого аспекта изобретения фармацевтическая композиция представляет собой предпочтительно покрытую оболочкой таблетку и содержит 5 мг свободного основания линаглиптина или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли, содержит комбинацию маннита и безводного гидрофосфата кальция в качестве разбавителя и смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния и стеарилфумарата натрия, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и, возможно, не содержит разрыхлитель и где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием.

В пятом аспекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента линаглиптин, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и, возможно, не содержит разрыхлитель, где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием и где линаглиптин присутствует в виде аморфного линаглиптина, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, и/или кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму С.

В предпочтительном воплощении пятого аспекта изобретения линаглиптин присутствует в виде смеси кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, и кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В.

В альтернативном предпочтительном воплощении пятого аспекта изобретения линаглиптин присутствует в виде аморфного линаглиптина.

Полиморфные формы А, В и С могут быть получены, как описано в WO 2007/128721. Смесь кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, и кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, может быть получена, как описано в WO 2004/018468, или путем смешивания полиморфной формы А кристаллического линаглиптина с полиморфной формой В кристаллического линаглиптина. Аморфный линаглиптин и его получение описаны в WO 2014/026939.

В предпочтительном воплощении пятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, безводного гидрофосфата кальция, разрыхлителя, выбранного из натрия крахмалгликолята и кроскармеллозы натрия, и смазывающего вещества, выбранного из стеарата магния и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении пятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, безводного гидрофосфата кальция, кросповидона и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении пятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, безводного гидрофосфата кальция, кросповидона и стеарата магния.

Еще в одном воплощении пятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, безводного гидрофосфата кальция, кукурузного крахмала и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении пятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, безводного гидрофосфата кальция, натрия крахмалгликолята и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении пятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего

полиморфную форму В, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кукурузного крахмала и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении пятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кукурузного крахмала и стеарата магния.

Еще в одном воплощении пятого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которую получают прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина имеющего полиморфную форму В, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кроскармеллозы натрия и стеарата магния.

В шестом аспекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента фармацевтически приемлемую соль линаглиптина, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и возможно не содержит разрыхлитель, где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием и где фармацевтически приемлемая соль линаглиптина представляет собой кристаллический бензоат линаглиптина, как определено в WO 2012/152837, в частности кристаллический бензоат линаглиптина, имеющий рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета $8,0\pm 0,2^\circ$, $8,7\pm 0,2^\circ$, $10,4\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$ и $17,4\pm 0,2^\circ$ (в дальнейшем именуемый кристаллическим бензоатом линаглиптина формы II).

В предпочтительном воплощении шестого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического бензоата линаглиптина формы II, безводного гидрофосфата кальция, разрыхлителя, выбранного из натрия крахмалгликолята и кроскармеллозы натрия, и смазывающего вещества, выбранного из стеарата магния и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении шестого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического бензоата линаглиптина формы II, безводного гидрофосфата кальция, кросповидона и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении шестого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического бензоата линаглиптина формы II, безводного гидрофосфата кальция, кросповидона и стеарата магния.

Еще в одном воплощении шестого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического бензоата линаглиптина формы II, безводного гидрофосфата кальция, кукурузного крахмала и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении шестого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического бензоата линаглиптина формы II, безводного гидрофосфата кальция, натрия крахмалгликолята и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении шестого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического бензоата линаглиптина формы II, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кукурузного крахмала и стеарилфумарата натрия.

Еще в одном воплощении шестого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического бензоата линаглиптина формы II, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кукурузного крахмала и стеарата магния.

Еще в одном воплощении шестого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит, более предпочтительно состоит из кристаллического бензоата линаглиптина формы II, безводного гидрофосфата кальция, маннита, кроскармеллозы натрия и стеарата магния.

В седьмом аспекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и, возможно, не содержит разрыхлитель, где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием и где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку и имеет прочность таблетки в диапазоне от 60 до 120 Н, более предпочтительно от 60 до 100 Н, еще более предпочтительно от 70 до 90 Н.

Прочность таблетки измеряют согласно Европейской фармакопее 8.0, раздел 2.9.8 (прочность таблетки на сжатие) с помощью аппарата Schleuniger Typ 6D 4.11/6D 4.50, где таблетки помещают между зажимами таким образом, чтобы прикладывать силу к самой длинной оси таблеток, когда это применимо.

В предпочтительном воплощении седьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, содержит линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, безводный гидрофосфат кальция в качестве разбавителя и смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния и стеарилфумарата натрия, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и, возможно, не содержит разрыхлитель и где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку и имеет прочность таблетки в диапазоне от 60 до 120 Н, более предпочтительно от 60 до 100 Н, еще более предпочтительно от 70 до 90 Н.

Еще в одном воплощении седьмого аспекта изобретения фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, предпочтительно содержит линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, комбинацию безводного гидрофосфата кальция и маннита в качестве разбавителя и смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния и стеарилфумарата натрия, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и, возможно, не содержит разрыхлитель и где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку и имеет прочность таблетки в диапазоне от 60 до 120 Н, более предпочтительно от 60 до 100 Н, еще более предпочтительно от 70 до 90 Н.

В восьмом аспекте изобретения предлагается способ получения фармацевтической композиции, содержащей линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и возможно не содержит разрыхлитель, который включает стадию прямого прессования и, возможно, стадию нанесения оболочки.

В предпочтительном воплощении восьмого аспекта изобретения способ включает смешивание линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли с разбавителем, смазывающим веществом и, возможно, с разрыхлителем и прямое прессование смеси.

Еще в одном воплощении восьмого аспекта изобретения способ предпочтительно включает следующие стадии:

- 1) смешивание линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли и эксципиентов, за исключением смазывающего вещества;
- 2) смазывание смеси с помощью смазывающего вещества;
- 3) прямое прессование смеси;
- 4) возможно нанесение оболочки.

Еще в одном воплощении восьмого аспекта изобретения способ предпочтительно включает следующие стадии:

- 1) смешивание линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли с разбавителем(ми) и, возможно, разрыхлителем(ми);
- 2) смазывание смеси с помощью смазывающего вещества;
- 3) прямое прессование смеси;
- 4) возможно, нанесение оболочки.

В девятом аспекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где фармацевтическая композиция не содержит связующее вещество и, возможно, не содержит разрыхлитель, где фармацевтическая композиция получена прямым прессованием и где фармацевтическая композиция содержит дополнительный активный ингредиент, выбранный из активных ингредиентов, которые снижают уровень сахара в крови, активных ингредиентов, которые снижают уровень липидов в крови, активных ингредиентов, которые повышают уровень HDL (липопротеины высокой плотности) в крови, активных ингредиентов, которые снижают кровяное давление, активных ингредиентов, показанных для лечения ожирения, и активных ингредиентов, показанных для лечения атеросклероза.

В предпочтительном воплощении девятого аспекта изобретения дополнительный активный ингредиент, который снижает уровень сахара в крови, выбран из бигуанидов, тиазолидиндионов, сульфонилмочевин, глинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, GLP-1 (глюкагоноподобный пептид 1), аналогов GLP-1, ингибиторов SGLT-2 (натрий-глюкозный котранспортер-2), инсулина, аналогов инсулина и их смесей.

Еще в одном воплощении девятого аспекта изобретения предпочтительный дополнительный активный ингредиент выбран из метформина гидрохлорида и эмпаглифлозина, где метформин гидрохлорид является особенно предпочтительным.

Еще в одном воплощении девятого аспекта изобретения предпочтительная фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, метформина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция, стеарилфумарата натрия и кроскармеллозы натрия.

Еще в одном воплощении девятого аспекта изобретения предпочтительная фармацевтическая композиция, которая получена прямым прессованием, содержит, более предпочтительно состоит из линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, метформина или его фармацевтически приемлемой соли, безводного гидрофосфата кальция и стеарилфумарата натрия.

Фармацевтическую композицию согласно изобретению можно применять в лечении метаболиче-

ских расстройств, включающих преддиабет, нарушение толерантности к глюкозе, патологическое содержание глюкозы в крови натощак, гипергликемию, сахарный диабет II типа, гестационный диабет, расстройства, ассоциированные с сахарным диабетом II типа или гестационным диабетом, такие как нарушения заживления ран, ожирение, диабетическая стопа, связанная с диабетом язва, диабетическая гиперлипидемия, диабетическая дислипидемия. Фармацевтическую композицию согласно изобретению также можно применять для поддержания пересадки аллотрансплантата, в частности пересадки островков Лангерганса или бета-клеток. Фармацевтическую композицию согласно изобретению также можно применять для лечения остеопороза, ревматоидного артрита, остеоартрита, нейротравматических заболеваний, боли, мигрени, угревой болезни, пролиферативных заболеваний кожи, таких как псориаз, гиперпролиферативных заболеваний, гипертрофии сердца, цирроза и фиброматоза.

Примеры

Пример 1.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	167,8
Кросповидон	4,5
Стеарилфумарат натрия	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция и кросповидон смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарилфумарат натрия и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя ротаторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 2.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	167,8
Кросповидон	4,5
Стеарат магния	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция и кросповидон смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарат магния и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя ротаторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 3.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	154,0
Кукурузный крахмал	18,0
Стеарилфумарат натрия	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция и кукурузный крахмал смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарилфумарат натрия и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя ротаторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 4.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	167,8
Натрия крахмал гликолят	4,5
Стеарил фумарат натрия	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция и натрия крахмалгликолят смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарилфумарат натрия и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 5.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	67,8
Маннит	100,0
Натрия крахмалгликолят	4,5
Стеарилфумарат натрия	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция, маннит и натрия крахмалгликолят смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарилфумарат натрия и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 6.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	67,8
Маннит	100,0
Натрия крахмалгликолят	4,5
Стеарат магния	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция, маннит и натрия крахмалгликолят смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарат магния и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 7.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	67,8
Маннит	100,0
Кроскармеллоза натрия	4,5
Стеарат магния	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция, маннит и кроскармеллозу натрия смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарат магния и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 8.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	172,3
Стеарилфумарат натрия	2,7
Сумма	180

Линаглиптин и безводный гидрофосфат кальция смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарилфумарат натрия и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 9.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	172,3
Стеарат магния	2,7
Сумма	180

Линаглиптин и безводный гидрофосфат кальция смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарат магния и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 10.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	67,3
Маннит	105,0
Стеарилфумарат натрия	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция и маннит смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарилфумарат натрия и компоненты смешивают в

течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 11.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	67,3
Маннит	105,0
Стеарат магния	2,7
Сумма	180

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция и маннит смешивают в сухом виде во вращающемся барабанном смесителе в течение примерно 10 мин. Добавляют стеарат магния и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс Kilian.

Пример 12.

9,7 мг гидроксипропилметилцеллюлозы, 2,4 мг полиэтиленгликоля 6000, 0,875 мг талька, 2,1 мг диоксида титана и 0,015 мг оксида железа суспендируют в 25 г воды при температуре окружающей среды с получением суспензии для покрытия оболочкой. Таблетки-ядра, полученные в примерах 1-11, покрывают суспензией для покрытия оболочкой в дражировочном котле до прибавки массы 5 мг/таблетка с получением покрытых оболочкой таблеток.

Когда таблетки примеров 1-12 подвергают тесту на растворение согласно способу с использованием лопастной мешалки, описанному в Европейской фармакопее 8.0 раздел 2.9.3, в тестовом объеме 900 мл в среде тестирования 0,01 М HCl при скорости перемешивания 50 об/мин, используя устройство с фотометром Sotax AP 825 (длина волны 228 нм), не менее 90% активного ингредиента растворяется в течение 10 мин и не менее 95% активного ингредиента растворяется в течение 15 мин.

Когда таблетки примеров 1-12 подвергают испытанию на однородность состава, описанному в Европейской фармакопее 8.0, раздел 2.9.40 (количество образцов = 10), требования к однородности дозирования выполняются (приемочное значение первых 10 единиц дозирования меньше или равно L1 проценту).

Когда прочность таблетки для таблеток примеров 1-11 определяют согласно Европейской фармакопее 8.0, раздел 2.9.8 (прочность таблеток на сжатие) с помощью аппарата Schleuniger Typ 6D 4.11/ 6D 4.50, где таблетки помещают между зажимами таким образом, чтобы прикладывать силу к самой длинной оси таблеток, когда это применимо, прочность таблеток находится в диапазоне от 60 до 120 Н.

Пример 13.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	20,0
Безводный гидрофосфат кальция	58,0
Натрия крахмалгликолят	20,0
Стеарилфумарат натрия	2,0
Сумма	100

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция и натрия крахмалгликолят просеивают через сито 0,8 мм и смешивают в сухом виде в смесителе Turbula в течение примерно 10 мин. Стеарилфумарат натрия просеивают через сито 0,5 мм, добавляют к смеси остальных компонентов и все компоненты смешивают в течение примерно 1 мин. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс.

Пример 14 (сравнительный пример).

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	54,5
Натрия крахмалгликолят	20,0
Диоксид кремния(Aerosil)	0,5
Сукралоза	1,0
Лимонный корригент	2,0
Натрия стеарилфумарат	2,0
Сумма	100

Линаглиптин, микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмалгликолят, сукралозу и лимонный корригент просеивают через сито 0,8 мм и смешивают в сухом виде в смесителе Turbula в течение примерно 10 мин. Диоксид кремния и стеарилфумарат натрия просеивают через сито 0,5 мм, добавляют к смеси остальных компонентов и все компоненты смешивают в течение примерно 3 мин. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс.

При сравнении способа изготовления таблеток примера 13 и сравнительного примера 14 было отмечено, что текучесть массы для таблетирования согласно сравнительному примеру 14 была неудовлетворительной, имея результатом нестабильный процесс таблетирования, дающий таблетки, имеющие неприемлемые флуктуации массы таблеток и прочности таблеток, как показано в таблице ниже.

Образец таблетки	Прочность таблетки [Н]	Образец таблетки	Масса таблетки [мг]
1	68,0	1	99,1
2	68,9	2	100,5
3	67,3	3	103,9
4	69,5	4	101,0
5	79,4	5	108,2
6	56,4	6	99,6
7	47,3	7	94,9
8	76,2	8	99,0
9	56,6	9	95,5
10	93,6	10	105,4
Среднее	68,3	Среднее	100,71
Максимум	93,6	Максимум	94,9
Минимум	47,3	Минимум	108,2
Максимум-минимум	46,3	Максимум-минимум	13,3

Для сравнения, масса для таблетирования примера 13 согласно изобретению показывала отсутствие проблем с текучестью и могла быть обработана без каких-либо затруднений. Как следствие, прочность таблеток и масса таблеток варьировали в приемлемом диапазоне, как показано в таблице ниже.

Образец таблетки	Прочность таблетки [Н]	Образец таблетки	Масса таблетки [мг]
1	64,1	1	99,2
2	49,1	2	100,8
3	54,0	3	102,2
4	61,2	4	103,9
5	55,8	5	99,6
6	60,0	6	104,2
7	57,4	7	103,0
8	54,5	8	102,6
9	56,6	9	100,8
10	49,9	10	99,2
Среднее	56,3	Среднее	101,55
Максимум	64,1	Максимум	99,2
Минимум	49,1	Минимум	104,2
Максимум-минимум	15,0	Максимум-минимум	5,0

Тест на растворение с 3 таблетками, изготовленными согласно сравнительному примеру 14, и с 3 таблетками, изготовленными согласно примеру 13 по изобретению, показали, что полное растворение достигалось через 15 мин для всех проанализированных таблеток.

Время [мин]	Растворение (среднее значение для 3 таблеток, изготовленных согласно Примеру 13) [%]	Растворение (среднее значение для 3 таблеток, изготовленных согласно сравнительному Примеру 14) [%]
15	99	100
30	104	101
60	105	101

Пример 15.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Безводный гидрофосфат кальция	166,9
Коллидон CL (кросповидон)	5,4
Стеарат магния	0,69
Сумма	177,99

Линаглиптин, безводный гидрофосфат кальция и кросповидон просеивают через сито 0,8 мм и смешивают в сухом виде в смесителе Turbula в течение примерно 10 мин. Стеарат магния просеивают через сито 0,5 мм, добавляют к смеси остальных компонентов и все компоненты смешивают в течение примерно 1 мин. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс.

Пример 16 (сравнительный пример).

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Линаглиптин	5,0
Маннит (Pearlitol 160C)	166,9
Коллидон VA64 (коповидон)	5,4
Стеарат магния	0,69
Сумма	177,99

5,4 г коповидона (Kollidon VA64, Luviskol), 5,0 г линаглиптина и 50,0 г маннита смешивают в сухом виде в барабанном смесителе в течение примерно 10 мин с получением премикса. Премикс измельчают в течение примерно 10 мин с помощью штифтовой мельницы. Добавляют к премиксу 116,9 г маннита и перемешивают в течение примерно 10 мин в барабанном смесителе. Эту смесь уплотняют на роликовом уплотнителе. Уплотненную смесь пропускают через сито 1,0 мм. Добавляют 0,69 г стеарата магния и компоненты смешивают в течение примерно 1 мин в барабанном смесителе. Наконец, смесь прессуют в таблетки-ядра, используя роторный таблеточный пресс.

Однородность состава таблеток, полученных по примеру 15 и по сравнительному примеру 16 была определена согласно Европейской фармакопее 8.0, раздел 2.9.40.

Пример 15		Сравнительный Пример 16	
Образец таблетки	Анализ [%]	Образец таблетки	Анализ [%]
1	95,831	1	91,798
2	104,340	2	85,534
3	95,020	3	89,447
4	101,098	4	89,849
5	105,331	5	86,698
6	100,302	6	86,721
7	95,751	7	90,398
8	97,546	8	92,190
9	101,882	9	88,797
10	99,697	10	86,112
Среднее	99,7		88,8
Минимум	95,0		85,5
Максимум	105,3		92,2
Приемочное значение	8,7	Приемочное значение	15,5

В то время как таблетки, изготовленные согласно примеру 15, имеют приемочное значение 8,7 и, таким образом, соответствуют Европейской фармакопее (требование к однородности дозировки выполнено), таблетки, изготовленные согласно сравнительному примеру 16, имеющие приемочное значение 15,5, не соответствуют Европейской фармакопее (требование к однородности дозировки не выполнено).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме таблетки, полученной прямым прессованием, содержащая линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где разбавитель представляет собой комбинацию безводного гидрофосфата кальция и маннита в соотношении 30-50% безводного гидрофосфата кальция к 50-70% маннита по массе от суммарного количества безводного гидрофосфата кальция и маннита и где фармацевтическая композиция не содержит связующее ве-

щество, выбранное из группы, состоящей из коповидона и микрокристаллической целлюлозы.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая дополнительно один или более эксципиентов, выбранных из разрыхлителей и смазывающих веществ.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где смазывающее вещество выбрано из стеарата магния, талька, стеариновой кислоты, бегената кальция, стеарата кальция и стеарилфумарата натрия.

4. Фармацевтическая композиция по п.2, где разрыхлитель выбран из крахмала, кросповидона, натрия крахмалгликолята и кроскармеллозы натрия.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, которая не содержит связующее вещество и не содержит разрыхлитель.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, которая находится в форме таблетки, покрытой оболочкой таблетки, шипучей таблетки, распадающейся в полости рта таблетки, жевательной таблетки или капсулы, заполненной минитаблетками.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где оболочка покрытой оболочкой таблетки содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и, возможно, краситель.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где линаглиптин присутствует в виде аморфного линаглиптина, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В, и/или кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму С.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где линаглиптин присутствует в виде смеси кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму А, и кристаллического линаглиптина, имеющего полиморфную форму В.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9, которая представляет собой таблетку, имеющую прочность таблетки в диапазоне от 60 до 120 Н, более предпочтительно от 60 до 100 Н, еще более предпочтительно от 70 до 90 Н.

11. Способ изготовления фармацевтической композиции по любому из пп.1-10, включающий следующие стадии:

1) смешивание линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли и эксципиентов, за исключением смазывающего вещества;

2) смазывание смеси с помощью смазывающего вещества;

3) прямое прессование смеси.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
