

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038435**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.27

(21) Номер заявки
201300121

(22) Дата подачи заявки
2009.04.02

(51) Int. Cl. **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ В ВИДЕ ТАБЛЕТКИ С ПЛЕНОЧНЫМ ПОКРЫТИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

(31) 08154039.5; 61/087,343

(32) 2008.04.03; 2008.08.08

(33) EP; US

(43) 2014.12.30

(62) 201001577; 2009.04.02

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

(72) Изобретатель:
**Фридль Томас, Браун Михаэль (DE),
Эгуса Кенджи, Фуджита Хикару,
Маруяма Мегуми, Нишиока Такааки
(JP)**

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

(56) ANONYMOUS: "Eucreas. Scientific discussion"[Online] October 2007 (2007-10), pages 1-27, XP002544795 Retrieved from the Internet:URL:http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/eucreas/H-807-en6.pdf>[retrieved on 2009-09-07]see point 2. Quality aspects page 2 - page 4

WO-A-2008113000

WO-A-2006135693

WO-A-2007078726

WO-A-2007041053

ANONYMOUS: "efficacy and safety of BI 1356 in combination with metformin in patients with type 2 diabetes" CLINICALTRIALS.GOV, [Online] no. NCT00622284, 13 February 2008 (2008-02-13), pages 1-5, XP002495205 internet Retrieved from the Internet:URL:http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00622284> [retrieved on 2008-09-09]purpose

THOMAS LEO ET AL: "(R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-yn yl-3-methyl-1-(4-methyl-quin azolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS APR 2008, vol. 325, no. 1, 25 January 2008 (2008-01-25), pages 175-182, XP009105508 online ISSN: 1521-0103 abstract

EP-A-1852108

(57) В заявке описаны фармацевтические композиции, включающие фиксированные комбинации лекарственного средства, ингибитора ДПП-4 и дополнительного лекарственного средства, способы их получения, а также их применения для лечения определенных заболеваний.

B1

038435

038435 B1

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим фиксированные комбинации лекарственного средства, ингибитора ДПП-4, и дополнительного лекарственного средства, к способам их получения, а также к их применению для лечения определенных заболеваний.

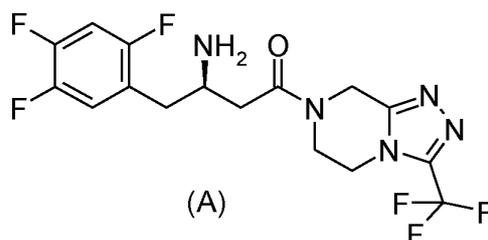
Более конкретно, настоящее изобретение относится к твердым пероральным лекарственным формам для фиксированной комбинации (ФК) выбранного лекарственного средства, ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и определенного дополнительного лекарственного средства. ФК являются химически стабильными и а) характеризуются аналогичными профилями растворения *in vitro* по сравнению с профилем растворения свободной комбинации, и/или являются биологически эквивалентными свободной комбинации, или б) обеспечивают эффективность до требуемого уровня *in vitro* и *in vivo*. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предлагаются химически стабильные ФК, в которых сохраняются исходные профили растворения соответствующих монотаблеток каждого индивидуального компонента при целесообразном размере таблетки.

Фермент ДПП-4, известный также как CD26, является сериновой протеазой, которая, как известно, отщепляет дипептид от N-концевого фрагмента ряда белков, содержащих в N-концевом фрагменте остаток пролина или аланина. За счет указанного свойства ингибиторы ДПП-4 влияют на уровни биологически активных пептидов в плазме, включая глюкагон-подобный пептид-1 (ГПП-1), и рассматриваются в качестве перспективных лекарственных средств для лечения сахарного диабета.

Например, ингибиторы ДПП-4 и их применение описаны в заявках WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 или WO2007/014886, или в заявках WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798, WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670, WO 2007/128721 или WO 2007/128761.

В качестве других ингибиторов ДПП-4 следует отметить следующие соединения:

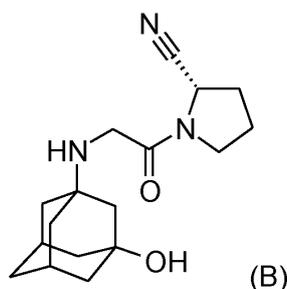
ситаглиптин (МК-0431), характеризующийся структурной формулой А, представленной ниже, (3R)-3-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он, так называемый (2R)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]-1-(2,4,5-трифторфенил)бутан-2-амин,



В одном варианте ситаглиптин представлен в форме дигидрофосфата, т.е. фосфата ситаглиптина. В другом варианте фосфат ситаглиптина представлен в форме кристаллического безводного соединения или моногидрата. Указанный вариант относится к моногидрату фосфата ситаглиптина. Ситаглиптин в виде свободного основания и в виде фармацевтически приемлемых солей описан в патенте US № 6699871, а также в примере 7 заявки WO 03/004498. Кристаллический моногидрат фосфата ситаглиптина описан в заявке WO 2005/003135 и в заявке WO 2007/050485.

Более подробно, например, способ получения указанного соединения или его соли, описан в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Вилдаглиптин (LAF-237), характеризующийся структурной формулой В, представленной ниже, (2S)-{[(3-гидроксиадамантан-1-ил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил, так называемый (S)-1-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил-2-цианопирролидин,

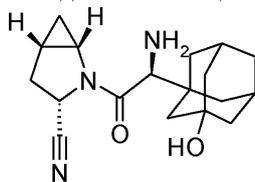


Прежде всего, вилдаглиптин описан в патенте US № 6166063 и в примере 1 заявки WO 00/34241. Конкретные соли вилдаглиптина описаны в заявке WO 2007/019255. Кристаллическая форма вилдаглиптина описана в заявке WO 2006/078593.

Более подробно, например, способ получения указанного соединения или его соли, описан в ука-

занных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Саксаглиптин (BMS-477118), характеризующийся структурной формулой С, представленной ниже, (1S,3S,5S)-2-((2S)-2-амино-2-(3-гидроксидамантан-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил, так называемый (S)-3-гидроксидамантилглицин-L-дис-4,5-метанопролиннитрил,

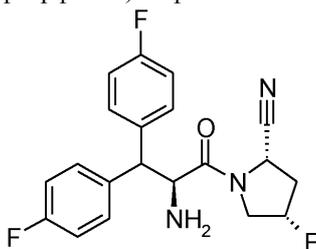


(C)

Прежде всего, саксаглиптин описан в патенте US № 6395767 и в примере 60 заявки WO 01/68603. В одном варианте саксаглиптин представлен в форме гидрохлорида или монобензоата, как описано в заявке WO 2004/052850. В другом варианте саксаглиптин представлен в форме свободного основания. В еще одном варианте саксаглиптин представлен в форме моногидрата свободного основания, как описано в заявке WO 2004/052850. Кристаллические формы гидрохлорида и свободного основания саксаглиптина описаны в заявке WO 2008/131149. Способ получения саксаглиптина также описан в заявках WO 2005/106011 и WO 2005/115982.

Более подробно, например, способ получения указанного соединения или его соли, описан в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Денаглиптин (GSK-823093), характеризующийся структурной формулой D, представленной ниже, (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис(4-фторфенил)пропионил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил, так называемый (2S,4S)-4-фтор-1-[4-фтор-β-(4-фторфенил)-L-фенилаланил]-2-пирролидинкарбонитрил,



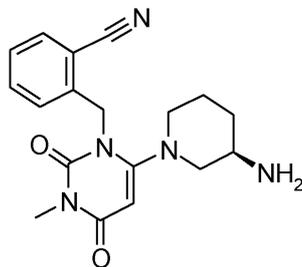
(D)

Прежде всего, денаглиптин описан в патенте US № 7132443 и в заявке WO 03/002531.

В одном варианте денаглиптин представлен в форме гидрохлорида, как описано в примере 2 заявки WO 03/002531, или тозилата, как описано в заявке WO 2005/009956. Указанный вариант относится к тозилату денаглиптина. Кристаллический безводный тозилат денаглиптина описан в заявке WO 2005/009956.

Более подробно, например, способ получения указанного соединения или его соли, описан в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Алоглиптин (SYR-322), характеризующийся структурной формулой E, представленной ниже, 2-({6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил} метил)бензонитрил,



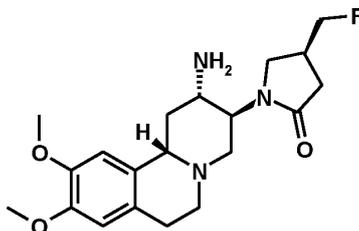
(E)

Прежде всего, алоглиптин описан в патентах US 2005/261271, EP 1586571 и в заявке WO 2005/095381.

В одном варианте алоглиптин представлен в форме бензоата, гидрохлорида или тозилата, каждая форма описана в заявке WO 2007/035629. Указанный вариант относится к бензоату алоглиптина. Полиморфные формы бензоата алоглиптина описаны в заявке WO 2007/035372. Способ получения алоглиптина описан в заявке WO 2007/112368 и, прежде всего, в заявке WO 2007/035629.

Более подробно, например, способ получения указанного соединения или его соли, описан в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

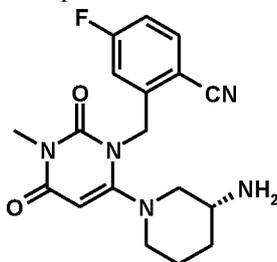
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Амино-9,10-диметокси-1,3,4,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил)-4-фторметилпирролидин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль:



Указанное соединение и способы его получения описаны в заявке WO 2005/000848. Способ получения указанного соединения (прежде всего, дигидрохлорида указанного соединения) также описан в заявках WO 2008/031749, WO 2008/031750 и WO2008/055814.

Более подробно, например, способ получения указанного соединения или его соли, описан в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

(R)-2-[6-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-илметил]-4-фторбензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль:



Указанное соединение и способы его получения, а также его применение описаны в заявке WO 2005/095381, в патенте US 2007060530, в заявках WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368 и WO 2008/033851. Прежде всего, заявленные соли включают сукцинат (WO 2008/067465), бензоат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, (R)-манделат и гидрохлорид. Более подробно, например, способ получения указанного соединения или его соли, описан в указанных документах, включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Дополнительные лекарственные средства, которые получают в комбинации с ингибиторами ДПП-4 в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают бигуаниды (например, метформин, такой как гидрохлорид метформина), тиазолидиноны (например, пиоглитазон, такой как гидрохлорид пиоглитазона), статины (например, аторвастатин) или блокаторы рецептора ангиотензина (БРА, например, телмисартан).

Гипогликемический агент на основе бигуанида, метформин, описан в патенте US № 3174901. Получение метформина (диметилдигуанида) и его гидрохлорида известно в настоящем уровне техники и впервые описано в статье Werner E. A. и Bell J., J. Chem. Soc, 121, сс. 1790-1794 (1922). Другие фармацевтически приемлемые соли метформина описаны в заявке на выдачу патента US № 09/262526, поданной 4 марта 1999 г., и в патенте US № 3174901. В настоящем изобретении метформин предпочтительно используют в виде гидрохлорида метформина.

Если не указано иное, в данном контексте термины "ингибитор(ы) ДПП-4", "бигуанид(ы)", "тиазолидинон(ы)", "статин(ы)", "БРА", или любые их варианты, такие как "метформин", "пиоглитазон", включают также любые фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, кристаллические формы, гидраты, сольваты, диастереомеры или энантиомеры указанных соединений.

Для исключения любой неопределенности, описание каждого из цитированных выше документов специально включено в полном объеме в настоящее описание в качестве ссылок.

В ходе разработки фармацевтических композиций выбранных ингибиторов ДПП-4 было установлено, что ингибиторы ДПП-4, содержащие первичные или вторичные аминогруппы, характеризуются несовместимостью, возникают проблемы, связанные с деградацией, или с экстракцией в смеси с рядом стандартных эксципиентов, таких как микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль гликолята крахмала, натриевая соль кросскармеллозы, винная кислота, лимонная кислота, глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза, мальтодекстрины. Хотя соединения сами по себе являются чрезвычайно стабильными, они вступают в реакцию с несовместимым дополнительным лекарственным средством, или с его примесью, и/или с множеством других эксципиентов, используемых в твердых лекарственных формах, а также с примесями, присутствующими в эксципиентах, прежде всего, при интенсивном контактировании в таблетках, а также при высоких соотношениях эксципиент/лекарственное средство. По-видимому, амино-

группа взаимодействует с восстанавливающими сахарами и другими реакционноспособными карбонильными группами, а также с функциональными группами карбоновых кислот, образующимися, например, на поверхности микрокристаллической целлюлозы при окислении. Указанные непредвиденные трудности в основном наблюдаются в диапазонах низких дозировок используемого ингибитора ДПП-4, которые требуются благодаря их неожиданно высокой эффективности, и/или в диапазонах высоких дозировок используемого дополнительного лекарственного средства. В связи с этим, существует необходимость в фармацевтических композициях, в которых исключаются указанные технические проблемы, которые могут быть связаны с неожиданно высокой эффективностью выбранных соединений ингибиторов ДПП-4.

Другие цели настоящего изобретения представляются очевидными специалисту в данной области техники с учетом приведенного выше описания и следующих замечаний.

В настоящее время установлено, что фармацевтические композиции, которые описаны более подробно в данном контексте, характеризуются неожиданными свойствами, прежде всего, преимуществами.

Прежде всего, было установлено, что при использовании в указанных фармацевтических композициях нуклеофильного агента и/или агента с основными свойствами, который можно использовать для стабилизации, такого как, например, пригодное буферное вещество в качестве стабилизатора, указанные проблемы можно исключить, например, проблемы несовместимости и низкой стабильности, прежде всего, разложения и/или "снижения содержания по данным анализа", которые возникают, например, из-за реакции (например, реакции ацилирования, образования мочевины или реакции Майяра, или т.п.) ингибиторов ДПП-4 в форме свободного основания при смешивании с несовместимым дополнительным лекарственным средством, или с примесью, присутствующей в лекарственном средстве, и/или с фармацевтическим эксципиентом, содержащим указанную функциональную группу (такую как восстанавливающий концевой фрагмент сахара или ацильная группа, такая как, например, ацетильная или карбамоильная группа), при этом образуются производные свободного основания ингибиторов ДПП-4, такие как, например, N-ацетил- или N-карбамоилпроизводные. Следовательно, при использовании в указанных фармацевтических композициях пригодного нуклеофильного агента и/или агента с основными свойствами (например, буферного вещества и/или регулирующего pH агента) обеспечивается защита в отношении разложения и дегградации.

В связи с этим, в настоящем изобретении предлагается химически стабильная ФК, включающая ингибитор ДПП-4, дополнительное лекарственное средство и нуклеофильный агент и/или агент с основными свойствами.

В связи с этим, в настоящем изобретении предлагается также химически стабильная ФК, включающая ингибитор ДПП-4, дополнительное лекарственное средство и пригодное буферное вещество.

В настоящем изобретении предлагается также химически стабильная ФК, включающая ингибитор ДПП-4, дополнительное лекарственное средство и регулирующий pH агент.

В контексте настоящего изобретения ингибитор ДПП-4 включает, но, не ограничиваясь только ими, любой из упомянутых в настоящем описании ингибиторов ДПП-4, предпочтительно пероральных активных ингибиторов ДПП-4.

В более конкретном варианте в контексте настоящего изобретения ингибитор ДПП-4 включает ингибитор ДПП-4, содержащий аминогруппу, прежде всего, свободную или первичную аминогруппу.

В еще более конкретном варианте в контексте настоящего изобретения ингибитор ДПП-4 обозначает ингибитор ДПП-4, содержащий первичную аминогруппу, прежде всего, свободную первичную аминогруппу.

Используемое дополнительное лекарственное средство выбирают из группы, включающей бигуанид (например, метформин, такой как гидрохлорид метформина), тиазолидинон (например, пиоглитазон, такой как гидрохлорид пиоглитазона), статины (например, аторвастатин) и БРА (например, телмисартан). В контексте настоящего изобретения предпочтительным дополнительным лекарственным средством является метформин, прежде всего, гидрохлорид метформина (гидрохлорид 1,1-диметилбигуанида).

Используемым буферным веществом является аминокислота с основными свойствами, которая содержит аминогруппу в боковой цепи и характеризуется щелочными свойствами (изоэлектрическая точка, pI 7,59-10,76), такая как, например, L-аргинин, L-лизин или L-гистидин. В контексте настоящего изобретения предпочтительным буферным веществом является L-аргинин. L-Аргинин характеризуется, прежде всего, пригодным стабилизирующим действием на композиции по настоящему изобретению, например, за счет подавления дегградации ингибитора ДПП-4 в присутствии дополнительного лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей ингибитор ДПП-4, дополнительное лекарственное средство, нуклеофильный агент и/или агент с основными свойствами, а также один или более фармацевтических эксципиентов.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, включающей ингибитор ДПП-4, дополнительное лекарственное средство, пригодное буферное вещество, а также один или более фармацевтических эксципиентов.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, включающей ингибитор

ДПП-4, дополнительное лекарственное средство, регулирующий pH агент, а также один или более фармацевтических эксципиентов.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция (например, твердая пероральная лекарственная форма, прежде всего, таблетка), включающая ингибитор ДПП-4, дополнительное лекарственное средство (прежде всего, метформин) и L-аргинин для стабилизации композиции и/или ингибитора ДПП-4, прежде всего, для снижения химической деградации, а также один или более фармацевтических эксципиентов.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция (например, твердая пероральная лекарственная форма, прежде всего, таблетка), которую получают из ингибитора ДПП-4, дополнительного лекарственного средства (прежде всего, метформина) и L-аргинина для стабилизации композиции и/или ингибитора ДПП-4, прежде всего, для снижения химической деградации, а также из одного или более фармацевтических эксципиентов.

В основном, фармацевтические эксципиенты, которые можно использовать, выбирают из группы, включающей один или более наполнителей, одно или более связующих или один или более разбавителей, одно или более смазывающих веществ, один или более дезинтегрирующих агентов, а также одно или более скользящих веществ, один или более пленкообразующих агентов, один или более пластификаторов, один или более красителей и т.п.

Фармацевтические композиции (таблетки) по настоящему изобретению обычно включают связующее.

Более конкретно, фармацевтические композиции (таблетки) по настоящему изобретению обычно включают один или более наполнителей (например, D-маннит, кукурузный крахмал и/или предварительно желатинизированный крахмал), связующее (например, коповидон), смазывающее вещество (например, стеарат магния) и скользящее вещество (например, безводный коллоидный диоксид кремния).

Пригодные фармацевтические эксципиенты, используемые в настоящем изобретении, включают стандартные материалы, такие как D-маннит, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал в качестве наполнителя, коповидон в качестве связующего, стеарат магния в качестве смазывающего вещества, безводный коллоидный диоксид кремния в качестве скользящего вещества, гипромеллозу в качестве пленкообразующего агента, пропиленгликоль в качестве пластификатора, диоксид титана, оксид железа красный/желтый в качестве красителя, а также тальк и т.п.

Типичная композиция по настоящему изобретению включает связующее, коповидон (известный также как кополивидон или коллидон VA64).

Кроме того, типичная композиция по настоящему изобретению включает наполнитель, кукурузный крахмал, связующее, коповидон, смазывающее вещество, стеарат магния, и скользящее вещество, безводный коллоидный диоксид кремния.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция предназначена для лечения диабета и/или обеспечения гликемического контроля у пациентов с диагнозом сахарный диабет типа 1 или типа 2 и включает фиксированную комбинацию, как описано в данном контексте, в смеси с пригодными фармацевтическими эксципиентами. Кроме того, композиции можно использовать для лечения ревматоидного артрита, ожирения и остеопороза, а также в качестве поддерживающего лечения при аллотрансплантации.

Таким образом, настоящее изобретение, прежде всего, относится к фармацевтической композиции (прежде всего, к твердой пероральной лекарственной форме, прежде всего, к таблетке), включающей ингибитор ДПП-4, гидрохлорид метформина, L-аргинин, а также один или более фармацевтических эксципиентов, прежде всего, один или более наполнителей, одно или более связующих, одно или более скользящих веществ и/или одно или более смазывающих веществ.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции (прежде всего, к твердой пероральной лекарственной форме, прежде всего, к таблетке), включающей ингибитор ДПП-4, гидрохлорид метформина, L-аргинин, коповидон в качестве связующего и один или более других фармацевтических эксципиентов.

Типичные фармацевтические композиции ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению могут включать L-аргинин (0,1-10 мас.%, например, приблизительно 0,1 мас.%, 0,25 мас.%, 0,556 мас.%, 2,12 мас.%, 2,22 мас.% или 10 мас.%) в расчете на общую массу ингибитора ДПП-4, прежде всего, приблизительно 2 мас.% (например, более предпочтительно 2,12 мас.% в расчете на общую массу ядра однослойной таблетки без покрытия).

Типичные фармацевтические композиции ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению могут содержать (в мас.% в расчете на общую массу ингибитора ДПП-4):

0,2-10 мас.% ингибитора ДПП-4 и

0,1-10 мас.% L-аргинина.

Массовое соотношение ингибитор ДПП-4/L-аргинин в типичных фармацевтических композициях по настоящему изобретению составляет от приблизительно 1:20 до приблизительно 10:1 или от приблизительно 1:15 до приблизительно 10:1 или от приблизительно 1:10 до приблизительно 10:1, прежде всего, от 1:10 до 5:2, например, массовое соотношение составляет 1:10, 1:8,5, 1:5, 1:1, или 1:0,4, более предпоч-

тительно массовое соотношение составляет 2,5 мг/25 мг, 2,5 мг/21,2 мг, 2,5 мг/12,5 мг, 2,5 мг/2,5 мг или 2,5 мг/1 мг.

Массовое соотношение гидрохлорид метформина/L-аргинин в типичных фармацевтических композициях по настоящему изобретению составляет от приблизительно 40:1 до приблизительно 1000:1, например, массовое соотношение составляет 40:1, 200:1, 340:1, 400:1, 500:1, 850:1, или 1000:1, более предпочтительно, массовое соотношение составляет 500 мг/12,5 мг, 850 мг/21,2 мг, 1000 мг/25 мг, 500 мг/2,5 мг, 850 мг/2,5 мг, 1000 мг/2,5 мг, 500 мг/1 мг, 850 мг/1 мг или 1000 мг/1 мг.

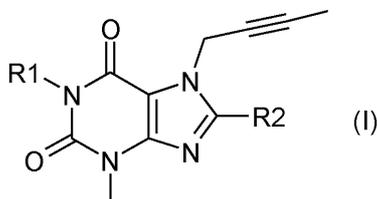
Массовое соотношение ингибитор ДПП-4/гидрохлорид метформина/L-аргинин в типичных фармацевтических композициях по настоящему изобретению составляет от приблизительно 1:200:0,4 до приблизительно 1:200:5 (например, 1:200:0,4, 1:200:1, 1:200:5), или от приблизительно 1:340:0,4 до приблизительно 1:340:8,5 (например, 1:340:0,4, 1:340:1, 1:340:8,5), или от приблизительно 1:400:0,4 до приблизительно 1:400:10 (например, 1:400:0,4, 1:400:1, 1:400:10).

Типичные фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают одно или более следующих количеств компонентов (в мас.% в расчете на общую массу таблетки с покрытием):

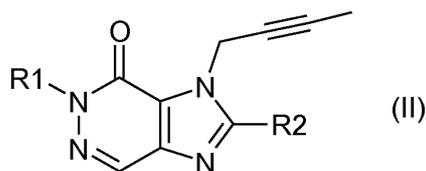
- 0,1-0,5 мас.% ингибитора ДПП-4,
- 47-85 мас.% гидрохлорида метформина,
- 0,07-2,2 мас.% L-аргинина,
- 3,9-8,1 мас.% связующего (например, коповидона),
- 2,3-5,9 мас.% наполнителя 1 (например, кукурузного крахмала),
- 0-4,4 мас.% наполнителя 2 (например, предварительно желатинизированного крахмала),
- 0-33 мас.% наполнителя 3 (например, D-маннита),
- 0,7-1,5 мас.% смазывающего вещества (например, стеарата магния) и
- 0,1-0,5 мас.% скользящего вещества (например, безводного коллоидного диоксида кремния).

Дополнительная информация о ФК по настоящему изобретению, например, ингредиенты, соотношение ингредиентов (такое как, например, соотношение ингибитор ДПП-4/гидрохлорид метформина/L-аргинин и/или эксципиенты), прежде всего, в отношении конкретных лекарственных форм (таблеток), используемых в настоящем изобретении, а также об их получении представляется очевидной специалисту в данной области с учетом описания настоящего изобретения (включая следующие примеры, а также пункты формулы изобретения).

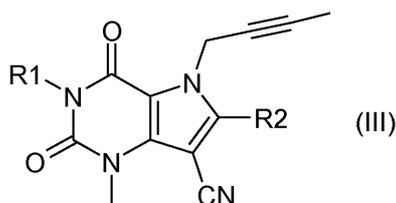
В первом варианте (варианте А) ингибитором ДПП-4 в контексте настоящего изобретения является любой ингибитор ДПП-4 формулы (I)



или формулы (II)



или формулы (III)



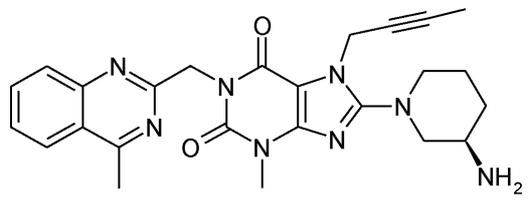
где R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил, или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил,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

Во втором варианте (варианте В) ингибитором ДПП-4 в контексте настоящего изобретения является

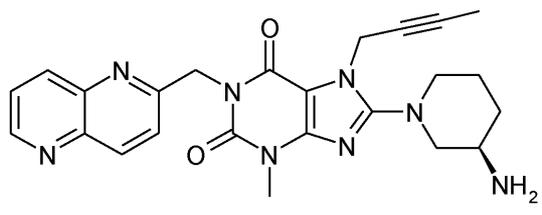
ся ингибитор ДПП-4, выбранный из группы, включающей ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин, или его фармацевтически приемлемая соль.

В первом варианте (варианте А) предпочтительными ингибиторами ДПП-4 являются любое следующее соединение или все следующие соединения, а также их фармацевтически приемлемые соли:

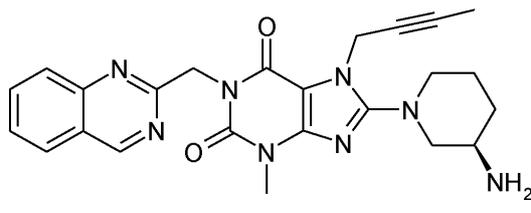
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2 (142):



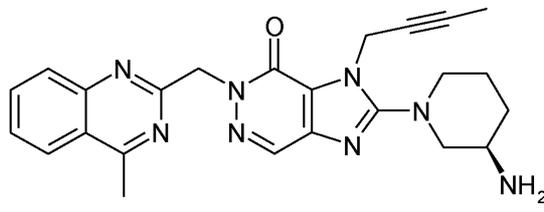
1-[[1,5]нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2 (252):



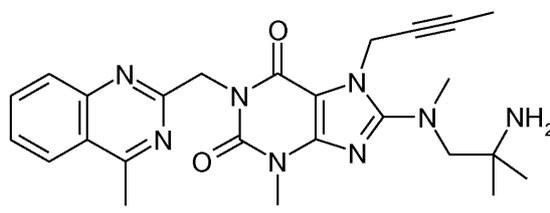
1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2004/018468, пример 2 (80):



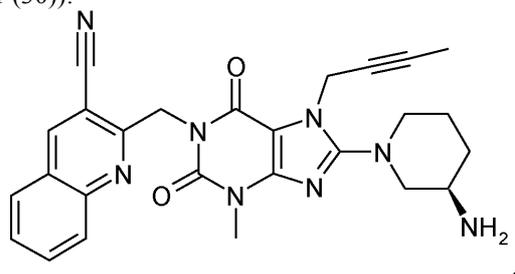
2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидроимидазо[4,5-d]пиридазин-4-он (см. WO 2004/050658, пример 136):



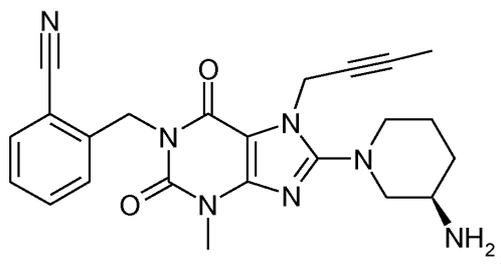
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метиламино]ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2 (1):



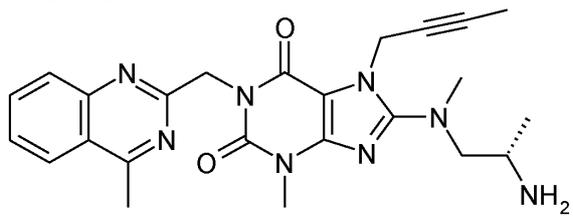
1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1 (30):



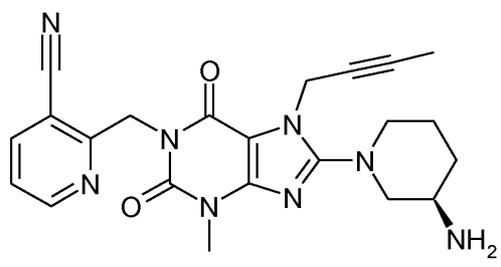
1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1 (39)):



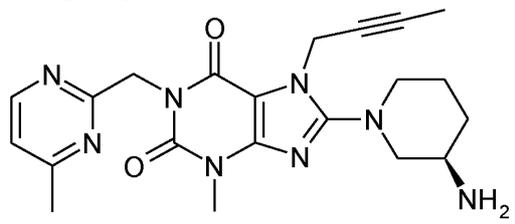
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)метиламино]ксантин (см. WO 2006/029769, пример 2 (4)):



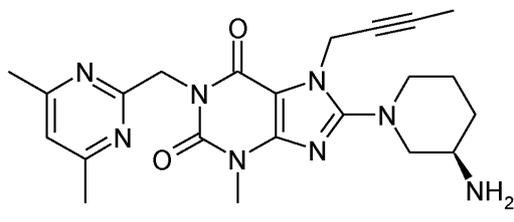
1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1 (52)):



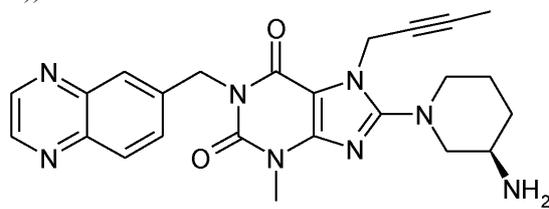
1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (см. WO 2005/085246, пример 1 (81)):



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



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



Указанные ингибиторы ДПП-4 отличаются от структурно сопоставимых ингибиторов ДПП-4, т.к.

они характеризуются комбинированными свойствами: исключительно высокая эффективность и пролонгированное действие в комбинации с благоприятными фармакологическими свойствами, селективностью в отношении рецептора и благоприятным профилем побочных действий, или обеспечивают неожиданные терапевтические преимущества или усовершенствования при комбинировании с другими фармацевтическими активными соединениями. Получение указанных соединений описано в упомянутых публикациях.

Среди упомянутых выше ингибиторов ДПП-4 варианта А более предпочтительным ингибитором ДПП-4 является 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, прежде всего, свободное основание указанного соединения (которое известно также как VI 1356).

Во втором варианте (варианте В), предпочтительные ингибиторы ДПП-4 выбирают из группы, включающей вилдаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин, а также фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Если не указано иное, согласно настоящему изобретению подразумевается, что определения перечисленных выше ингибиторов ДПП-4 также включают их фармацевтически приемлемые соли, а также гидраты, сольваты и полиморфные формы указанных соединений. Среди солей, гидратов и полиморфных форм указанных соединений, прежде всего, предпочтительны упомянутые в данном контексте соединения.

В варианте А ингибиторы ДПП-4 можно получить известными способами. Предпочтительно, ингибиторы ДПП-4 согласно варианту А можно получить с использованием известных способов синтеза. Так, например, производные пурина формулы (I) получают, как описано в заявках WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 или WO 2006/048427, описание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Производные пурина формулы (II) получают, как описано, например, в заявке WO 2004/050658 или в заявке WO 2005/110999, описание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Производные пурина формулы (III) получают, как описано, например, в заявках WO 2006/068163, WO 2007/071738 или WO 2008/017670, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Получение ингибиторов ДПП-4, которые специально упомянуты выше, описано в указанных в их связи публикациях. Полиморфные кристаллические модификации и композиции конкретных ингибиторов ДПП-4 описаны в заявках WO 2007/128721 и WO 2007/128724, соответственно, содержание которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылок.

В варианте В ингибиторы ДПП-4 получают способами, описанными в научной литературе и/или в опубликованных патентных документах, прежде всего, цитированных в данном контексте.

В первом варианте (варианте А) доза ингибиторов ДПП-4, упомянутых в настоящем описании в варианте А, требующаяся обычно при пероральном введении, составляет от 0,5 до 100 мг, предпочтительно от 2,5 до 50 мг, или от 0,5 до 10 мг, более предпочтительно от 2,5 до 10 мг, или от 1 до 5 мг, которые в каждом случае вводят 1-4 раза в сут. Таким образом, требуемая при пероральном введении доза 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина составляет от 0,5 до 10 мг одному пациенту в сутки, предпочтительно от 2,5 до 10 мг, или от 1 до 5 мг одному пациенту в сутки.

Содержание активного ингредиента в лекарственной форме, полученной из фармацевтической композиции, включающей ингибитор ДПП-4, упомянутой в настоящем описании в варианте А, находится в диапазоне от 0,1 до 100 мг, прежде всего, от 0,5 до 10 мг. Таким образом, конкретные дозы 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина составляют 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Более конкретно, стандартная доза 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина при включении в фиксированные фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляет 2,5 мг.

Во втором варианте (варианте В) дозы ингибиторов ДПП-4, упомянутых в настоящем описании в варианте В, предназначенные для введения млекопитающим, например, человеку с массой тела, например, приблизительно 70 кг, включают в основном от приблизительно 0,5 до приблизительно 350 мг, например, от приблизительно 10 до приблизительно 250 мг, предпочтительно 20-200 мг, более предпочтительно 20-100 мг активного компонента при введении одному субъекту в сутки, или от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мг, предпочтительно 2,5-10 мг при введении одному субъекту в сутки, предпочтительно разделенные на 1-4 однократные дозы, которые, например, являются равными. Однократные дозы включают, например, 2,5, 5, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 и 200 мг активного компонента, ингибитора ДПП-4.

Дозировка ингибитора ДПП-4, ситаглиптина, обычно включает от 25 до 200 мг активного компонента. Рекомендованная доза ситаглиптина составляет 100 мг в расчете на активный компонент (безводное свободное основание), которую вводят один раз в сутки. Стандартные дозы безводного свободного основания ситаглиптина (активного компонента) составляют 25, 50, 75, 100, 150 и 200 мг. Конкретные стандартные дозы ситаглиптина (например, в расчете на одну таблетку) составляют 25, 50 и 100 мг. В фармацевтических композициях используют моногидрат фосфата ситаглиптина в количестве, эквива-

лентном количестве безводного свободного основания ситаглиптина, а именно 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 и 257 мг, соответственно. Для пациентов с диагнозом почечная недостаточность используют скорректированные дозировки ситаглиптина (25 и 50 мг).

Диапазон доз ингибитора ДПП-4, вилдаглиптина, обычно составляет от 10 до 150 мг в сутки, прежде всего, от 25 до 150 мг, от 25 до 100 мг или от 25 до 50 мг или от 50 до 100 мг в сутки. Конкретные примеры суточных пероральных доз включают 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 или 150 мг. В более конкретном варианте, суточная доза вилдаглиптина составляет от 25 до 150 мг или от 50 до 100 мг. В другом, более конкретном варианте, суточная доза вилдаглиптина составляет 50 или 100 мг. Активный ингредиент можно вводить вплоть до 3 раз в сутки, предпочтительно 1 или 2 раза в сутки. Предпочтительные дозы включают 50 или 100 мг вилдаглиптина.

Метформин обычно вводят в дозах, которые находятся в диапазоне от приблизительно 250 до 3000 мг, прежде всего от 500 до 2000 мг, вплоть до 2500 мг в сутки, с использованием различных курсов лечения.

Диапазон доз дополнительного лекарственного средства, метформина, обычно составляет от 100 до 500 мг или от 200 до 850 мг (которые вводят 1-3 раза в сутки), или от 300 до 1000 мг (которые вводят 1 или 2 раза в сутки).

Стандартные дозы гидрохлорида метформина, предназначенные для применения в настоящем изобретении, составляют от 100 до 2000 мг или от 250 до 2000 мг, предпочтительно от 250 до 1000 мг. Конкретные дозы включают 250, 500, 625, 750, 850 и 1000 мг гидрохлорида метформина.

Указанные стандартные дозы гидрохлорида метформина представляют собой дозировки, утвержденные в США для коммерческих лекарственных форм, предназначенных для лечения диабета типа 2. Более конкретные стандартные дозы гидрохлорида метформина, предназначенные для включения в фиксированные фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включают 500, 850 и 1000 мг гидрохлорида метформина.

Доза дополнительного лекарственного средства, пиоглитазона, составляет обычно 1-10 мг, 15 мг, 30 мг или 45 мг, которые вводят 1 раз в сутки.

Доза дополнительного лекарственного средства, телмисартана, составляет обычно от 20 до 320 мг или от 40 до 160 мг в сутки.

Доза дополнительного лекарственного средства, аторвастатина, составляет обычно от 1 до 40 мг или от 10 до 80 мг, которые вводят 1 раз в сутки.

Количество ингибитора ДПП-4 и дополнительного лекарственного средства в фармацевтической композиции по настоящему изобретению соответствует соответствующим диапазонам доз, как описано выше. Например, фармацевтическая композиция включает 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в количестве от 0,5 до 10 мг (а именно, 0,5, 1, 2,5, 5 или 10 мг) и гидрохлорид метформина в количестве от 250 до 1000 мг (а именно, 250, 500, 625, 750, 850 или 1000 мг).

Ниже представлены конкретные варианты дозировок 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина и гидрохлорида метформина в фиксированных комбинациях по настоящему изобретению:

(1) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина и 500 мг гидрохлорида метформина,

(2) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина и 850 мг гидрохлорида метформина,

(3) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина и 1000 мг гидрохлорида метформина.

Конкретные фиксированные комбинации В1 1356 и метформина по настоящему изобретению можно вводить пациенту 1 или 2 раза в сутки, прежде всего, 2 раза в сутки.

В предпочтительном объекте настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции (прежде всего, твердая пероральная лекарственная форма, прежде всего, таблетка), включающие следующие компоненты или полученные из следующих компонентов:

ингибитор ДПП-4, выбранный из группы, включающей свободное основание 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, вилдаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин, гидрохлорид метформина, L-аргинин и один или более фармацевтических эксципиентов, таких как, например, материалы, описанные в данном контексте.

Прежде всего, предпочтительным ингибитором ДПП-4, который относится к сущности настоящего изобретения, является свободное основание 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина (так называемый В1 1356).

Прежде всего, установлено, что L-аргинин является эффективным стабилизирующим агентом для ФК свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина и гидрохлорида метформина. Даже через 6 месяцев хранения в более жестких условиях L-аргинин эффективно подавляет деградацию свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина. Указан-

ное действие, по-видимому, является концентрационно зависимым. В связи с этим, L-аргинин можно использовать в композиции в качестве стабилизирующего агента и буферного вещества.

В более предпочтительном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция (прежде всего, твердая пероральная лекарственная форма, прежде всего, таблетка), включающая следующие компоненты или полученная из следующих компонентов:

свободное основание 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина (ВІ 1356), гидрохлорид метформина, L-аргинин и один или более фармацевтических эксципиентов, таких как, например, материалы, описанные в данном контексте.

Примеры фармацевтических композиций по настоящему изобретению включают или их получают при смешивании любого из следующих количеств активных ингредиентов (1), (2) или (3) и L-аргинина:

(1) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 500 мг гидрохлорида метформина и от 1,0 до 12,5 мг L-аргинина (прежде всего, 1,0, 2,5 или 12,5 мг L-аргинина),

(2) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 850 мг гидрохлорида метформина и от 1,0 до 21,2 мг L-аргинина (прежде всего, 1,0, 2,5 мг или 21,2 мг L-аргинина),

(3) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 1000 мг гидрохлорида метформина и от 1,0 до 25,0 мг L-аргинина (прежде всего, 1,0, 2,5 или 25 мг L-аргинина).

В следующем объекте настоящего изобретения предлагаются способы получения композиций, составов, смесей или лекарственных форм по настоящему изобретению, такие как, например, известные способы и/или способ, описанный в данном контексте, например, их можно получить способами, включающими использование (например, смешивание, комбинирование, гомогенизацию и/или формирование) компонентов и/или ингредиентов, или их предварительных смесей, упомянутых в настоящем описании, а также в настоящем изобретении, кроме того, предлагаются композиции, составы, смеси или лекарственные формы, которые получают указанными методами или способами, и/или которые получают из компонентов, ингредиентов, предварительных смесей и/или смесей, упомянутых в данном контексте.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, состав, смесь или лекарственная форма по настоящему изобретению, которая в основном не содержит примесей или содержит только незначительное количество примесей и/или продуктов деградации, т.е., например, композиция, состав, смесь или лекарственная форма включает приблизительно <5%, или приблизительно <4%, или приблизительно <3%, или менее приблизительно 2%, предпочтительно менее приблизительно 1%, более предпочтительно менее приблизительно 0,5%, еще более предпочтительно менее приблизительно 0,2% любой примеси в отдельности или общих примесей или продукта(ов) деградации в расчете на общую массу, таких как, например, N-ацетил- и/или N-карбамоилпроизводное свободного основания ингибитора ДПП-4. Содержание и/или деградацию можно оценить известными методами анализа, например, с использованием метода ЖХВР.

В связи с этим, в следующем объекте настоящего изобретения предлагаются производные ингибитора ДПП-4, включающие аминокгруппу, прежде всего, свободную первичную аминокгруппу, как упомянуто в данном контексте, причем указанные производные получают ацетилированием аминокгруппы (например, при этом образуется группа -NHC(O)CH₃) или карбамоилированием аминокгруппы (например, при этом образуется группа -NHC(O)NH₂).

Лекарственные формы ФК по настоящему изобретению

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке ФК по настоящему изобретению, которые характеризуются целесообразным размером таблетки, приемлемыми параметрами таблетки (например, стабильностью, твердостью, хрупкостью, распадаемостью, однородностью состава и т.п.) и в предпочтительном варианте без изменения исходных профилей растворения каждой монотаблетки в случае требуемого подтверждения биологической эквивалентности с минимальным риском снижения эффективности действия.

Разработка лекарственной формы имеет важное значение не только для оптимизации размера таблетки и профилей растворения, но также и для сведения к минимуму количества стабилизирующего агента, т.к. изменение рН при растворении буферного вещества может влиять на профили растворения ингибитора ДПП-4 или дополнительного лекарственного средства. Выбор лекарственной формы зависит от доз используемых активных ингредиентов, а также от их физико-химических характеристик и характеристик твердого состояния.

Для стабилизации некоторых ингибиторов ДПП-4 по настоящему изобретению нельзя использовать стандартный подход (т.е. физическое разделение). Для подавления деградации в композицию необходимо добавлять буферное вещество, такое как L-аргинин, однако может оказаться необходимым сведение к минимуму количества L-аргинина, т.к. его щелочные свойства оказывают отрицательное влияние на профили растворения или стабильность ингибитора ДПП-4 или дополнительного лекарственного средства.

В связи с этим, было установлено, что пригодными лекарственными формами для ФК по настоя-

шему изобретению являются таблетки с пленочным покрытием (на ядра таблетки, содержащей дополнительное лекарственное средство, наносят пленочное покрытие, включающее лекарственное средство, такое как, прежде всего, ингибитор ДПП-4), однослойные таблетки, двухслойные таблетки, трехслойные таблетки и таблетки с прессованным покрытием (например, таблетки типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклые таблетки с ядром, включающим ингибитор ДПП-4), при этом указанные лекарственные формы являются эффективными средствами для достижения указанной цели - требуемых фармацевтических профилей и характеристик ингибитора ДПП-4 и используемого дополнительного лекарственного средства.

Установлено, что указанные лекарственные формы можно получать с использованием ФК, при этом сохраняются исходные профили растворения каждой монотаблетки, или профили можно изменять до требуемых уровней, например, включая характеристики пролонгированного высвобождения и целеобразный размер таблетки.

Типичная однослойная таблетка по настоящему изобретению включает ингибитор ДПП-4, гидрохлорид метформина, L-аргинин, один или более наполнителей (таких как, например, кукурузный крахмал), одно или более связующих (таких как, например, коповидон), одно или более скользящих веществ (таких как, например, безводный коллоидный диоксид кремния), а также одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается твердая пероральная фармацевтическая композиция, предпочтительно таблетка, прежде всего, однослойная таблетка, включающая следующие компоненты или полученная из следующих компонентов:

1-[(4-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (так называемый VI 1356, например, в количестве 2,5 мг),

метформин (прежде всего, гидрохлорид метформина, например, в количестве 500, 850 или 1000 мг),

L-аргинин и один или более фармацевтических эксципиентов, прежде всего, один или более наполнителей (например, кукурузный крахмал), одно или более связующих (например, коповидон), одно или более скользящих веществ (например, безводный коллоидный диоксид кремния) и/или одно или более смазывающих веществ (например, стеарат магния),

а также необязательно пленочное покрытие, например, включающее один или более пленкообразующих агентов (например, гипромеллозу), один или более пластификаторов (например, пропиленгликоль), один или более красителей (например, диоксид титана, оксид железа красный и/или оксид железа желтый) и/или одно или более скользящих веществ (например, тальк).

Способ получения таблетки по настоящему изобретению включает таблетирование (например, прессование) одной или более конечных смесей с образованием гранул. Гранулы (конечной) смеси(ей) по настоящему изобретению получают известными способами (например, влажной грануляцией с высоким сдвигом или грануляцией в псевдооживленном слое). Гранулы по настоящему изобретению, а также подробная информация о способах грануляции (включая их отдельные стадии) для получения гранул по настоящему изобретению описаны в следующих примерах.

Типичный способ грануляции для получения гранул, содержащих однослойную композицию, включает:

1) смешивание (например, растворение или диспергирование) L-аргинина, связующего (например, коповидона) и необязательно ингибитора ДПП-4 (например, VI 1356) в растворителе или в смеси растворителей, таких как очищенная вода, при комнатной температуре, при этом получают жидкость для грануляции,

2) смешивание гидрохлорида метформина, наполнителя (например, кукурузного крахмала) и необязательно ингибитора ДПП-4 (например, VI 1356) в пригодном смесителе (например, в грануляторе с псевдооживленным слоем), при этом получают предварительную смесь,

при этом ингибитор ДПП-4 (например, VI 1356) добавляют либо в жидкость для грануляции, полученную в п.1), либо в предварительную смесь, полученную в п.2), предпочтительно VI 1356 диспергируют в жидкости для грануляции, и указанное соединение отсутствует в предварительной смеси,

3) распыление жидкости для грануляции в предварительную смесь, и грануляцию смеси, например, в грануляторе с псевдооживленным слоем, предпочтительно в условиях сухой грануляции,

4) высушивание гранулята, например, при температуре воздуха у входного отверстия приблизительно 70°C до требуемой потери массы при высушивании в диапазоне 1-2%,

5) снижение размера высушенных гранул, например, при просеивании через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм,

6) смешивание просеянного гранулята и предпочтительно просеянного скользящего вещества (например, безводного коллоидного диоксида кремния) в пригодном смесителе,

7) добавление предпочтительно просеянного смазывающего вещества (например, стеарата магния) в гранулят для конечного смешивания, например, в гравитационном смесителе.

Предпочтительно однослойная таблетка по настоящему изобретению включает смесь или ее получают из смеси, включающей любое из следующих количеств активных ингредиентов (1), (2) или (3) и L-аргинина:

(1) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 500 мг гидрохлорида метформина и 12,5 мг L-аргинина,

(2) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 850 мг гидрохлорида метформина и 21,2 мг L-аргинина,

(3) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 1000 мг гидрохлорида метформина и 25,0 мг L-аргинина.

Типичная двухслойная таблетка по настоящему изобретению включает:

компонент ингибитора ДПП-4, включающий ингибитор ДПП-4, L-аргинин, один или более наполнителей (таких как, например, D-маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал), одно или более связующих (таких как, например, коповидон) и одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния), и

компонент гидрохлорида метформина, включающий гидрохлорид метформина, один или более наполнителей (таких как, например, кукурузный крахмал), одно или более связующих (таких как, например, коповидон), одно или более скользящих веществ (таких как, например, безводный коллоидный диоксид кремния), а также одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния).

Предпочтительно, двухслойная таблетка по настоящему изобретению включает смесь или ее получают из смеси, содержащей любое из следующих количеств активных ингредиентов (1), (2) или (3) и L-аргинина:

(1) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 500 мг гидрохлорида метформина и 2,5 мг L-аргинина,

(2) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 850 мг гидрохлорида метформина и 2,5 мг L-аргинина,

(3) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 1000 мг гидрохлорида метформина и 2,5 мг L-аргинина.

Пример таблетки с прессованным покрытием (таблетки типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклой таблетки) по настоящему изобретению включает

ядро ингибитора ДПП-4, включающее ингибитор ДПП-4, L-аргинин, один или более наполнителей (таких как, например, D-маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал), одно или более связующих (таких как, например, коповидон), а также одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния), и

компонент гидрохлорида метформина, включающий гидрохлорид метформина, один или более наполнителей (таких как, например, кукурузный крахмал), одно или более связующих (таких как, например, коповидон), одно или более скользящих веществ (таких как, например, безводный коллоидный диоксид кремния), а также одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния).

Предпочтительно, таблетка с прессованным покрытием (таблетка типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклая таблетка) по настоящему изобретению включает смесь или ее получают из смеси, включающей любое из следующих количеств активных ингредиентов (1), (2) или (3) и L-аргинина:

(1) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 500 мг гидрохлорида метформина и 1,0 мг L-аргинина,

(2) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 850 мг гидрохлорида метформина и 1,0 мг L-аргинина,

(3) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 1000 мг гидрохлорида метформина и 1,0 мг L-аргинина.

Типичная таблетка с пленочным покрытием (таблетка гидрохлорида метформина с покрытием, включающим ингибитор ДПП-4, т.е. на ядро лекарственного средства наносят пленочное покрытие, включающее другое лекарственное средство) по настоящему изобретению включает ядро гидрохлорида метформина, содержащее гидрохлорид метформина, один или более наполнителей (таких как, например, кукурузный крахмал), одно или более связующих (таких как, например, коповидон), одно или более скользящих веществ (таких как, например, безводный коллоидный диоксид кремния), а также одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния), при этом на указанное ядро наносят защитный слой из пленочного покрытия, включающего один или более пленкообразующих агентов (таких как, например, гипромеллоза), один или более пластификаторов (таких как, например, пропиленгликоль), один или более красителей (таких как, например, диоксид титана, оксид железа красный и/или оксид железа желтый), а также одно или более скользящих веществ (таких как, например, тальк), и слой ингибитора ДПП-4, включающий ингибитор ДПП-4, L-аргинин, один или более пленкообразующих агентов (таких как, например, гипромеллоза), а также один или более пластификаторов (таких как, например, пропиленгликоль).

Предпочтительно, таблетка с пленочным покрытием (содержащим лекарственное средство, ингибитор ДПП-4) по настоящему изобретению включает смесь или ее получают из смеси, включающей любое из следующих количеств активных ингредиентов (1), (2) или (3) и L-аргинина:

(1) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 500 мг гидрохлорида метформина и 2,5 мг L-аргинина,

(2) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 850 мг гидрохлорида метформина и 2,5 мг L-аргинина,

(3) 2,5 мг свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, 1000 мг гидрохлорида метформина и 2,5 мг L-аргинина.

Предпочтительно, на указанные выше таблетки (одно-, двухслойные, с прессованным покрытием и на таблетки с покрытием, содержащим лекарственное средство), кроме того, наносят еще один слой - конечное пленочное покрытие, которое включает пленкообразующий агент (такой как, например, гипромеллоза), пластификатор (такой как, например, пропиленгликоль), красители (такие как, например, диоксид титана, оксид железа красный и/или оксид железа желтый) и скользящее вещество (такое как, например, тальк). Обычно указанное дополнительное пленочное покрытие составляет 1-4 мас.%, предпочтительно 1-2 мас.% в расчете на общую массу композиции.

ФК свободного основания 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина (BI 1356) и гидрохлорида метформина можно использовать для получения следующих лекарственных форм по настоящему изобретению с учетом свойств лекарственного средства и необходимых фармацевтических профилей.

а) Однослойные таблетки

Однослойные таблетки, содержащие L-аргинин, характеризуются достаточно высокой стабильностью, достаточно высокой растворимостью и высокой степенью однородности состава (ОС). Однослойные таблетки получают с использованием стандартных методик (включая грануляцию в псевдооживленном слое ингибитора ДПП-4 и гидрохлорида метформина, например, при добавлении порошкообразного ингибитора ДПП-4 или его водной суспензии в жидкость для грануляции в псевдооживленном слое).

б) Двухслойные таблетки

Двухслойные таблетки, включающие L-аргинин, характеризуются достаточно высокой стабильностью, достаточно высокой растворимостью и высокой степенью ОС. Двухслойные таблетки получают с использованием стандартной технологии получения двухслойных таблеток (например, в ротационной машине для получения двухслойных таблеток).

в) Таблетки с прессованным покрытием

Таблетки с прессованным покрытием (таблетки типа "таблетка в таблетке" и усовершенствованные плоско-выпуклые таблетки с прессованным покрытием) характеризуются высокой стабильностью, высокой степенью ОС и достаточно высокой растворимостью. Таблетки с прессованным покрытием получают с использованием стандартной технологии получения прессованных покрытий, таких как, например, получение таблетки типа "таблетка в таблетке" в прессе для таблетирования Килиана, или получение плоско-выпуклой таблетки в других стандартных установках для нанесения покрытий прессованием. Преимущество указанного подхода заключается в простом сведении к минимуму количества L-аргинина в композиции и в простоте отбора проб и анализа ОС компонента ингибитора ДПП-4 (чрезвычайно низкое содержание лекарственного средства, 2,5 мг в таблетке, при этом дозы гидрохлорида метформина составляют 500, 850 и 1000 мг в таблетке). Другое преимущество заключается в том, что компонент ингибитора ДПП-4 и компонент гидрохлорида метформина можно легко комбинировать для сведения к минимуму размера таблетки. Модифицированная таблетка с прессованным покрытием, так называемая плоско-выпуклая таблетка, представляет собой универсальную лекарственную форму для двухслойных таблеток, а также других ФК. Плоско-выпуклую таблетку получают при одностадийном нанесении покрытия прессованием, при этом нет необходимости в отдельной стадии получения ядра (как при получении двухслойных таблеток).

Следует отметить, что специалисту в данной области представляется очевидным определение используемого в данном контексте термина "плоско-выпуклая таблетка". Как известно специалисту в данной области, указанная таблетка (также так называемая таблетка с внутренним слоем (inlay) или таблетка типа "сплюсненной капли" (dot)) состоит из внешнего покрытия и внутреннего ядра, и при этом зона внутреннего ядра не полностью окружена внешним покрытием, а частично экспонирована.

г) Таблетки с пленочным покрытием (включение лекарственного средства в состав пленочного покрытия)

При включении лекарственного средства, ингибитора ДПП-4, в состав покрытия, которое наносят на таблетки гидрохлорида метформина, получают таблетки с приемлемой растворимостью и достаточно высокой стабильностью. Для стабилизации в пленочное покрытие необходимо добавлять L-аргинин. Преимущество указанного подхода заключается в возможности включения компонента ингибитора ДПП-4 в компонент дополнительного лекарственного средства, даже если лекарственной формой является композиция с модифицированным/контролируемым высвобождением. В процессе нанесения пленочного покрытия необходимо определять непрерывность покрытия аналитическими методами.

Способ нанесения слоя ингибитора ДПП-4 в составе пленочного покрытия, как описано в данном контексте (включая стадии нанесения защитного покрытия, включения лекарственного средства и необязательно нанесения внешнего покрытия), можно применять для ядер или таблеток любого типа, которые содержат активный ингредиент (например, дополнительное лекарственное средство, как указано в данном контексте), например, для ядер или таблеток метформина, таких как, например, таблетки метформи-

на с немедленным высвобождением, таблетки метформина с замедленным высвобождением, таблетки метформина с пролонгированным высвобождением, таблетки метформина с модифицированным высвобождением, таблетки метформина с контролируемым высвобождением или таблетки метформина с отсроченным высвобождением. Таким образом, настоящее изобретение относится, кроме того, к таблетке, которая включает слой пленочного покрытия, содержащий ингибитор ДПП-4, пленкообразующий агент (например, гипромеллозу), пластификатор (например, пропиленгликоль) и L-аргинин, или которую получают с использованием указанного способа нанесения слоя ингибитора ДПП-4 в составе пленочного покрытия, как описано в данном контексте. Настоящее изобретение также относится к таблетке ФК, включающей ядро таблетки метформина с немедленным или пролонгированным высвобождением, защитное покрытие, слой пленочного покрытия, содержащий ингибитор ДПП-4, и необязательно внешнее покрытие, например, каждое покрытие описано в данном контексте, а также к указанной таблетке ФК, полученной способом, включающим следующие стадии: нанесение защитного слоя на ядро таблетки метформина, нанесение слоя ингибитора ДПП-4 в составе пленочного покрытия и необязательно нанесение внешнего покрытия, например, каждая такая стадия описана в данном контексте.

Фармацевтические лекарственные формы с немедленным высвобождением по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются профилем растворения, например растворение через 45 мин по крайней мере 75 мас.% каждого активного ингредиента, еще более предпочтительно растворение по крайней мере 90 мас.% соответствующего активного ингредиента. В конкретном варианте, через 30 мин растворяется по крайней мере 70-75 мас.% (предпочтительно по крайней мере 80 мас.%) каждого активного ингредиента, прежде всего, однослойной таблетки по настоящему изобретению (включая ядро таблетки и таблетку с пленочным покрытием). В другом варианте, через 15 мин растворяется по крайней мере 55-60 мас.% каждого активного ингредиента, прежде всего, однослойной таблетки по настоящему изобретению (включая ядро таблетки и таблетку с пленочным покрытием). Профиль растворения определяют при проведении стандартных испытаний на растворимость, например, как описано в фармакопее (например, при перемешивании лопастной мешалкой при 50 об./мин в соляной кислоте (0,1 М) в качестве растворяющей среды при температуре 37°C, а также при анализе образцов методами ЖХВР (ВІ 1356) и УФ-спектрометрии (метформин)).

В фармацевтических композициях и фармацевтических лекарственных формах по настоящему изобретению ВІ 1356, например, его кристаллическая форма, предпочтительно характеризуется распределением частиц по размеру (предпочтительно, по объему), при котором, по крайней мере, 90% соответствующего активного фармацевтического ингредиента характеризуется размером частиц менее 200 мкм, т.е. $X_{90} < 200$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \leq 150$ мкм. Более предпочтительно, распределение частиц по размеру составляет $X_{90} \leq 100$ мкм, еще более предпочтительно $X_{90} \leq 75$ мкм. Кроме того, распределение частиц по размеру предпочтительно составляет $X_{90} > 0,1$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \geq 1$ мкм, наиболее предпочтительно $X_{90} \geq 5$ мкм. В связи с этим, предпочтительное распределение частиц по размеру составляет $0,1 \text{ мкм} < X_{90} < 200 \text{ мкм}$, прежде всего, $0,1 \text{ мкм} < X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$, более предпочтительно $1 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $5 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 100 \text{ мкм}$. Предпочтительно распределение частиц по размеру для ВІ 1356 составляет $X_{90} \leq 50$ мкм или $10 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 50$ мкм. Установлено, что фармацевтическая композиция, включающая ВІ 1356 с указанным выше распределением частиц по размеру, характеризуется требуемыми свойствами (например, в отношении растворения, однородности состава, эффективности или т.п.). Указанные размеры частиц определяют методом дифракции лазерного излучения, прежде всего, методом рассеяния лазерного излучения в малых углах, т.е. дифракцией Фраунгофера. В другом варианте, размеры частиц также можно определить микроскопическим методом (например, электронной микроскопией или сканирующей электронной микроскопией). Результаты распределения частиц по размеру, полученные различными методами, должны коррелировать друг с другом.

Оптимизированный состав компонента гидрохлорида метформина

Другая цель настоящего изобретения заключается в получении улучшенных фармацевтических композиций по настоящему изобретению, содержащих компонент гидрохлорида метформина.

Для компонента гидрохлорида метформина предпочтительно следует обеспечить высокое содержание лекарственного средства, т.к. основным условием при разработке лекарственной формы является приемлемый малый размер таблетки.

В связи с этим, было установлено, что содержание лекарственного средства, гидрохлорида метформина, и уплотняемость (профиль силы прессования-предела прочности при сжатии) таблеток по настоящему изобретению можно улучшить при обработке поверхности гидрохлорида метформина водорастворимым полимером, прежде всего, кополивидоном.

С целью улучшения уплотняемости (профиля силы прессования-предела прочности при сжатии) испытывали некоторые водорастворимые полимеры, включая поливиниловый спирт (ПВС), гипромеллозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), метилцеллюлозу (МЦ), повидон (ПВП) и кополивидон. В результате, максимальный эффект в отношении уплотняемости получен для ПВС, но технологичность указанного полимера снижена из-за проблемы слипания при грануляции в псевдооживленном слое. Таким образом, в итоге, ПВС следует исключить из-за его отрицательного действия на стабильность опре-

деленных ингибиторов ДПП-4 по настоящему изобретению.

В ходе испытаний по оптимизации состава была разработана композиция, в которой содержание лекарственного средства, гидрохлорида метформина, составляет более 84%, и которая характеризуется повышенной прочностью при сжатии за счет поверхностной обработки гидрохлорида метформина водорастворимым полимером, кополивидоном.

В связи с этим, в итоге, выбран кополивидон и его количество можно оптимизировать для получения стабильных составов и достаточно низкой вязкости грануляционного раствора, необходимой для получения водного раствора и распыления в грануляторе с псевдоожиженным слоем.

Дополнительно было установлено, что нагревание/высушивание лекарственного средства, гидрохлорида метформина, позволяет повысить стабильность определенных ингибиторов ДПП-4 по настоящему изобретению, полученных в комбинации с гидрохлоридом метформина. Гидрохлорид метформина необходимо предварительно обрабатывать перед началом грануляции в смеси с ингибитором ДПП-4. Нагревание/высушивание при 80°C в грануляторе с псевдоожиженным слоем позволяет снизить избыточное количество летучих примесей (например, мочевины) в гидрохлориде метформина.

Объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными вариантами, описанными в данном контексте. С учетом настоящего описания специалисту в данной области представляются очевидными различные модификации настоящего изобретения, кроме описанных в данном контексте. Указанные модификации включены в объем прилагаемых пунктов формулы настоящего изобретения.

Все заявки на выдачу патента, цитированные в настоящем описании, включены таким образом в полном объеме в настоящее описание в качестве ссылок.

Другие варианты, признаки и преимущества настоящего изобретения представляются очевидными с учетом следующих примеров. Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

Примеры

1. Однослойная таблетка

Композиция однослойных таблеток (таблеток с пленочным покрытием), включающих ФК ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению (ВІ 1356) и гидрохлорида метформина, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Композиция однослойных таблеток ФК ВІ 1356 и гидрохлорида метформина

Ингредиент	Доза (ВІ 1356/гидрохлорид метформина), мг					
	2,5/500		2,5/850		2,5/1000	
	(мг)	(%)	(мг)	(%)	(мг)	(%)
ВІ 1356	2,50	0,42	2,50	0,25	2,50	0,21
Гидрохлорид метформина	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
L-Аргинин	12,50	2,12	21,20	2,12	25,00	2,12
Кукурузный крахмал	20,00	3,39	33,10	3,31	42,50	3,60
Коповидон	47,50	8,05	80,50	8,05	95,00	8,05
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,50	0,42	4,20	0,42	5,00	0,42
Стеарат магния	5,00	0,85	8,50	0,85	10,00	0,85
Очищенная вода*	186**		315**		372**	
Общая масса (ядра таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза (5 мПа·с)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,88	18,50	2,96	18,50	4,455	18,50
Диоксид титана	2,40	25,00	4,00	25,00	3,60	25,00
Оксид железа желтый	0,12	1,25	0,20	1,25		
Оксид железа красный			0,04	0,25	0,045	1,25
Очищенная вода**	88**		117**		132**	
Общая масса (пленочного покрытия)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетки с покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

** Удаляется при переработке, отсутствует в конечном продукте

Методика получения (однослойных таблеток)

Однослойные таблетки, включающие ФК ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению (например, VI 1356) и гидрохлорида метформина, получали способом грануляции в псевдооживленном слое и стандартным таблетированием в ротационном прессе. Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал необязательно предварительно обрабатывали при нагревании в камере гранулятора с псевдооживленным слоем для удаления избытка HCl и/или примесей перед смешиванием с активным ингредиентом, ингибитором ДПП-4. После необязательной предварительной обработки гидрохлорида метформина и кукурузного крахмала, в смесь добавляли порошкообразный ингибитор ДПП-4 и предварительно смешивали до проведения грануляции в псевдооживленном слое при распылении "жидкости для грануляции", состоящей из кополивидона (коллидона VA64), L-аргинина и очищенной воды, или напрямую диспергировали в "жидкости для грануляции". После завершения грануляции в псевдооживленном слое гранулят просеивали через пригодное сито. Просеянный гранулят смешивали с безводным коллоидным диоксидом кремния (аэросил 200) и стеаратом магния в качестве смазывающего вещества. Конечную смесь прессовали в таблетки с использованием стандартного ротационного пресса для таблетирования.

На ядра таблеток наносили пленочное покрытие с использованием водной суспензии для нанесения пленочного покрытия, содержащей гипромеллозу в качестве пленкообразующего агента, пропиленгликоль в качестве пластификатора, тальк в качестве скользящего вещества и красители желтый оксид железа и/или красный оксид железа и диоксид титана.

Более подробное описание предпочтительного способа получения однослойных таблеток

а) Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед диспергированием.

б) L-Аргинин, VI 1356 и затем кополивидон растворяли или, соответственно, диспергировали в очищенной воде при комнатной температуре при перемешивании лопастной мешалкой, при этом получали "жидкость для грануляции".

в) Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал загружали в камеру пригодного гранулятора с псевдооживленным слоем и предварительно нагревали до требуемой температуры продукта приблизительно 36°C.

г) Сразу после достижения требуемой температуры продукта "жидкость для грануляции" распыляли в смесь для грануляции в псевдооживленном слое в условиях сухой грануляции, чтобы исключить блокирование в ходе грануляции.

д) При завершении распыления полученный гранулят высушивали при температуре воздуха у входного отверстия приблизительно 70°C до требуемой потери массы при высушивании, т.е. 1-2%.

е) Гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм.

ж) Просеянный гранулят и безводный коллоидный диоксид кремния (аэросил 200) смешивали в пригодном смесителе. Перед использованием аэросил 200 необходимо предварительно просеивать в смеси с небольшой порцией просеянного гранулята через сито с размером ячеек 0,8 мм.

з) Стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,8 мм и добавляли в гранулят. Затем получали "конечную смесь" при конечном смешивании в гравитационном смесителе.

и) "Конечную смесь" прессовали в таблетки в ротационном прессе.

к) Диоксид титана, пропиленгликоль и диоксид железа (желтый, красный или желтый и красный) диспергировали в очищенной воде в гомогенизаторе с высоким сдвигом. Затем добавляли гипромеллозу и тальк и диспергировали в гомогенизаторе с использованием лопастной мешалки при комнатной температуре, при этом получали "суспензию для покрытия".

л) На ядра таблеток наносили "суспензию для покрытия" до требуемого увеличения массы, при этом получали "таблетки с пленочным покрытием". Перед использованием "суспензию для покрытия" необходимо снова перемешать и непрерывно и медленно перемешивать в процессе нанесения покрытия (распыления).

Более подробное описание другого способа получения однослойных таблеток

а) Гидрохлорид метформина просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед взвешиванием.

б) L-Аргинин и кополивидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре с использованием лопастной мешалки, при этом получали "жидкость для грануляции".

в) Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал нагревали в камере гранулятора с псевдооживленным слоем при 70-80°C в течение более 15 мин до достижения температуры продукта 60°C.

г) В контейнер добавляли VI 1356, затем смешивали с гидрохлоридом метформина и кукурузным крахмалом в грануляторе с псевдооживленным слоем.

д) "Жидкость для грануляции" распыляли в смесь для грануляции в псевдооживленном слое в условиях сухой грануляции, чтобы исключить блокирование при грануляции.

е) При завершении распыления полученный гранулят высушивали при температуре 70-80°C до требуемой потери массы (т.е. 1-2%), в случае, если потери массы превышали 2%.

ж) Гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм.

з) Просеянный гранулят и безводный коллоидный диоксид кремния (аэросил 200) смешивали в

пригодном смесителе. Перед использованием аэросил 200 необходимо предварительно просеивать через сито с размером ячеек 0,5 мм.

и) Стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм и добавляли в гранулят. Затем получали "конечную смесь" при конечном смешивании в смесителе.

к) "Конечную смесь" прессовали в таблетки в ротационном прессе.

л) Гипромеллозу и пропиленгликоль растворяли в очищенной воде с использованием лопастной мешалки. Тальк, диоксид титана и оксид железа (желтый, или желтый и красный) диспергировали в очищенной воде в гомогенизаторе. Суспензию добавляли в раствор гипромеллозы, затем перемешивали с использованием лопастной мешалки при комнатной температуре, при этом получали "суспензию для покрытия".

м) На ядра таблеток наносили "суспензию для покрытия" до требуемого увеличения массы, при этом получали "таблетки с пленочным покрытием". Перед использованием "суспензию для покрытия" необходимо снова перемешать и непрерывно и медленно перемешивать в процессе нанесения покрытия (распыления).

2. Двухслойная таблетка

Композиция двухслойных таблеток (таблеток с пленочным покрытием), включающих ФК ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению (ВІ 1356) и гидрохлорида метформина, представлена в табл. 2.

Таблица 2. Композиция двухслойных таблеток, включающих ФК ВІ 1356 и гидрохлорида метформина

Ингредиент	Доза (ВІ 1356/гидрохлорид метформина), мг					
	2,5/500		2,5/850		2,5/1000	
	(мг)	(%)	(мг)	(%)	(мг)	(%)
Компонент ВІ 1356:	(450)	(100)	(450)	(100)	(450)	(100)
ВІ 1356	2,50	0,556	2,50	0,556	2,50	0,556
L-Аргинин	2,50	0,556	2,50	0,556	2,50	0,556
D-Маннит	334,75	74,39	334,75	74,39	334,75	74,39
Предварительно желатинизированный крахмал	45,00	10,00	45,00	10,00	45,00	10,00
Кукурузный крахмал	45,00	10,00	45,00	10,00	45,00	10,00
Коповидон	13,50	3,00	13,50	3,00	13,50	3,00
Стеарат магния	6,75	1,50	6,75	1,50	6,75	1,50
Компонент гидрохлорида метформина:	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Гидрохлорид метформина	500,0	87,72	850,00	87,72	1000,00	87,72
Кукурузный крахмал	15,00	2,63	25,50	2,63	30,00	2,63
Коповидон	47,50	8,33	80,57	8,33	95,00	8,33
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,50	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Стеарат магния	5,00	0,88	8,50	0,88	10,00	0,88
Общая масса (ядра таблетки)	1020	100,00	1419	100,00	1590	100,00
Гипромеллоза (5 мПа·с)	8,00	50,00	9,50	50,00	11,00	50,00
Пропиленгликоль	0,80	5,00	0,95	5,00	1,10	5,00
Тальк	2,96	18,50	3,515	18,50	4,07	18,50
Диоксид титана	4,00	25,00	4,75	25,00	5,50	25,00
Оксид железа желтый	0,20	1,25	0,2375	1,25	0,275	1,25
Оксид железа красный	0,04	0,25	0,0475	0,25	0,055	0,25
Общая масса (пленочного покрытия)	16,00	100,00	19,00	100,00	22,00	100,00
Общая масса (таблетки с покрытием)	1036	100,00	1438	100,00	1612	100,00

Методика получения (двухслойных таблеток)

Двухслойные таблетки, включающие ФК ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению (например, ВІ 1356) и гидрохлорида метформина, получали способом влажной грануляции с высоким сдвигом

(для получения гранулята ингибитора ДПП-4), способом грануляции в псевдооживленном слое (для получения гранулята гидрохлорида метформина) и способом двухслойного таблетирования в многослойном ротационном прессе.

Гранулят ингибитора ДПП-4 Активный ингредиент, ингибитор ДПП-4, предварительно смешивали с разбавителями, D-маннитом и предварительно желатинизированным крахмалом, с использованием гранулятора с высоким сдвигом. Смесь смачивали жидкостью для грануляции, содержащей очищенную воду и коповидон в качестве связующего, затем снова перемешивали, высушивали и просеивали и высушенный гранулят смешивали со стеаратом магния в качестве смазывающего вещества.

Более подробное описание способа получения гранулята VI 1356

а) Коповидон и L-аргинин растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции.

б) VI 1356, маннит и предварительно желатинизированный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь.

в) Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали.

г) Влажный гранулят просеивали через пригодное сито.

д) Гранулят высушивали при приблизительно 50°C (максимальная температура 60°C) в пригодной сушилке до требуемой потери массы при высушивании.

е) Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

ж) Стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 1,0 мм и добавляли в гранулят. Затем при конечном смешивании в пригодном смесителе получали "конечную смесь А".

Гранулят гидрохлорида метформина

Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал предварительно обрабатывали при нагревании в камере гранулятора с псевдооживленным слоем, при этом удаляли избыток HCl и/или примеси. После предварительной обработки гидрохлорида метформина и кукурузного крахмала проводили грануляцию в псевдооживленном слое при распылении "жидкости для грануляции", состоящей из кополивилона (коллоидона VA64) и очищенной воды. После завершения грануляции в псевдооживленном слое гранулят просеивали через пригодное сито. Просеянный гранулят смешивали с безводным коллоидным диоксидом кремния (аэросил 200) и стеаратом магния в качестве смазывающего вещества.

Более подробное описание способа получения гранулята гидрохлорида метформина

а) Гидрохлорид метформина просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед взвешиванием.

б) Кополивион растворяли в очищенной воде при комнатной температуре с использованием лопастной мешалки, при этом получали "жидкость для грануляции".

в) Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал нагревали в камере гранулятора с псевдооживленным слоем при 70-80°C в течение более 15 мин до температуры продукта 60°C.

г) "Жидкость для грануляции" распыляли в смесь для грануляции в псевдооживленном слое в условиях сухой грануляции, чтобы исключить блокирование при грануляции.

д) При завершении распыления в случае, если потери массы при высушивании превышали 2%, полученный гранулят высушивали при температуре 70-80°C до требуемых потерь массы при высушивании (т.е. 1-2%).

е) Гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм.

ж) Просеянный гранулят и безводный коллоидный диоксид кремния (аэросил 200) смешивали в пригодном смесителе. Перед использованием аэросил 200 необходимо предварительно просеивать через сито с размером ячеек 0,5 мм.

з) Стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм и добавляли в гранулят. Затем получали "конечную смесь В" при конечном смешивании в смесителе.

"Конечную смесь А" и "конечную смесь В" прессовали в двухслойные таблетки с использованием многослойного ротационного пресса. На ядра таблеток наносили пленочное покрытие с использованием водной суспензии для нанесения пленочного покрытия, содержащей гипромеллозу в качестве пленкообразующего агента, пропиленгликоль - в качестве пластификатора, тальк - в качестве скользящего вещества и красители - оксид железа желтый и/или оксид железа красный и диоксид титана.

Более подробное описание способа нанесения пленочного покрытия

а) Гипромеллозу и пропиленгликоль растворяли в очищенной воде с использованием лопастной мешалки. Тальк, диоксид титана и оксид железа (желтый, красный или желтый и красный) диспергировали в очищенной воде в гомогенизаторе. Суспензию добавляли в раствор гипромеллозы, затем перемешивали с использованием лопастной мешалки при комнатной температуре, при этом получали "суспензию для покрытия".

б) На ядра таблеток наносили "суспензию для покрытия" до требуемого увеличения массы, при этом получали "таблетки с пленочным покрытием". Перед использованием "суспензию для покрытия" необходимо снова перемешать и непрерывно и медленно перемешивать в процессе нанесения покрытия (распыления).

3. Таблетка типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклая таблетка

Композиция таблеток типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклых таблеток (таблеток с пленочным покрытием), включающих ФК ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению (ВІ 1356) и гидрохлорида метформина, представлена в табл. 3.

Таблица 3. Композиция таблеток типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклых таблеток, включающих ФК ВІ 1356 и гидрохлорида метформина

Ингредиент	Доза (ВІ 1356/гидрохлорид метформина), мг					
	2,5/500		2,5/850		2,5/1000	
	(мг)	(%)	(мг)	(%)	(мг)	(%)
Компонент ВІ 1356:	(45)	(100)	(45)	(100)	(45)	(100)
ВІ 1356	2,50	5,56	2,50	5,56	2,50	5,56
L-Аргинин	1,00	2,22	1,00	2,22	1,00	2,22
D-Маннит	30,475	67,72	30,475	67,72	30,475	67,72
Предварительно желатинизированный крахмал	4,50	10,00	4,50	10,00	4,50	10,00
Кукурузный крахмал	4,50	10,00	4,50	10,00	4,50	10,00
Коповидон	1,350	3,00	1,350	3,00	1,35	3,00
Стеарат магния	0,675	1,50	0,675	1,50	6,75	1,50
Компонент гидрохлорида метформина:	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Гидрохлорид метформина	500,0	87,72	850,00	87,72	1000,00	87,72
Кукурузный крахмал	15,00	2,63	25,50	2,63	30,00	2,63
Коповидон	47,50	8,33	80,57	8,33	95,00	8,33
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,50	0,44	4,25	0,44	5,00	0,44
Стеарат магния	5,00	0,88	8,50	0,88	10,00	0,88
Общая масса (ядра таблетки)	615	100,00	1014	100,00	1185	100,00
Гипромеллоза (5 мПа·с)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Диоксид титана	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Оксид железа желтый	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Оксид железа красный	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
Общая масса (пленочного покрытия)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетки с покрытием)	627	100,00	1030	100,00	1203	100,00

Методика получения (таблетки типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклой таблетки)

Таблетки типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклые таблетки, включающие ФК ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению (например, ВІ 1356) и гидрохлорида метформина, получали способом влажной грануляции с высоким сдвигом (для получения гранулята ингибитора ДПП-4), ротационным прессованием (для получения ядра таблетки, включающего ингибитор ДПП-4), способом грануляции в псевдооживленном слое (для получения гранулята гидрохлорида метформина) и способом нанесения прессованного покрытия в установке для нанесения покрытий прессованием.

Ядро таблетки, включающее ингибитор ДПП-4

Активный ингредиент, ингибитор ДПП-4, предварительно смешивали с разбавителями, D-маннитом и предварительно желатинизированным крахмалом, с использованием гранулятора с высоким сдвигом. Смесь смачивали жидкостью для грануляции, содержащей очищенную воду и коповидон в качестве связующего. После перемешивания, высушивания и просеивания высушенный гранулят смешивали со стеаратом магния в качестве смазывающего вещества.

Более подробное описание способа получения ядер таблеток, включающих ВІ 1356

а) Коповидон и L-аргинин растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом по-

лучали жидкость для грануляции.

б) ВІ 1356, маннит и предварительно желатинизированный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь.

в) Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали.

г) Влажный гранулят просеивали через пригодное сито.

д) Гранулят высушивали при приблизительно 50°C (максимальная температура 60°C) в пригодной сушилке до требуемой потери массы при высушивании.

е) Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

ж) Стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 1,0 мм и добавляли в гранулят. Затем при конечном смешивании в пригодном смесителе получали "конечную смесь".

з) "Конечную смесь" прессовали в ротационном прессе в ядра таблеток, включающие ВІ 1356.

Гранулят гидрохлорида метформина

Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал предварительно обрабатывали при нагревании в камере гранулятора с псевдооживленным слоем, при этом удаляли избыток HCl и/или примеси. После предварительной обработки гидрохлорида метформина и кукурузного крахмала проводили грануляцию в псевдооживленном слое при распылении "жидкости для грануляции", состоящей из кополивилона (колливидона VA64) и очищенной воды. После завершения грануляции в псевдооживленном слое гранулят просеивали через пригодное сито. Просеянный гранулят смешивали с безводным коллоидным диоксидом кремния (аэросил 200) и стеаратом магния в качестве смазывающего вещества.

Более подробное описание способа получения гранулята гидрохлорида метформина

а) Гидрохлорид метформина просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 мм до 1 мм перед взвешиванием.

б) Кополивилон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре с использованием лопастной мешалки, при этом получали "жидкость для грануляции".

в) Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал нагревали в камере гранулятора с псевдооживленным слоем при 70-80°C в течение более 15 мин до температуры продукта 60°C.

г) "Жидкость для грануляции" распыляли в смесь для грануляции в псевдооживленном слое в условиях сухой грануляции, чтобы исключить блокирование при грануляции.

д) При завершении распыления в случае, если потери массы при высушивании превышали 2%, полученный гранулят высушивали при температуре 70-80°C до требуемой потери массы при высушивании (т.е. 1-2%).

е) Гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм.

ж) Просеянный гранулят и безводный коллоидный диоксид кремния (аэросил 200) смешивали в пригодном смесителе. Перед использованием аэросил 200 необходимо предварительно просеивать через сито с размером ячеек 0,5 мм.

з) Стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм и добавляли в гранулят. Затем получали "гранулят гидрохлорида метформина" (конечную смесь) при конечном смешивании в смесителе.

"Ядра таблеток, включающие ингибитор ДПП-4" и "гранулят гидрохлорида метформина" прессовали в таблетки типа "таблетка в таблетке" или плоско-выпуклые таблетки с использованием установки для нанесения прессованных покрытий. Различие между таблетками типа "таблетка в таблетке" и плоско-выпуклыми таблетками заключается в положении ядра таблетки.

Более подробное описание способа получения таблетки типа "таблетка в таблетке"

а) Половину гранулята гидрохлорида метформина загружали в пуансон.

б) Ядра таблеток ВІ 1356 помещали на поверхность гранулята гидрохлорида метформина.

в) На ядра таблеток наносили покрытие с использованием второй половины гранулята гидрохлорида метформина, затем прессовали в таблетку (типа "таблетка в таблетке").

Более подробное описание способа получения плоско-выпуклой таблетки

а) Гранулят гидрохлорида метформина загружали в пуансон.

б) Ядра таблеток ВІ 1356 помещали на поверхность гранулята гидрохлорида метформина в пуансоне, затем прессовали в таблетку (плоско-выпуклую таблетку).

На таблетки можно наносить пленочное покрытие с использованием водной суспензии для нанесения пленочного покрытия, содержащей гипромеллозу в качестве пленкообразующего агента, пропиленгликоль - в качестве пластификатора, тальк - в качестве скользящего вещества и красители - оксид железа желтый и/или оксид железа красный и диоксид титана.

Более подробное описание способа получения пленочного покрытия

а) Гипромеллозу и пропиленгликоль растворяли в очищенной воде с использованием лопастной мешалки. Тальк, диоксид титана и оксид железа (желтый, красный или желтый и красный) диспергировали в очищенной воде в гомогенизаторе. Суспензию добавляли в раствор гипромеллозы, затем перешивали с использованием лопастной мешалки при комнатной температуре, при этом получали "суспензию для покрытия".

б) На ядра таблеток наносили "суспензию для покрытия" до требуемого увеличения массы, при

этом получали "таблетки с пленочным покрытием". Перед использованием "суспензию для покрытия" необходимо снова перемешать и непрерывно и медленно перемешивать в процессе нанесения покрытия (распыления).

Нанесение слоя лекарственного средства, ингибитора ДПП-4, на таблетку гидрохлорида метформина (нанесение пленочного покрытия для включения лекарственного средства)

Композиция таблеток (таблеток с пленочным покрытием), включающих ФК ингибитора ДПП-4 по настоящему изобретению (ВІ 1356) и гидрохлорида метформина, полученных при включении лекарственного средства в составе пленочного покрытия на таблетки гидрохлорида метформина, представлена в табл. 4.

Таблица 4. Композиция таблеток, включающих ФК ВІ 1356 и гидрохлорида метформина, с покрытием из ВІ 1356

Ингредиент	Доза (ВІ 1356/гидрохлорид метформина), мг					
	2,5/500		2,5/850		2,5/1000	
	(мг)	(%)	(мг)	(%)	(мг)	(%)
Компонент гидрохлорида метформина:	(570)	(100)	(969)	(100)	(1140)	(100)
Гидрохлорид метформина	500,0	87,72	850,0	87,72	1000,0	87,72
Кукурузный крахмал	15,0	2,63	25,5	2,63	30,0	2,63
Коповидон	47,5	8,33	80,57	8,33	95,0	8,33
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,5	0,44	4,25	0,44	5,0	0,44
Стеарат магния	5,0	0,88	8,5	0,88	10,0	0,88
Общая масса (ядра таблетки)	570	100,00	969	100,00	1140	100,00
Защитный слой (защитное покрытие):	(12)	(100)	(16)	(100)	(18)	(100)
Гипромеллоза (5 мПа·с)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Диоксид титана	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Оксид железа желтый	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Оксид железа красный	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
Слой лекарственного средства (содержание лекарственного средства):	(25)	(100)	(25)	(100)	(25)	(100)
ВІ 1356	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
L-Аргинин	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
Гипромеллоза (5 мПа·с)	18,00	72,00	18,00	72,00	18,00	72,00
Пропиленгликоль	2,00	8,00	2,00	8,00	2,00	8,00
Внешний слой (внешнее покрытие):	(12)	(100)	(16)	(100)	(18)	(100)
Гипромеллоза (5 мПа·с)	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,22	18,50	2,96	18,50	3,33	18,50
Диоксид титана	3,00	25,00	4,00	25,00	4,50	25,00
Оксид железа желтый	0,15	1,25	0,20	1,25	0,225	1,25
Оксид железа красный	0,03	0,25	0,04	0,25	0,045	0,25
Общая масса (пленочного покрытия)	49	100,00	57	100,00	61	100,00
Общая масса (таблетки с покрытием)	619	100,00	1026	100,00	1201	100,00

Методика получения (нанесения слоя лекарственного средства, ингибитора ДПП-4, в составе пленочного покрытия на таблетки гидрохлорида метформина)

Таблетки, включающие ФК ингибитора ДПП-4 (например, ВІ 1356) и гидрохлорида метформина, с покрытием, включающим лекарственное средство, получали способом грануляции в псевдооживленном слое, способом стандартного таблетирования и способом нанесения пленочного покрытия в три стадии:

нанесение защитного покрытия, включение лекарственного средства и нанесение внешнего покрытия. Стадию нанесения внешнего покрытия можно исключить, объединив ее со стадией включения лекарственного средства, если стабильность является приемлемой.

Таблетки гидрохлорида метформина

Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал предварительно обрабатывали при нагревании в камере гранулятора с псевдооживленным слоем, при этом удаляли избыток HCl и/или примеси. После предварительной обработки гидрохлорида метформина и кукурузного крахмала проводили грануляцию в псевдооживленном слое при распылении "жидкости для грануляции", состоящей из кополивилона (коллидона VA64) и очищенной воды. После завершения грануляции в псевдооживленном слое гранулят просеивали через пригодное сито. Просеянный гранулят смешивали с безводным коллоидным диоксидом кремния (аэросил 200) и стеаратом магния в качестве смазывающего вещества. Полученную смесь прессовали в таблетки в стандартном ротационном прессе.

Более подробное описание способа получения таблеток гидрохлорида метформина

- а) Гидрохлорид метформина просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед взвешиванием.
- б) Кополивион растворяли в очищенной воде при комнатной температуре с использованием лопастной мешалки, при этом получали "жидкость для грануляции".
- в) Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал нагревали в камере гранулятора с псевдооживленным слоем при 70-80°C в течение более 15 мин до температуры продукта 60°C.
- г) "Жидкость для грануляции" распыляли в смесь для грануляции в псевдооживленном слое в условиях сухой грануляции, чтобы исключить блокирование при грануляции.
- д) При завершении распыления в случае, если потери массы при высушивании превышали 2%, полученный гранулят высушивали при температуре 70-80°C до требуемой потери массы при высушивании (т.е. 1-2%).
- е) Гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм.
- ж) Просеянный гранулят и безводный коллоидный диоксид кремния (аэросил 200) смешивали в пригодном смесителе. Перед использованием аэросил 200 необходимо предварительно просеивать через сито с размером ячеек 0,5 мм.
- з) Стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм и добавляли в гранулят. Затем получали "конечную смесь" при конечном смешивании в смесителе.
- и) "Конечную смесь" прессовали в таблетки в стандартном ротационном прессе.

Нанесение пленочного покрытия

Таблетки с пленочным покрытием получали (1) при нанесении защитного покрытия с использованием водной суспензии для нанесения пленочного покрытия, содержащей гипромеллозу в качестве пленкообразующего агента, пропиленгликоль - в качестве пластификатора, тальк - в качестве скользящего вещества и красители - оксид железа желтый и/или оксид железа красный и диоксид титана, (2) при включении лекарственного средства с использованием водной суспензии для нанесения пленочного покрытия, содержащей гипромеллозу в качестве пленкообразующего агента, пропиленгликоль в качестве пластификатора, VI 1356 в качестве лекарственного средства и L-аргинин в качестве стабилизатора, и (3) при нанесении внешнего покрытия с использованием водной суспензии для нанесения пленок, содержащей гипромеллозу в качестве пленкообразующего агента, пропиленгликоль - в качестве пластификатора, тальк - в качестве скользящего вещества и красители - оксид железа желтый и/или оксид железа красный и диоксид титана.

Более подробное описание способа получения пленочного покрытия

в машине для нанесения покрытий

- а) Гипромеллозу и пропиленгликоль растворяли в очищенной воде с использованием лопастной мешалки. Тальк, диоксид титана и оксид железа (желтый, красный или желтый и красный) диспергировали в очищенной воде в гомогенизаторе. Суспензию добавляли в раствор гипромеллозы, затем перемешивали с использованием лопастной мешалки при комнатной температуре, при этом получали "суспензию для покрытия" для нанесения "защитного покрытия" и "внешнего покрытия".
- б) Гипромеллозу, пропиленгликоль и L-аргинин растворяли в очищенной воде с использованием лопастной мешалки. VI 1356 (активное лекарственное средство) добавляли в раствор гипромеллозы, затем диспергировали с использованием лопастной мешалки при комнатной температуре, при этом получали "суспензию лекарственного средства" для "включения лекарственного средства".
- в) На таблетки гидрохлорида метформина наносили "суспензию для покрытия" до требуемого увеличения массы, при этом получали "защитное покрытие". "Суспензию для покрытия" следует снова перемешать перед применением и непрерывно и медленно перемешивать в процессе нанесения покрытия (распыления).
- г) После нанесения защитного покрытия, на поверхность таблеток гидрохлорида метформина наносили "суспензию лекарственного средства", при этом получали "слой лекарственного средства" (включение лекарственного средства). "Суспензию лекарственного средства" следует снова перемешать перед применением и непрерывно и медленно перемешивать в процессе нанесения покрытия (распыления).

Завершение нанесения покрытия определяли пригодным методом анализа.

д) После включения лекарственного средства, на таблетки, содержащие лекарственное средство, ВІ 1356, наносили "суспензию для покрытия", при этом получали "внешнее покрытие" и "таблетки с пленочным покрытием". "Суспензию для покрытия" следует снова перемешать перед применением и непрерывно и медленно перемешивать в процессе нанесения покрытия (распыления).

Характеристика продукта

Характеристика продукта, однослойных таблеток (ядер таблеток и таблеток с пленочным покрытием), включающих ФК ВІ 1356 и гидрохлорида метформина, представлена в табл. 8 и табл. 9, соответственно.

Таблица 8. Характеристика продукта, однослойных таблеток (ядер таблеток), включающих ФК ВІ 1356 и гидрохлорида метформина

Характеристика	Доза (ВІ 1356/гидрохлорид метформина), мг		
	2,5/500	2,5/850	2,5/1000
Форма таблетки	Овальная, двояковыпуклая	Овальная, двояковыпуклая	Овальная, двояковыпуклая
Размер таблетки (мм)	16,2×8,5	19,1×9,3	21,0×9,6
Цвет	Белый		
Масса	590	1000	1180
Средняя толщина, мм	Приблизительно 5,8	Приблизительно 7,3	Приблизительно 7,6
Средний предел прочности при сжатии, Н	>100, приблизительно 140	>150, приблизительно 190	>150, приблизительно 200
Время распадаемости, мин	<15	<15	<15
Хрупкость, %	<0,5	<0,5	<0,5

Таблица 9. Характеристика продукта, однослойных таблеток (с покрытием), включающих ФК ВІ 1356 и гидрохлорида метформина

Характеристика	Доза (ВІ 1356/гидрохлорид метформина), мг		
	2,5/500	2,5/850	2,5/1000
Цвет	Светло-желтый	Светло-оранжевый	Светло-красный
Масса	602	1016	1198
Средняя толщина, мм	Приблизительно 5,9	Приблизительно 7,4	Приблизительно 7,7
Средний предел прочности при сжатии, Н	>100, приблизительно 180	>150, приблизительно 240	>150, приблизительно 250
Время распадаемости, мин	<15	<15	<15

Данные испытаний на стабильность

Данные испытаний на стабильность (через 2 недели, 1 месяц и 3 месяца) однослойных таблеток (ядер таблеток), включающих ФК ВІ 1356 и гидрохлорида метформина в присутствии или в отсутствие L-аргинина, представлены в следующих таблицах.

Таблетки, включающие 2,5 мг ВІ 1356, 500 мг гидрохлорида метформина и 12,5 мг аргинина

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянный флакон		
		2 недели	1 месяц	3 месяца
Деградация ВІ 1356 (%)				
Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянный флакон		
Всего	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2

Таблетки, включающие 2,5 мг ВІ 1356, 500 мг гидрохлорида метформина и 0 мг аргинина

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянный флакон		
		2 недели	1 месяц	3 месяца
Деградация ВІ 1356 (%)				
Всего	<0,2	1,1	2,9	8,5

Таблетки, включающие 2,5 мг ВІ 1356, 1000 мг гидрохлорида метформина и 25 мг аргинина

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°С, стеклянный флакон		
		2 недели	1 месяц	3 месяца
Деградация ВІ 1356 (%)				
Всего	<0,2	<0,2	<0,2	0,2

Таблетки, включающие 2,5 мг ВІ 1356, 1000 мг гидрохлорида метформина и 0 мг аргинина

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°С, стеклянный флакон		
		2 недели	1 месяц	3 месяца
Деградация ВІ 1356 (%)				
Всего	<0,2	1,9	4,7	13,6

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции в виде таблетки с пленочным покрытием для лечения сахарного диабета 2 типа, причем указанная фармацевтическая композиция включает следующие компоненты:

ингибитор ДПП-4, который имеет свободную или первичную аминогруппу, который представляет собой свободное основание 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина,

дополнительное лекарственное средство, которое представляет собой гидрохлорид метформина, один или более фармацевтических эксципиентов, и аминокислота, имеющая внутримолекулярную аминогруппу и щелочные свойства для стабилизации указанного ингибитора ДПП-4 от дегградации,

где ингибитор ДПП-4 присутствует в диапазоне доз от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг,

и где фармацевтическая композиция включает следующие количества (в % по массе от общей массы таблетки с покрытием):

0,1-0,5 % ДПП-4 ингибитора,

47-85 % гидрохлорида метформина, и

0,07-2,2% L-аргинина в качестве аминокислоты.

2. Применение по п.1, где указанный ингибитор ДПП-4 стабилизирован в отношении химической дегградации.

3. Применение по пп.1-2, где доза ингибитора ДПП-4 в фармацевтической композиции составляет 0,5, 1, 2,5, 5 или 10 мг.

4. Применение по пп.1-3, где доза ингибитора ДПП-4 в фармацевтической композиции составляет 2,5 мг.

5. Применение по любому из пп.1-4, где диапазон доз гидрохлорида метформина в фармацевтической композиции составляет от приблизительно 100 до приблизительно 1500 мг.

6. Применение по любому из пп.1-5, где доза гидрохлорида метформина в фармацевтической композиции составляет 250, 500, 625, 750, 850 или 1000 мг.

7. Применение по любому из пп.1-6, где доза гидрохлорида метформина в фармацевтической композиции составляет 500, 850 или 1000 мг.

8. Применение по любому из пп.1-7, где фармацевтическая композиция содержит наполнитель, или где фармацевтическая композиция содержит наполнитель и связующее вещество, или где фармацевтическая композиция содержит наполнитель, связующее вещество и смазывающее вещество.

9. Применение по п.1, где содержание L-аргинина в фармацевтической композиции составляет от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг.

10. Применение по п.9, в котором ингибитор ДПП-4 и L-аргинин присутствует в массовом соотношении от приблизительно 1:20 до приблизительно 10:1 или от приблизительно 1:15 до приблизительно 10:1, предпочтительно от приблизительно 1:10 до приблизительно 10:1.

11. Применение по любому из пп.1-10, в котором эксципиенты выбирают из группы, включающей один или более наполнителей, связующее, смазывающее вещество и скользящее вещество.

12. Применение по любому из пп.1-11, где фармацевтическая композиция включает коповидон в качестве связующего.

13. Применение по п.12, где фармацевтическая композиция дополнительно включает один или более следующих компонентов: наполнитель, представляющий собой кукурузный крахмал, смазывающее вещество, представляющее собой стеарат магния, и скользящее вещество, представляющее собой безводный коллоидный диоксид кремния.

14. Применение по любому из пп.1-13, где таблетка представляет собой однослойную таблетку.

15. Применение по любому из предшествующих пунктов, где пленочное покрытие включает пленкообразующий агент, пластификатор, необязательно скользящее вещество и необязательно один или более красителей.

16. Применение по любому из предшествующих пунктов, где таблетка представляет собой однослойную таблетку с одной или более следующих характеристик:

процентное содержание гидрохлорида метформина составляет приблизительно 85 мас.% в пересчете на общую массу ядра таблетки;

процентное содержание ингибитора ДПП-4 составляет приблизительно 0,2-0,4 мас.% в пересчете на общую массу ядра таблетки;

процентное содержание L-аргинина составляет приблизительно 2 мас.% в пересчете на общую массу ядра таблетки;

прочность таблетки при сжатии составляет 100 Н или более;

хрупкость таблетки составляет 0,5% или менее;

толщина таблетки составляет от приблизительно 5,7 до приблизительно 8,4 мм;

масса ядра таблетки составляет от приблизительно 590 до приблизительно 1180 мг; и

время распадаемости таблетки составляет 15 мин или менее.

17. Применение по любому из предшествующих пунктов, где таблетка представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением, которая характеризуется тем, что при испытании на растворимость через 45 мин растворяется по крайней мере 75 мас.% каждого активного ингредиента.

18. Применение по любому из предыдущих пунктов, где таблетка с покрытием, включает одно или более следующих веществ в количествах (в мас.% от общей массы таблетки с покрытием);

3,9-8,1% связующего вещества,

2,3-5,9% наполнителя 1,

0-4,4% наполнителя 2,

0-33% наполнителя 3,

0,7-1,5% замасливателя и

0,1-0,5 % скользящего вещества.

