

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291818** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.27

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.18

(54) **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ АМОРФНЫЙ ТВЕРДЫЙ РАСТВОР
ЭМПАГЛИФЛОЗИНА С ПОЛИМЕРОМ**

(31) **19218238.4**

(32) **2019.12.19**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/087022**

(87) **WO 2021/123165 2021.06.24**

(71) Заявитель:

КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:

Ратек Грегор, Зупанциц Давид, Кораса

Клемен, Смрколий Матей, Коленц

Иванка, Светик Санди, Половик

Алеш, Авсеник Рок (SI)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В изобретении предложены твердые фармацевтические лекарственные формы и способы их получения, где фармацевтические лекарственные формы содержат эмпаглифлозин в форме аморфного твердого раствора по меньшей мере с одним полимером. Фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением обладают хорошей стабильностью, особенно в плане физической стабилизации аморфной формы эмпаглифлозина.

202291818
A1

202291818

A1

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ АМОРФНЫЙ ТВЕРДЫЙ РАСТВОР ЭМПАГЛИФЛОЗИНА С ПОЛИМЕРОМ

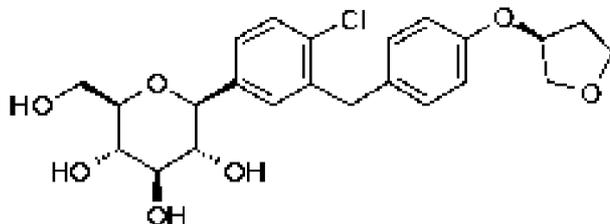
[1] Для настоящей заявки испрашивается приоритет по Европейской патентной заявке No. 19218238, поданной 19 декабря 2019 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей эмпаглифлозин в форме аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, и к способу ее получения. Фармацевтическая лекарственная форма обладает хорошей химической и физической стабильностью при хранении.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Эмпаглифлозин является тривиальным названием для (1S)-1,5-ангидро-1-(4-хлор-3-{4-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензил}фенил)-D-глюцитола, также известного как D-глюцитол-1,5-ангидро-1-C-[4-хлор-3-[[4-[[[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]фенил]метил]фенил]-(1S), и имеет следующую структурную формулу:



(I)

[4] Эмпаглифлозин представляет собой негигроскопичное кристаллическое твердое вещество от белого до желтоватого цвета, очень мало растворимое в воде (рН 1–7,4), слабо растворимое в ацетонитриле и этаноле, умеренно растворимое в метаноле и практически нерастворимое в толуоле.

[5] В отчете EMA (англ. European Medicines Agency – Европейское агентство по лекарственным средствам) о результатах оценки препарата Джардинс (Jardiance®) раскрыто, что эмпаглифлозин очень мало растворим в водной среде в диапазоне рН от 1 до 7,5 и имеет низкую кишечную проницаемость, вследствие чего в соответствии с BCS (англ. Biopharmaceutics Classification System – биофармацевтическая система классификации) он отнесен к классу III. Кроме того, раскрыто, что размер частиц не имеет определяющего значения для растворения,

но поскольку более крупнозернистый API (англ. Active Pharmaceutical Ingredient – активный фармацевтический ингредиент) растворяется несколько медленнее, вещество API измельчают, а размер частиц строго контролируют.

[6] Эмпаглифлозин представляет собой перорально вводимый селективный ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа (SGLT 2). Натрий-зависимый котранспортер глюкозы 2 типа (SGLT 2) экспрессируется в проксимальных почечных канальцах и ответственен приблизительно за 90% почечной реабсорбции глюкозы. Ингибирование SGLT 2 снижает почечную реабсорбцию глюкозы, что способствует экскреции глюкозы с мочой и последующему снижению уровня глюкозы в крови. Благодаря своему преимущественно инсулиннезависимому механизму действия ингибиторы SGLT 2 могут иметь низкий риск гипогликемии. Дополнительные эффекты ингибирования SGLT 2 могут включать снижение массы тела вследствие потери калорий, связанной с повышенной экскрецией глюкозы, и снижение кровяного давления, возможно, обусловленное мягким мочегонным действием.

[7] Эмпаглифлозин применяют для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2 типа и для снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием.

[8] Эмпаглифлозин доступен в продаже в форме свободного основания и продается под торговым наименованием Jardiance® (Джардинс) в виде таблетки для перорального приема с дозировками 10 мг и 25 мг. Кроме того, эмпаглифлозин доступен в продаже в виде комбинированного лекарственного препарата с метформинном (англ. Metformin) и в виде комбинированного лекарственного препарата с линаглиптином (англ. Linagliptin).

[9] В патентном документе EP 1730131 раскрыты эмпаглифлозин, способ его получения, его применение и его фармацевтическая композиция. Раскрыта композиция таблетки, включающая активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как лактоза, кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, стеарат магния.

[10] В патентных документах EP 1888551 и EP 1888552 раскрыты конкретные кристаллические формы эмпаглифлозина, способы их получения и синтез эмпаглифлозина.

[11] В патентном документе EP 3556355 раскрыт способ получения эмпаглифлозина в аморфной форме при помощи распылительной сушки. Полученный таким образом эмпаглифлозин имеет форму частиц с фармацевтически приемлемым полимером и может применяться при лечении или предупреждении диабета 2 типа.

[12] В патентном документе WO 2010/092126 раскрыта фармацевтическая лекарственная форма эмпаглифлозина, где гранулометрический состав частиц эмпаглифлозина в композиции соответствует $D(90) \geq 1$ микрон и $D(90) \leq 200$ микрон, и где эмпаглифлозин составляет 25% или менее от массы композиции. Раскрыты фармацевтические композиции, содержащие лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия в качестве разрыхлителя, гидроксипропилцеллюлозу в качестве связующего, диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, и стеарат магния в качестве смазывающего вещества. Эти вспомогательные вещества аналогичны вспомогательным веществам, присутствующим в представленном на рынке препарате Эмпаглифлозин. Раскрыто, что размер частиц эмпаглифлозина, в частности, размер частиц и гранулометрическое распределение частиц, влияет на технологичность изготовления, а именно, очень мелкие частицы, в особенности, очень большое количество мелких частиц, отрицательно влияют на технологичность изготовления из-за слипания или образования пленки во время таблетирования. С другой стороны, очень крупные частицы отрицательно сказываются на растворимости фармацевтической композиции и лекарственной формы и, соответственно, на биодоступности.

[13] В патентном документе WO 2016/169534 раскрыты аморфные твердые формы эмпаглифлозина, стабилизированные в форме твердых растворов с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из группы, состоящей из полимеров, сахаридов, олигосахаридов, полисахаридов, жиров, восков и мочевины. Предпочтительным вспомогательным веществом является вспомогательное вещество, при котором конечная композиция достигает температуры стеклования выше 40°C , предпочтительно, выше 70°C . Предпочтительными вспомогательными веществами являются в особенности гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, сукцинат ацетата гипромеллозы, повидон PVP K30, Soluplus™, PEG 6000 или коповидон VA64. При получении аморфных твердых форм эмпаглифлозина путем растворения растворитель удаляли с помощью вакуумного роторного испарителя либо

посредством лиофилизации (при помощи сушки вымораживанием растворителей). Во всех приведенных в качестве примеров способах получения твердых растворов в качестве растворителя при растворении используют смесь хлористого метилена и спирта, а затем удаляют растворитель с помощью роторного вакуумного испарителя или лиофилизацией и получают твердый раствор эмпаглифлозина и полимера. В качестве альтернативы, стабилизированные аморфные вещества могут быть получены способами без использования растворителей, где смесь эмпаглифлозина нагревают и плавят с получением расплава, который затем охлаждают с получением аморфного твердого вещества. К таким способам можно отнести экструзию горячего расплава, гранулирование из горячего расплава, использование смесителя с высоким усилием сдвига, гранулирование в псевдооживленном слое без растворителей.

[14] В патентных документах IN 2013MU01985, CN 106880595 и WO 2017/203457 раскрыты твердые дисперсии, содержащие аморфный эмпаглифлозин. Способы, раскрытые в указанных документах, включают стадию растворения эмпаглифлозина и фармацевтически приемлемого носителя в растворителе с последующим удалением растворителя посредством выпаривания, мгновенного испарения, простого выпаривания, ротационной сушки, сушки распылением, тонкопленочной сушки с перемешиванием, сушки на нутч-фильтре с перемешиванием, сушки на нутч-фильтре под давлением, лиофилизации и фильтрации, и затем извлечением аморфной твердой дисперсии, содержащей эмпаглифлозин. Все представленные примеры включают стадию выпаривания растворителя с использованием роторного вакуумного испарителя.

[15] В патентном документе CN 106692069 раскрыт лекарственный препарат, содержащий твердую дисперсию эмпаглифлозина, и способ его получения. Лекарственный препарат, содержащий твердую дисперсию эмпаглифлозина, содержит эмпаглифлозин, повидон, конкретное смазывающее вещество и конкретные разрыхлитель и разбавитель.

[16] В патентном документе WO 2016/051368 раскрыты аморфные твердые дисперсии, получаемые растворением эмпаглифлозина и полимера в метаноле, с распылительной сушкой полученного раствора при использовании распылительной сушилки.

[17] В патентном документе IN 2017/11026696 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая активное вещество эмпаглифлозин в аморфной форме. Приведенные в качестве примеров фармацевтические композиции получают

посредством растворения эмпаглифлозина и повидона в смеси хлористого метилена и этанола, нанесения при помощи распыления полученного раствора на фармацевтически приемлемый носитель с получением гранул, смешивания гранул с дополнительными вспомогательными веществами, смазывания смеси и прессования в таблетки. В документе раскрыт широкий диапазон возможных соотношений эмпаглифлозина и полимера, выступающего в качестве связующего, варьирующийся от 1:0,025 до 1:4. Таким образом, эмпаглифлозин может присутствовать в кристаллической форме или в аморфной форме.

[18] Как следует из предшествующего уровня техники и литературы, имеются сообщения о нескольких фармацевтических композициях, содержащих эмпаглифлозин. Раскрытые композиции содержат эмпаглифлозин в кристаллической форме, где размер частиц необходимо тщательно контролировать, либо в аморфной форме, где аморфную форму стабилизируют путем получения твердых дисперсий или твердых растворов такими способами, как удаление растворителя на роторном испарителе или при помощи лиофилизации. Эти процедуры неудобны для применения в промышленных масштабах. Кроме того, в качестве растворителя используют хлористый метилен, имеющий ряд недостатков при применении в промышленных масштабах. Аморфные твердые дисперсии, получаемые при помощи способов предшествующего уровня техники, представляли собой промежуточные продукты, подлежащие дальнейшей переработке в фармацевтическую композицию, и требовали использования таких процессов, как измельчение, просеивание, смешивание с дополнительными неактивными ингредиентами, гранулирование перед прессованием в таблетки. Эти процессы являются трудоемкими и невыгодны с экономической точки зрения.

[19] Фармацевтические продукты не должны содержать более высоких уровней остаточных растворителей, чем это может быть подтверждено данными о безопасности. Широко используемые растворители сгруппированы по степени токсичности в соответствии с рекомендациями ICH Q3C (англ. International Conference on Harmonisation – Международная конференция по гармонизации). При производстве веществ API, вспомогательных веществ API или продуктов API следует избегать использования наиболее токсичных растворителей (класса 1), если только их использование не может быть строго обосновано при оценке соотношения риска и пользы. Использование некоторых растворителей, имеющих меньшую токсичность (класса 2), следует ограничить, чтобы защитить пациентов от

возможного нежелательного воздействия. В идеальном случае следует по возможности использовать менее токсичные растворители (класса 3).

[20] Хлористый метилен и метанол относятся к растворителям класса 2; использование таких растворителей в фармацевтических продуктах должно быть ограничено из-за их токсичности. Предельное содержание остаточного растворителя для хлористого метилена составляет 600 м.д., а для метанола – 3000 м.д. Галогенированные растворители обладают либо предположительно обладают канцерогенными свойствами, поэтому такой растворитель во время технологического процесса следует использовать в определенных условиях, подразумевающих особые условия для предотвращения воздействия растворителя на работающих. Такие растворители не должны попадать в окружающую среду, их следует отделять, например, пиролизом, однако подобные меры увеличивают себестоимость продукции.

[21] Таким образом, с учетом раскрытий предшествующего уровня техники существует потребность в фармацевтических композициях, содержащих эмпаглифлозин, являющихся физически и химически стабильными, имеющих улучшенный профиль растворения, которые при этом могут быть получены экономичным способом, подходящим для применения в промышленных масштабах. Кроме того, необходимо использовать растворитель, безопасный в качестве промышленного растворителя, безопасный для потребителей, безвредный для окружающей среды и не требующий специальных мер по утилизации отходов в отличие от растворителей, отнесенных к классу 1 или 2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[22] Целью изобретения является получение фармацевтических композиций и лекарственных форм, содержащих эмпаглифлозин, имеющих преимущества по сравнению с обычными фармацевтическими композициями и лекарственными формами, содержащими эмпаглифлозин.

[23] Эта цель была достигнута при помощи предмета изобретения, изложенного в формуле изобретения.

[24] Неожиданно было обнаружено, что фармацевтические лекарственные формы, содержащие эмпаглифлозин в форме аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, могут быть получены при помощи простого способа с использованием процесса гранулирования в псевдооживленном слое и при определенном соотношении между эмпаглифлозином и по меньшей мере

одним полимером. Было обнаружено, что фармацевтические лекарственные формы, содержащие эмпаглифлозин в форме твердого аморфного раствора с по меньшей мере одним полимером, полученные при помощи процесса гранулирования в псевдооживленном слое, обладают высокой физической и химической стабильностью.

[25] При использовании в контексте настоящего документа термин "стабильный" или "стабильность" означает, что фармацевтическая лекарственная форма является физически и химически стабильной, при этом "химически стабильный" означает, что при хранении твердой фармацевтической лекарственной формы при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение 3 или 6 месяцев каждая из примесей продуктов разложения составляет менее 0,2 мас.% от массы эмпаглифлозина, а общее количество примесей, представляющее собой сумму известных и неизвестных примесей, составляет менее 2 мас.% от массы эмпаглифлозина. Термин "физически стабильный" при использовании в контексте настоящего документа означает, что порошковая дифракционная рентгенограмма (англ. XRPD, X-ray powder diffraction pattern) твердой фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением после хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение 1 месяца в закрытом флаконе не имеет обнаруживаемой дифракции рентгеновских лучей, характерной для кристаллической формы эмпаглифлозина.

[26] Таким образом, в изобретении предложена физически и химически стабильная форма эмпаглифлозина, а именно аморфный твердый раствор с по меньшей мере одним полимером, которая может быть получена при помощи простого технологического процесса. В изобретении предложены фармацевтические лекарственные формы, позволяющие достичь улучшенной стабильности при сохранении хорошей растворимости эмпаглифлозина и пригодности для производства в промышленных масштабах.

[27] В целом, изобретение относится к твердой фармацевтической лекарственной форме, содержащей

- (i) в качестве активного ингредиента эмпаглифлозин в форме аморфного твердого раствора, обычно с по меньшей мере одним полимером,
- (ii) необязательно содержащей дополнительный активный ингредиент; и
- (iii) по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[28] Предпочтительно, фармацевтическую лекарственную форму получают из гранул, которые необязательно прессуют. Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением может содержать гранулы и внегранулярный материал, которые предпочтительно спрессованы вместе. Фармацевтическая лекарственная форма предпочтительно содержит прессованные гранулы либо представляет собой монолит прессованных гранул, предпочтительно, дополнительно содержащий внегранулярный материал.

[29] Предпочтительно, гранулы получают путем однокамерного гранулирования в псевдооживленном слое.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[30] На Фиг. 1 представлены рентгеновские дифрактограммы Примера 1 (исходное состояние) и Примера 1 (по истечении 1 месяца хранения при 40°C/75% RH в блистерной упаковке из ПВХ (англ. PVC, polyvinyl chloride – поливинилхлорид)/алюминия) в сравнении с дифрактограммами чистой микрокристаллической целлюлозы и чистого кристаллического эмпаглифлозина.

[31] На Фиг. 2 показан рамановский спектр аморфного твердого раствора эмпаглифлозина и PVP (англ. polyvinyl pyrrolidone – поливинилпирролидон), полученный рамановским картированием поперечного сечения Примера 1, в сравнении с рамановским спектром (спектром комбинационного рассеяния) чистого кристаллического эмпаглифлозина и твердого раствора эмпаглифлозина и PVP, полученного в Эталонном примере 1.

[32] На Фиг. 3 показана кривая DSC (англ. Differential Scanning Calorimetry – дифференциальная сканирующая калориметрия) Примера 1.

[33] На Фиг. 4 показан профиль растворения эмпаглифлозина из таблетки в соответствии с Примером 1 в сравнении с референтным продуктом Jardiance®.

[34] На Фиг. 5 показан профиль растворения эмпаглифлозина из таблетки в соответствии с Примером 9 в сравнении с референтным продуктом Synjardy®.

[35] На Фиг. 6 показан профиль растворения метформина из таблетки в соответствии с Примером 9 в сравнении с референтным продуктом Synjardy®.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[36] Первый аспект изобретения относится к твердой фармацевтической лекарственной форме, содержащей аморфный твердый раствор эмпаглифлозина с по меньшей мере одним полимером.

[37] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением представляет собой твердое вещество. Предпочтительные твердые фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением включают, не ограничиваясь перечнем, капсулы, порошки, таблетки, минитаблетки, микротаблетки, таблетки, покрытые оболочкой, минитаблетки, покрытые оболочкой, микротаблетки, покрытые оболочкой, пилюли, пастилки и т.п. Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением выбрана из капсул или таблеток, предпочтительно, представляет собой таблетки, покрытые оболочкой.

[38] Термин "таблетка" при использовании в контексте настоящего документа охватывает прессованные фармацевтические лекарственные формы всех форм и размеров. Особенно предпочтительными являются таблетки, покрытые оболочкой. Термин "капсула" при использовании в контексте настоящего документа охватывает фармацевтические лекарственные формы, в которых активный фармацевтический ингредиент (API) в форме аморфного твердого раствора с полимером, необязательно в смеси с другими вспомогательными веществами, заключен в оболочку капсулы любой формы и размера. Смесь может быть необязательно переработана с образованием гранул, которые впоследствии необязательно смешивают с дополнительным вспомогательным веществом, таким как вещества, способствующие скольжению, и/или смазывающие вещества, и заполняют в капсулы.

[39] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно пригодна и предназначена для перорального введения, предпочтительно, для перорального введения (т.е. путем проглатывания целиком). Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением представляет собой распадающуюся в полости рта лекарственную форму или диспергируемую твердую лекарственную форму.

[40] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит эмпаглифлозин или его физиологически приемлемую соль. Термин "эмпаглифлозин" при использовании в контексте настоящего документа относится к несольевой форме, т.е. к форме свободного основания, эмпаглифлозина и к любой

его физиологически приемлемой соли и/или любому его сольвату или полиморфу. Эмпаглифлозин и полиморфные формы эмпаглифлозина известны, например, из патентных документов EP 1888552, WO 2006/117360 и CN 105481843.

[41] Предпочтительно, эмпаглифлозин присутствует в несолевой форме.

[42] Если особым образом не оговорено иное, любое упоминание о массе, процентном содержании или дозе эмпаглифлозина относится к эквивалентной массе несолевой несольватной (ансольватной) формы эмпаглифлозина.

[43] Термин "аморфный твердый раствор" при использовании в контексте настоящего документа означает гомогенную аморфную дисперсию эмпаглифлозина в полимерной матрице, содержащей по меньшей мере один полимер, без определяемых твердых частиц каждого компонента. Аморфный твердый раствор представляет собой твердый раствор, в котором соединение молекулярно растворено в твердой матрице.

[44] Предпочтительно, все количество эмпаглифлозина находится в форме аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, т.е. фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно не содержит кристаллического эмпаглифлозина или его физиологически приемлемой соли.

[45] Предпочтительно, аморфную твердую дисперсию эмпаглифлозина получают *in-situ* («на месте») во время технологического процесса получения твердой фармацевтической лекарственной формы путем растворения эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера в органическом растворителе, не содержащем галогенированных органических растворителей, с получением раствора. Затем полученный таким образом раствор используют для гранулирования по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, предпочтительно, смеси по меньшей мере двух фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[46] Предпочтительные органические растворители содержат или по существу состоят из спиртов, таких как этанол, н-пропанол, 2-пропанол, бутанол; кетонов, таких как ацетон, метилэтилкетон, трет-бутилметилкетон, или их смесей. Предпочтительно, растворитель содержит или по существу состоит из спиртов, еще более предпочтительно, из этанола. Предпочтительно, органический растворитель содержит менее 5 мас.% воды, предпочтительно, менее 4 мас.%, еще более предпочтительно, менее 2 мас.%. Наиболее предпочтительно, используют

безводный этанол. В качестве альтернативы, может быть использована смесь этанола и воды, содержащая до 80 мас.% воды, предпочтительно, до 60 мас.% воды, более предпочтительно, до 50 мас.% воды, наиболее предпочтительно, до 30 мас.% воды.

[47] Если особым образом не оговорено иное, все проценты, указанные в контексте данного документа, представляют собой массовые % (мас.%) относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[48] Общая масса фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением не ограничена особым образом и наряду с прочим (лат. *inter alia*) зависит от дозы эмпаглифлозина и наличия или отсутствия дополнительных активных фармацевтических ингредиентов.

[49] Предпочтительно, общая масса фармацевтической лекарственной формы находится в диапазоне 150±50 мг, 200±50 мг, 250±50 мг, 300±50 мг, 350±50 мг, 400±50 мг, 450±50 мг, 500±50 мг, 550±50 мг, 600±50 мг, 650±50 мг, 700±50 мг, 750±50 мг, 800±50 мг, 850±50 мг, 900±50 мг, 950±50 мг, 1050±50 мг, 1100±50 мг, 1150±50 мг, 1200±50 мг или 1250±50 мг или 1300±50 мг.

[50] Если эмпаглифлозин является единственным активным фармацевтическим ингредиентом, содержащимся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, его доза предпочтительно составляет

– 10 мг, и тогда предпочтительная общая масса фармацевтической лекарственной формы находится в диапазоне 200±100 мг; или

– 25 мг, и тогда предпочтительная общая масса фармацевтической лекарственной формы находится в диапазоне 350±50 мг, предпочтительно в диапазоне 200±100 мг.

[51] Если эмпаглифлозин объединен с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом, общая масса фармацевтической лекарственной формы наряду с прочим зависит от дозы и активности дополнительного активного фармацевтического ингредиента (дополнительных активных фармацевтических ингредиентов).

[52] Предпочтительно, общее массовое содержание аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, составляет по меньшей мере 2,5 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере 3,0 мас.%, еще более предпочтительно, по

меньшей мере 3,5 мас.% и еще более предпочтительно, по меньшей мере 4,0 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 4,5 мас.%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 5,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 5,5 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, общее массовое содержание аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, составляет по меньшей мере 6,0 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере 6,5 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 7,0 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[53] Предпочтительно, общее массовое содержание аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, составляет самое большее 30 мас.%, предпочтительно, самое большее 25 мас.%, более предпочтительно, самое большее 22,5 мас.%, еще более предпочтительно, самое большее 20 мас.% и, еще более предпочтительно, самое большее 17,5 мас.%, еще более предпочтительно, самое большее 15 мас.%, наиболее предпочтительно, самое большее 12,5 мас.% и, в частности, самое большее 10 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[54] Предпочтительно, общее массовое содержание аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, находится в диапазоне от 2,5 до 30 мас.%, предпочтительно в диапазоне от 2,5 до 25 мас.%, 5,0±2,5 мас.%, 7,5±5,0 мас.%, 7,5±2,5 мас.%, 10±5,0 мас.%, 10±2,5 мас.%, 12,5±5,0 мас.%, 12,5±2,5 мас.%, 15±5,0 мас.%, 15±2,5 мас.%, 17,5±5,0 мас.%, 17,5±2,5 мас.%, 20±5,0 мас.%, 20±2,5 мас.%, 22,5±2,5 мас.%, 25,0±2,5 мас.% или 27,5±2,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[55] Предпочтительно, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 10:1 до 1:25, предпочтительно, от 5:1 до 1:20. Согласно одному из предпочтительных вариантов осуществления, массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 1:1 до 1:20, предпочтительно, от 1:2 до 1:15, более предпочтительно, от 1:3 до 1:10, еще более предпочтительно, от 1:4 до 1:7, наиболее предпочтительно, от 2:1 до 1:2. Если фармацевтическая лекарственная форма содержит эмпаглифлозин в качестве единственного активного

фармацевтического ингредиента или эмпаглифлозин в комбинации с линаглиптином либо его физиологически приемлемой солью, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера предпочтительно находится в диапазоне от 10:1 до 1:4, более предпочтительно, от 3:1 до 1:3, еще более предпочтительно, от 2:1 до 1:2. Если фармацевтическая лекарственная форма содержит эмпаглифлозин в комбинации с метформином или его физиологически приемлемой солью, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 1:4 до 1:24, предпочтительно в диапазоне от 1:5 до 1:20.

[56] Если аморфный твердый раствор содержит более одного полимера, относительное массовое соотношение относится к общей массе всех полимеров, содержащихся в аморфном твердом растворе (но не относится к каким-либо потенциально присутствующим дополнительным полимерам, которые могут находиться где-либо в другом месте внутри фармацевтической лекарственной формы).

[57] Согласно предпочтительным вариантам осуществления, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне $(6\pm 4):1$ (т.е. от 10:1 до 2:1), $(5\pm 4):1$, $(4\pm 4):1$, $(3\pm 4):1$, $1:(3\pm 4)$, $1:(4\pm 4)$, $1:(5\pm 4)$, $1:(6\pm 4)$, $1:(7\pm 4)$, $1:(8\pm 4)$, $1:(9\pm 4)$, $1:(10\pm 4)$, $1:(11\pm 4)$, $1:(12\pm 4)$, $1:(13\pm 4)$, $1:(14\pm 4)$, $1:(15\pm 4)$, $1:(16\pm 4)$, $1:(17\pm 4)$, $1:(18\pm 4)$, $1:(19\pm 4)$, $1:(20\pm 4)$ или $1:(21\pm 4)$.

[58] Согласно предпочтительным вариантам осуществления, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне $(7\pm 3):1$, $(6\pm 3):1$, $(5\pm 3):1$, $(4\pm 3):1$, $(3\pm 3):1$, $1:(3\pm 3)$, $1:(4\pm 3)$, $1:(5\pm 3)$, $1:(6\pm 3)$, $1:(7\pm 3)$, $1:(8\pm 3)$, $1:(9\pm 3)$, $1:(10\pm 3)$, $1:(11\pm 3)$, $1:(12\pm 3)$, $1:(13\pm 3)$, $1:(14\pm 3)$, $1:(15\pm 3)$, $1:(16\pm 3)$, $1:(17\pm 3)$, $1:(18\pm 3)$, $1:(19\pm 3)$, $1:(20\pm 3)$, $1:(21\pm 3)$ или $1:(22\pm 3)$.

[59] Согласно предпочтительным вариантам осуществления, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне $(8\pm 2):1$, $(7\pm 2):1$, $(6\pm 2):1$, $(5\pm 2):1$, $(4\pm 2):1$, $(3\pm 2):1$, $1:(3\pm 2)$, $1:(4\pm 2)$, $1:(5\pm 2)$, $1:(6\pm 2)$, $1:(7\pm 2)$, $1:(8\pm 2)$, $1:(9\pm 2)$, $1:(10\pm 2)$, $1:(11\pm 2)$, $1:(12\pm 2)$, $1:(13\pm 2)$, $1:(14\pm 2)$, $1:(15\pm 2)$, $1:(16\pm 2)$, $1:(17\pm 2)$, $1:(18\pm 2)$, $1:(19\pm 2)$, $1:(20\pm 2)$, $1:(21\pm 2)$, $1:(22\pm 2)$ или $1:(23\pm 2)$.

[60] Предпочтительно, массовое содержание эмпаглифлозина составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере 0,4 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 1,0 мас.% и, еще более

предпочтительно, по меньшей мере 1,5 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 2,0 мас.%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 2,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 3,0 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[61] Предпочтительно, массовое содержание эмпаглифлозина составляет самое большее 15 мас.%, предпочтительно, самое большее 10 мас.%, более предпочтительно, самое большее 7,5 мас.%, еще более предпочтительно, самое большее 6,5 мас.% и, еще более предпочтительно, самое большее 6,0 мас.%, еще более предпочтительно, самое большее 5,5 мас.%, наиболее предпочтительно, самое большее 5,0 мас.% и, в частности, самое большее 4,5 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Согласно предпочтительному варианту осуществления, массовое содержание эмпаглифлозина составляет менее 5,0 мас.%.

[62] Предпочтительно, массовое содержание эмпаглифлозина находится в диапазоне от 0,1 до 15 мас.%, от 0,1 до 10 мас.%, $1,0 \pm 0,5$ мас.%, $1,5 \pm 1,0$ мас.%, $1,5 \pm 0,5$ мас.%, $2,0 \pm 1,0$ мас.%, $2,0 \pm 0,5$ мас.%, $2,5 \pm 1,0$ мас.%, $2,5 \pm 0,5$ мас.%, $3,0 \pm 1,0$ мас.%, $3,0 \pm 0,5$ мас.%, $3,5 \pm 1,0$ мас.%, $3,5 \pm 0,5$ мас.%, $4,0 \pm 1,0$ мас.%, $4,0 \pm 0,5$ мас.%, $4,5 \pm 1,0$ мас.%, $4,5 \pm 0,5$ мас.%, $5,0 \pm 1,0$ мас.%, $5,0 \pm 0,5$ мас.%, $5,5 \pm 1,0$ мас.%, $5,5 \pm 0,5$ мас.%, $6,0 \pm 1,0$ мас.%, $6,0 \pm 0,5$ мас.%, $6,5 \pm 1,0$ мас.%, $6,5 \pm 0,5$ мас.%, $7,0 \pm 1,0$ мас.%, $7,0 \pm 0,5$ мас.%, $7,5 \pm 1,0$ мас.%, $7,5 \pm 0,5$ мас.%, $8,0 \pm 1,0$ мас.%, $8,0 \pm 0,5$ мас.%, $8,5 \pm 1,0$ мас.%, $8,5 \pm 0,5$ мас.%, $9,0 \pm 1,0$ мас.%, $9,0 \pm 0,5$ мас.% или $9,5 \pm 0,5$ мас.%, $10,0 \pm 0,5$ мас.% или $10,5 \pm 0,5$ мас.%, $11,0 \pm 0,5$ мас.% или $11,5 \pm 0,5$ мас.%, $12,0 \pm 0,5$ мас.% или $12,5 \pm 0,5$ мас.%, $13,0 \pm 0,5$ мас.% или $13,5 \pm 0,5$ мас.%, $14,0 \pm 0,5$ мас.% или $14,5 \pm 0,5$ мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[63] Согласно предпочтительному варианту осуществления, массовое содержание эмпаглифлозина находится в диапазоне от 1 до 80 мас.%, предпочтительно, от 1 до 60 мас.%, более предпочтительно, от 1 до 50 мас.%, еще более предпочтительно, от 1 до 30 мас.%, в каждом случае – относительно массы аморфного твердого раствора. Предпочтительно, массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 20 до 99 мас.%, предпочтительно, от 40 до 99 мас.%, еще более предпочтительно, от 50 до 99 мас.%, относительно массы аморфного твердого раствора. Согласно предпочтительному варианту осуществления, аморфный твердый раствор по существу состоит из эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера.

[64] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно изготовлена в виде единичной фармацевтической лекарственной формы, при этом каждая фармацевтическая лекарственная форма содержит от 1 до 50 мг эмпаглифлозина, предпочтительно, от 1 до 30 мг эмпаглифлозина, более предпочтительно, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 12,5 мг или приблизительно 25 мг эмпаглифлозина, еще более предпочтительно, 5 мг, 10 мг, 12,5 мг или 25 мг эмпаглифлозина.

[65] Предпочтительно, массовое содержание по меньшей мере одного полимера составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 0,3 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 1,0 мас.% и, еще более предпочтительно, по меньшей мере 1,5 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 2,0 мас.%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 2,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 3,0 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[66] Предпочтительно, массовое содержание по меньшей мере одного полимера составляет самое большее 20 мас.%, предпочтительно, самое большее 18 мас.%, более предпочтительно, самое большее 16 мас.%, еще более предпочтительно, самое большее 14 мас.% и, еще более предпочтительно, самое большее 12 мас.%, еще более предпочтительно, самое большее 10 мас.%, наиболее предпочтительно, самое большее 8,0 мас.% и, в частности, самое большее 3,0 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[67] Предпочтительно, массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 0,1 до 20 мас.%, $1,0 \pm 0,5$ мас.%, $2,0 \pm 1,5$ мас.%, $2,0 \pm 1,0$ мас.%, $2,0 \pm 0,5$ мас.%, $3,0 \pm 2,0$ мас.%, $3,0 \pm 1,5$ мас.%, $3,0 \pm 1,0$ мас.%, $3,0 \pm 0,5$ мас.%, $4,0 \pm 2,0$ мас.%, $4,0 \pm 1,5$ мас.%, $4,0 \pm 1,0$ мас.%, $4,0 \pm 0,5$ мас.%, $5,0 \pm 2,0$ мас.%, $5,0 \pm 1,5$ мас.%, $5,0 \pm 1,0$ мас.%, $5,0 \pm 0,5$ мас.%, $6,0 \pm 2,0$ мас.%, $6,0 \pm 1,5$ мас.%, $6,0 \pm 1,0$ мас.%, $6,0 \pm 0,5$ мас.%, $7,0 \pm 2,0$ мас.%, $7,0 \pm 1,5$ мас.%, $7,0 \pm 1,0$ мас.%, $7,0 \pm 0,5$ мас.%, $8,0 \pm 2,0$ мас.%, $8,0 \pm 1,5$ мас.%, $8,0 \pm 1,0$ мас.%, $8,0 \pm 0,5$ мас.%, $9,0 \pm 2,0$ мас.%, $9,0 \pm 1,5$ мас.%, $9,0 \pm 1,0$ мас.%, $9,0 \pm 0,5$ мас.%, $10 \pm 2,0$ мас.%, $10 \pm 1,5$ мас.%, $10 \pm 1,0$ мас.%, $10 \pm 0,5$ мас.%, $11 \pm 2,0$ мас.%, $11 \pm 1,5$ мас.%, $11 \pm 1,0$ мас.%, $11 \pm 0,5$ мас.%, $12 \pm 2,0$ мас.%, $12 \pm 1,5$ мас.%, $12 \pm 1,0$ мас.%, $12 \pm 0,5$ мас.%, $13 \pm 2,0$ мас.%, $13 \pm 1,5$ мас.%, $13 \pm 1,0$ мас.%, $13 \pm 0,5$ мас.%, $14 \pm 2,0$ мас.%, $14 \pm 1,5$ мас.%, $14 \pm 1,0$ мас.%, $14 \pm 0,5$ мас.%, $15 \pm 2,0$ мас.%, $15 \pm 1,5$ мас.%, $15 \pm 1,0$ мас.% или $15 \pm 0,5$ мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[68] Предпочтительно, по меньшей мере один полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, сополимера винилпирролидона–винилацетата, простого эфира целлюлозы, декстрина, аравийской камеди, пуллулана, поли(мет)акрилата и их смесей.

[69] Предпочтительно, по меньшей мере один полимер представляет собой простой эфир целлюлозы, выбранный из группы, состоящей из гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлозы и их смесей.

[70] Предпочтительно, по меньшей мере один полимер представляет собой поливинилпирролидон.

[71] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением включает гранулы (гранулированные частицы), содержащие аморфный твердый раствор.

[72] Предпочтительно, общее массовое содержание гранул составляет по меньшей мере 80 мас.%, более предпочтительно, по меньшей мере 82 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 84 мас.% и, еще более предпочтительно, по меньшей мере 86 мас.%, еще более предпочтительно, по меньшей мере 88 мас.%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 90 мас.% и, в частности, по меньшей мере 92 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Согласно предпочтительному варианту осуществления, общее массовое содержание гранул составляет более 90 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[73] Предпочтительно, общее массовое содержание гранул составляет самое большее 99 мас.%, более предпочтительно, самое большее 98 мас.%, еще более предпочтительно, самое большее 97 мас.% и, еще более предпочтительно, самое большее 96 мас.%, еще более предпочтительно, самое большее 95 мас.%, наиболее предпочтительно, самое большее 94 мас.% и, в частности, самое большее 93 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[74] Предпочтительно, общее массовое содержание внегранулярного материала находится в диапазоне от 1,0 до 25 мас.%, предпочтительно, от 1,0 до 20 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[75] Термин "вспомогательное вещество" при использовании в контексте настоящего документа относится к любому физиологически приемлемому веществу, не обладающему терапевтической активностью как таковое, но присутствующему в фармацевтической лекарственной форме по другим причинам, например, для улучшения растворения самого активного фармацевтического ингредиента (API). Физиологически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, из разбавителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, разрыхлителей и связующих.

[76] Отдельно взятые вспомогательные вещества могут обладать многофункциональными свойствами в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, например, могут одновременно действовать для улучшения распадаемости и выступать в роли связующего или одновременно выступать в качестве смазывающего агента и в качестве вещества, способствующего скольжению.

[77] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением может содержать один или более разбавителей (наполнителей).

[78] Предпочтительные разбавители включают, не ограничиваясь перечнем, полисахариды (например, крахмалы или целлюлозы), моносахариды, дисахариды, олигосахариды, сахароспирты, неорганические соли фосфорной кислоты, неорганические соли угольной кислоты и неорганические соли серной кислоты.

[79] Предпочтительные полисахариды содержат от 200 до 10000 моносахаридных остатков, предпочтительно, от 500 до 10000 моносахаридных остатков, предпочтительно, глюкозных остатков. Предпочтительные целлюлозы выбраны из порошковой целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы. Предпочтительные крахмалы выбраны из крахмалов, получаемых из любого источника растительного происхождения, например, выбраны из кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала, тапиокового крахмала, картофельного крахмала; и из модифицированных крахмалов, таких как прежелатинизированный крахмал, представляющий собой тип модифицированного крахмала, который был обработан для придания крахмалу большей текучести и способности к прямому прессованию. Могут быть использованы частично или полностью прежелатинизированные крахмалы.

[80] Предпочтительные моносахариды, дисахариды, олигосахариды и сахароспирты выбраны из глюкозы, фруктозы, сахарозы, моногидрата лактозы,

безводной лактозы, раффинозы, изомальтозы, трегалозы, декстратов, маннита, эритрита, сорбита, мальтита, ксилита, лактита, прессуемых сахаров и их смесей.

[81] Предпочтительные неорганические соли фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты выбраны из двузамещенного фосфата кальция (безводного или гидрата) и карбоната кальция.

[82] Предпочтительно, разбавитель выбран из порошковой целлюлозы (Ph. Eur. (англ. European Pharmacopoeia – Европейская фармакопея)), микрокристаллической целлюлозы и сахароспиртов. Более предпочтительно, разбавитель выбран из микрокристаллической целлюлозы и маннита.

[83] Микрокристаллическая целлюлоза предпочтительно выбрана из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 10 до 200 мкм, предпочтительно, от 20 до 150 мкм, и/или с содержанием влаги $\leq 5\%$. Предпочтительно, микрокристаллическая целлюлоза выбрана из

- микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц 20 мкм и содержанием влаги $\leq 5\%$, такой как Avicel[®] PH-105;
- микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц 50 мкм и содержанием влаги $\leq 5\%$, такой как Avicel[®] PH-101 или Vivapur[®] 101;
- микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц 50 мкм и содержанием влаги $\leq 2\%$, такой как Avicel[®] PH-113;
- микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 90 до 120 мкм и содержанием влаги $\leq 5\%$, такой как Avicel[®] PH-102 или Vivapur[®] 102; и
- микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 90 до 120 мкм и содержанием влаги $\leq 1,5\%$, такой как Avicel[®] PH-112.

[84] Предпочтительно, маннит имеет средний размер частиц в диапазоне от 50 до 300 мкм, более предпочтительно, от 100 до 250 мкм.

[85] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением может содержать один или более разрыхлителей.

[86] Предпочтительные разрыхлители включают, не ограничиваясь перечнем, кросповидон, крахмал, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, крахмалгликолят натрия, гидроксипропилкрахмал, микрокристаллическую целлюлозу, натриевые и/или кальциевые соли карбоксиметилцеллюлозы, сшитую карбоксиметилцеллюлозу (например, кроскармеллозу натрия и/или кроскармеллозу

кальция), полакрилин калия, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС), альгинат натрия и/или кальция, докузат натрия, метилцеллюлозу, агар, гуаровую камедь, хитозан, альгиновую кислоту и их смеси.

[87] Предпочтительные разрыхлители выбраны из натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и ее солей (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), полакрилина калия, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС), альгината натрия и/или кальция и кросповидона. Наиболее предпочтительными разрыхлителями являются кроскармеллоза натрия, кросповидон и их смеси.

[88] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением может содержать один или более связующих.

[89] Предпочтительные связующие включают, не ограничиваясь перечнем, повидон (поливинилпирролидон), коповидон (сополимер винилпирролидона–винилацетата), порошковую целлюлозу, кристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, производные целлюлозы, такие как сложные эфиры целлюлозы или простые эфиры целлюлозы (предпочтительно выбранные из группы, состоящей из гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и гидроксипропилметилцеллюлозы), крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или рисовый крахмал), α -крахмал, прежелатинизированный крахмал, декстрин, аравийскую камедь, пуллулан, поли(мет)акрилаты и их смеси.

[90] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением может содержать один или более смазывающих веществ.

[91] Предпочтительные смазывающие вещества включают, не ограничиваясь перечнем:

- жирные кислоты (т.е. карбоновые кислоты, содержащие от 12 до 20 атомов углерода),
- сложные эфиры жирных кислот, включая сложные эфиры глицеридов, такие как глицерилмоностеарат, глицерилтрибегенат или глицерилдибегенат (например, Compritol® 888);

- соли металлов и жирных кислот, включая магниевые, кальциевые, алюминиевые или цинковые соли жирных кислот (например, стеарат магния, кальция, алюминия или цинка, пальмитат магния или олеат магния);
 - гидрированное растительное масло, гидрированное касторовое масло,
 - воски (например, Sterotex[®] NF, Lubriwax[®] [типа гидрированного растительного масла], медовый воск или спермацет);
 - борную кислоту;
 - стеарилфумарат натрия;
 - полимеры (например, PEG (англ. polyethyleneglycol – полиэтиленгликоль), макроголы);
 - сложные эфиры сахаров, такие как моностеарат сорбитана и монопальмитат сахарозы;
- и их смеси.

[92] Предпочтительными смазывающими веществами являются стеарат магния, стеарилфумарат натрия и их смеси.

[93] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением может содержать одно или более веществ, способствующих скольжению. Предпочтительные вещества, способствующие скольжению, включают, не ограничиваясь перечнем, коллоидный диоксид кремния (коллоидную двуокись кремния), тальк, трисиликат магния и их смеси. Предпочтительными веществами, способствующими скольжению, являются коллоидный диоксид кремния, тальк и их смеси.

[94] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит первое вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, связующих и разрыхлителей. Первое вспомогательное вещество обычно отличается от по меньшей мере одного полимера в соответствии с изобретением, предпочтительно представляющего собой поливинилпирролидон. Предпочтительно, первое вспомогательное вещество выбрано из крахмала, прежелатинизированного крахмала, порошковой целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, сахароспиртов, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей; предпочтительно, представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[95] Предпочтительно, первое вспомогательное вещество содержится внутри гранул. В качестве альтернативы, первое вспомогательное вещество предпочтительно содержится во внегранулярной фазе.

[96] Предпочтительно, массовое содержание первого вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 15 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание первого вспомогательного вещества составляет самое большее 70 мас.%, предпочтительно, самое большее 66 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание первого вспомогательного вещества находится в диапазоне от 5,0 до 70 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[97] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит второе вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, связующих и разрыхлителей. Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения, второе вспомогательное вещество может представлять собой смесь двух или более отдельных вспомогательных веществ с одинаковой или разной функциональностью в фармацевтической лекарственной форме. Предпочтительно, второе вспомогательное вещество выбрано из крахмала, прежелатинизированного крахмала, порошковой целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, сахароспиртов, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей; предпочтительно, выбрано из кроскармеллозы и ее физиологически приемлемых солей; более предпочтительно, представляет собой кроскармеллозу натрия.

[98] Второе вспомогательное вещество отличается от первого вспомогательного вещества. Второе вспомогательное вещество обычно отличается от по меньшей мере одного полимера в соответствии с изобретением, предпочтительно представляющего собой поливинилпирролидон.

[99] Предпочтительно, второе вспомогательное вещество содержится внутри гранул. В качестве альтернативы, второе вспомогательное вещество предпочтительно содержится во внегранулярной фазе.

[100] Предпочтительно, массовое содержание второго вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 1,5

мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание второго вспомогательного вещества составляет самое большее 10 мас.%, предпочтительно, самое большее 7,5 мас.%, более предпочтительно, самое большее 5,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание второго вспомогательного вещества находится в диапазоне от 1,0 до 10 мас.%, предпочтительно, от 1,0 до 7,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[101] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит третье вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, связующих и разрыхлителей. Предпочтительно, третье вспомогательное вещество выбрано из крахмала, прежелатинизированного крахмала, порошковой целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, сахароспиртов, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей; предпочтительно, из крахмала, прежелатинизированного крахмала и маннита.

[102] Третье вспомогательное вещество отличается от первого вспомогательного вещества и второго вспомогательного вещества. Третье вспомогательное вещество обычно отличается от по меньшей мере одного полимера в соответствии с изобретением, предпочтительно представляющего собой поливинилпирролидон.

[103] Предпочтительно, третье вспомогательное вещество содержится внутри гранул. В качестве альтернативы, третье вспомогательное вещество предпочтительно содержится во внегранулярной фазе.

[104] Предпочтительно, массовое содержание третьего вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 7,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание третьего вспомогательного вещества составляет самое большее 65 мас.%, предпочтительно, самое большее 60 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание третьего вспомогательного вещества находится в диапазоне от 5,0 до 65 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[105] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, фармацевтическая лекарственная форма содержит первое вспомогательное

вещество, предпочтительно, внутри гранул, и третье вспомогательное вещество, предпочтительно также внутри гранул, причем первое вспомогательное вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, а третье вспомогательное вещество представляет собой маннит. Таким образом, гранулы предпочтительно содержат смесь микрокристаллической целлюлозы и маннита.

[106] Неожиданно было обнаружено, что смесь микрокристаллической целлюлозы и маннита не только приводит к получению фармацевтических лекарственных форм с физической и химической стабильностью, но эта комбинация также позволяет получить такие фармацевтические лекарственные формы с хорошими однородностью дозирования, разбросом значений массы и характеристиками текучести. Указанная смесь позволяет улучшить прессуемость и обеспечивает оптимальную технологичность процесса таблетирования, что приводит к оптимальной твердости таблеток.

[107] Предпочтительно, относительное массовое соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы в фармацевтической лекарственной форме находится в диапазоне 5:1 до 1:5, более предпочтительно, от 4:1 до 1:4, еще более предпочтительно, от 3:1 до 1:3.

[108] Согласно предпочтительным вариантам осуществления, особенно если эмпаглифлозин является единственным фармацевтическим активным ингредиентом, содержащимся в фармацевтической лекарственной форме, общее массовое содержание первого вспомогательного вещества, предпочтительно, микрокристаллической целлюлозы, и третьего вспомогательного вещества, предпочтительно, маннита, в фармацевтической лекарственной форме находится в диапазоне от 50 до 99 мас.%, более предпочтительно, от 60 до 95 мас.%, еще более предпочтительно, от 70 до 90 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[109] Согласно другим предпочтительным вариантам осуществления, особенно если фармацевтическая лекарственная форма содержит эмпаглифлозин в комбинации с другим фармацевтическим активным ингредиентом (ингредиентами) (например, с бигуанидом, таким как гидрохлорид метформина), общее массовое содержание первого вспомогательного вещества, предпочтительно, микрокристаллической целлюлозы, и третьего вспомогательного вещества, предпочтительно, маннита, в фармацевтической лекарственной форме составляет самое большее 25 мас.%, более предпочтительно, самое большее 15 мас.%, еще

более предпочтительно, самое большее 10 мас.%, в каждом случае – относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[110] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, фармацевтическая лекарственная форма содержит первое вспомогательное вещество, предпочтительно внутри гранул, второе вспомогательное вещество, предпочтительно также внутри гранул, и третье вспомогательное вещество, предпочтительно также внутри гранул, причем первое вспомогательное вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, второе вспомогательное вещество представляет собой кроскармеллозу натрия, а третье вспомогательное вещество представляет собой маннит. Таким образом, гранулы предпочтительно содержат смесь микрокристаллической целлюлозы с кроскармеллозой натрия и маннитом.

[111] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, в случае если фармацевтическая лекарственная форма содержит эмпаглифлозин в комбинации с другим фармацевтическим активным ингредиентом (ингредиентами) (например, с бигуанидом, таким как гидрохлорид метформина), фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере одно первое вспомогательное вещество, необязательно второе вспомогательное вещество и необязательно третье вспомогательное вещество во внегранулярной фазе. Особенно предпочтительная фармацевтическая лекарственная форма содержит первое вспомогательное вещество, предпочтительно, во внегранулярной фазе, необязательно второе вспомогательное вещество, предпочтительно, также во внегранулярной фазе и необязательно третье вспомогательное вещество, предпочтительно, также во внегранулярной фазе, причем первое вспомогательное вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, второе вспомогательное вещество представляет собой кроскармеллозу натрия, а третье вспомогательное вещество представляет собой маннит.

[112] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит внегранулярный материал.

[113] Гранулы, полученные в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно смешивают с одним или более внегранулярными вспомогательными веществами или их обработанными или необработанными смесями. Однако количество внегранулярного материала предпочтительно является относительно низким, так что гранулы не образуют дискретную фазу внутри матрицы внегранулярного материала, а плотно соприкасаются друг с другом.

[114] Предпочтительно, общее массовое содержание внегранулярного материала составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 1,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, общее массовое содержание внегранулярного материала составляет самое большее 25 мас.%, предпочтительно, самое большее 20 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, общее массовое содержание внегранулярного материала находится в диапазоне от 0,1 до 20 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы, более предпочтительно, находится в диапазоне от 0,1 до 15 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[115] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит четвертое вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, связующих и разрыхлителей.

[116] Предпочтительно, четвертое вспомогательное вещество выбрано из крахмала, прежелатинизированного крахмала, порошковой целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, сахароспиртов, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей; предпочтительно, представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[117] Четвертое вспомогательное вещество обычно отличается от первого вспомогательного вещества, второго вспомогательного вещества и/или третьего вспомогательного вещества.

[118] Предпочтительно, четвертое вспомогательное вещество содержится во внегранулярном материале.

[119] Предпочтительно, массовое содержание четвертого вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 2,5 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 4,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание четвертого вспомогательного вещества составляет самое большее 10 мас.%, предпочтительно, самое большее 7,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание четвертого вспомогательного вещества находится в диапазоне от 2,5 до 10 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[120] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, первое вспомогательное вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, содержащуюся внутри гранул, а четвертое вспомогательное вещество также представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, содержащуюся во внегранулярном материале. Предпочтительно, эти две микрокристаллические целлюлозы отличаются друг от друга. Предпочтительно, первое вспомогательное вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу со средним размером частиц 50 мкм и содержанием влаги $\leq 5\%$ (такую как Avicel[®] PH-101 или Vivapur[®] 101), а четвертое вспомогательное вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу со средним размером частиц от 90 до 120 мкм и содержанием влаги $\leq 5\%$ (такую как Avicel[®] PH-102 или Vivapur[®] 102).

[121] Можно также предположить, что две микрокристаллические целлюлозы не отличаются друг от друга, т.е. внегранулярно и внутригранулярно присутствует микрокристаллическая целлюлоза одного и того же типа. Кроме того, также можно предположить, что внутригранулярно и/или внегранулярно присутствуют смеси различных типов микрокристаллической целлюлозы, например, MCC 101 и MCC 102.

[122] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит смазывающее вещество.

[123] Предпочтительно, смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из жирных кислот, сложных эфиров жирных кислот, солей металлов жирных кислот, гидрированного растительного масла, гидрированного касторового масла, восков, борной кислоты, стеарилфумарата натрия, макрогола, сложных эфиров сахаров и их смесей; предпочтительно, представляет собой стеарат магния.

[124] Предпочтительно, смазывающее вещество содержится во внегранулярном материале.

[125] Предпочтительно, массовое содержание смазывающего вещества составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 0,4 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание смазывающего вещества составляет самое большее 5,0 мас.%, предпочтительно, самое большее 3,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание смазывающего вещества находится в

диапазоне от 0,1 до 5,0 мас.%, более предпочтительно, в диапазоне от 0,4 до 3,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[126] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит вещество, способствующее скольжению.

[127] Предпочтительно, вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька, трисиликата магния и их смесей; предпочтительно, из коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей; предпочтительно, из коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей.

[128] Предпочтительно, вещество, способствующее скольжению, содержится во внегранулярном материале.

[129] Предпочтительно, массовое содержание вещества, способствующего скольжению, составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 0,4, относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание вещества, способствующего скольжению, составляет самое большее 5,0 мас.%, предпочтительно, самое большее 3,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы. Предпочтительно, массовое содержание вещества, способствующего скольжению, находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[130] Согласно предпочтительному варианту осуществления фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением, эмпаглифлозин является единственным активным фармацевтическим ингредиентом, содержащимся в фармацевтической лекарственной форме.

[131] Предпочтительно, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 4:1 до 1:4, предпочтительно, от 4:1 до 1:1, более предпочтительно 1:1,5 до 1:2, наиболее предпочтительно 2:1 до 1:2.

[132] Предпочтительно, массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 1 до 10 мас.%, предпочтительно, от 4,0 до 7,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[133] Предпочтительно, общее массовое содержание аморфной твердой дисперсии, содержащей эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер,

находится в диапазоне от 7 до 18 мас.%, предпочтительно, от 10 до 15 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[134] Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит дополнительный активный фармацевтический ингредиент, предпочтительно, сахароснижающий активный фармацевтический ингредиент. Предпочтительно, дополнительный активный ингредиент, такой как сахароснижающий API, пригоден для лечения диабета 2 типа.

[135] Предпочтительно, дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из

- ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4); предпочтительно, выбран из группы, состоящей из ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, анаглиптина, тенелиглиптина, алоглиптина, трелаглиптина, гемиглиптина, дутоглиптина и их физиологически приемлемых солей; предпочтительно, из ситаглиптина и его физиологически приемлемых солей;

- бигуанидов; предпочтительно, метформина и его физиологически приемлемых солей;

- сульфонилмочевин; предпочтительно, выбран из группы, состоящей из глибурида, глипизида, гликлазида, глибенкламида, глимепирида, толазамида, толбутамида и их физиологически приемлемых солей; и

- ингибиторов альфа-глюкозидазы; предпочтительно, выбран из группы, состоящей из акарбозы, воглибозы, миглитола и их физиологически приемлемых солей.

[136] Согласно предпочтительному варианту осуществления, дополнительный активный фармацевтический ингредиент содержится в гранулах, предпочтительно вне аморфного твердого раствора.

[137] Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, дополнительный активный фармацевтический ингредиент содержится в гранулах, предпочтительно внутри аморфного твердого раствора.

[138] Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления, дополнительный активный фармацевтический ингредиент содержится вне гранул, предпочтительно, внутри внегранулярного материала.

[139] Если особым образом не оговорено иное, любое упоминание о массе, процентном содержании или дозе дополнительного активного фармацевтического ингредиента относится к эквивалентной массе несольевой несольватной формы дополнительного активного фармацевтического ингредиента.

[140] Согласно предпочтительному варианту осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит эмпаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента – метформин или его физиологически приемлемую соль.

[141] Предпочтительно, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 1:6 до 1:19.

[142] Предпочтительно, массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 3,0 до 12,0 мас.%, предпочтительно, от 6,0 до 9,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[143] Предпочтительно, общее массовое содержание аморфного твердого раствора, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, находится в диапазоне от 4,0 до 13 мас.%, предпочтительно, от 7,0 до 10 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[144] Эффективное количество гидрохлорида метформина может составлять, например, от 100 мг до приблизительно 2000 мг или от 100 мг до 1500 мг, или от 250 мг до 1500 мг, или от 250 мг до 1000 мг, или от 500 мг до 1000 мг. В частности, эффективное количество может составлять приблизительно 500 мг или приблизительно 1000 мг. Примеры фармацевтических лекарственных форм (например, таблетки) содержат

- 5 мг эмпаглифлозина и 500 мг гидрохлорида метформина; или
- 5 мг эмпаглифлозина и 850 мг гидрохлорида метформина; или
- 5 мг эмпаглифлозина и 1000 мг гидрохлорида метформина; или
- 12,5 мг эмпаглифлозина и 500 мг гидрохлорида метформина; или
- 12,5 мг эмпаглифлозина и 850 мг гидрохлорида метформина; или
- 12,5 мг эмпаглифлозина и 1000 мг гидрохлорида метформина.

[145] Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит

эмпаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента – линаглиптин или его физиологически приемлемую соль.

[146] Предпочтительно, относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 5:1 до 1:1,5.

[147] Предпочтительно, массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 3,0 до 9,0 мас.%, предпочтительно, от 6,0 до 12 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[148] Предпочтительно, общее массовое содержание аморфного твердого раствора, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, находится в диапазоне от 5,0 до 28 мас.%, предпочтительно, от 8,0 до 25 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[149] Эффективное количество линаглиптина может составлять, например, от 1 мг до 20 мг; или от 1 мг до приблизительно 10 мг; или от 2,5 мг до 10 мг; или от 2,5 мг до 5 мг. Примеры фармацевтических лекарственных форм (например, таблетки) включают

- 10 мг эмпаглифлозина и 5 мг линаглиптина ("10/5"); или
- 25 мг эмпаглифлозина и 5 мг линаглиптина ("25/5").

[150] Согласно предпочтительному варианту осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит эмпаглифлозин в комбинации с двумя дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами, предпочтительно, метформин или его физиологически приемлемой солью и линаглиптином или его физиологически приемлемой солью.

[151] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением представляет собой таблетку, более предпочтительно, таблетку с покрытием.

[152] Подходящие материалы покрытия известны специалистам в данной области техники и включают, не ограничиваясь перечнем, растворимые в воде полимеры, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливиниловый спирт, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля. Могут быть использованы коммерчески доступные готовые к употреблению материалы покрытия, такие как материалы, коммерчески доступные под торговым наименованием Opadry®. Покрытие может дополнительно содержать пигменты, такие как оксид железа, пластификаторы, такие как низкомолекулярный

полиэтиленгликоль, вещества, препятствующие слипанию, такие как тальк, соли металлов жирных кислот, коллоидный диоксид кремния.

[153] Массовое содержание материала покрытия не ограничено особым образом. Как правило, масса материала покрытия находится в диапазоне от 1,0 до 5,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[154] Предпочтительные варианты осуществления от A¹ до A⁵ и от B¹ до B⁴ фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением объединены в таблицах ниже. Эмпаглифлозин является единственным фармацевтическим активным ингредиентом, содержащимся в фармацевтической лекарственной форме. В соответствии с этими предпочтительными вариантами осуществления, фармацевтическую лекарственную форму изготавливают из смеси гранул, содержащих аморфный твердый раствор эмпаглифлозина и полимера ("Твердый раствор") и вспомогательные вещества ("Внутригранулярный материал"), и внегранулярного материала ("Внегранулярный материал"), который может содержать вспомогательные вещества, такие как разбавитель, связующее, разрыхлитель, смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. Все массовые проценты указаны относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы:

| [мас.%] | A ¹ | A ² | A ³ | A ⁴ | A ⁵ |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <u>Твердый раствор:</u> | | | | | |
| эмпаглифлозин | 4,0±3,0 | 4,0±2,0 | 4,0±1,5 | 4,0±1,0 | 4,0±0,5 |
| полимер, предпочтительно, PVP | 12±11,5 | 11±10,5 | 10±9,5 | 9,0±8,5 | 8,0±7,5 |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | | | |
| первое вспомогательное вещество, предпочтительно, MCC | 42±40 | 42±36 | 42±32 | 42±28 | 42±24 |
| второе вспомогательное вещество, предпочтительно, CRC | 7,0±6,0 | 6,0±5,0 | 5,0±4,0 | 4,0±3,0 | 3,0±2,0 |
| третье вспомогательное вещество, предпочтительно, MAN или STA | 38±36 | 38±32 | 38±28 | 38±24 | 38±20 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | | | |
| внегранулярный материал | 8,0±7,5 | 8,0±7,5 | 8,0±7,5 | 8,0±7,5 | 8,0±7,5 |

| [мас.%] | B ¹ | B ² | B ³ | B ⁴ |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <u>Твердый раствор:</u> | | | | |
| эмпаглифлозин | 4,0±1,5 | 4,0±1,0 | 4,0±1,5 | 4,0±1,0 |
| полимер, предпочтительно, PVP | 6,5±5,5 | 5,5±4,5 | 6,5±5,5 | 5,5±4,5 |

| | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | | |
| первое вспомогательное вещество, предпочтительно, MCC | 60±10 | 60±5 | 20±10 | 20±5 |
| второе вспомогательное вещество, предпочтительно, CRC | 4,0±3,0 | 3,0±2,0 | 4,0±3,0 | 3,0±2,0 |
| третье вспомогательное вещество, предпочтительно, MAN или STA | 20±10 | 20±5 | 60±10 | 60±5 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | | |
| внегранулярный материал | 8,0±7,5 | 8,0±7,5 | 8,0±7,5 | 8,0±7,5 |

PVP = поливинилпирролидон; MCC = микрокристаллическая целлюлоза; CRC = кроскармеллоза или ее соль; MAN = маннит; STA = крахмал

[155] Особенно предпочтительные варианты осуществления от C¹ до C⁵ и от D¹ до D⁴ фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением объединены в таблицах ниже. Эмпаглифлозин является единственным фармацевтическим активным ингредиентом, содержащимся в фармацевтической лекарственной форме. В соответствии с этими предпочтительными вариантами осуществления, фармацевтическая лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую пленочной оболочкой, изготовленную из смеси гранул, содержащих аморфный твердый раствор эмпаглифлозина и полимера ("Твердый раствор") и вспомогательные вещества ("Внутригранулярный материал"), и внегранулярного материала ("Внегранулярный материал"). После прессования смеси гранул и внегранулярного материала прессованные изделия покрывают пленочной оболочкой с помощью композиции для нанесения покрытия ("пленочная оболочка"). Все массовые проценты указаны относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы:

| [мас. %] | C ¹ | C ² | C ³ | C ⁴ | C ⁵ |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <u>Твердый раствор:</u> | | | | | |
| эмпаглифлозин | 4,0±3,0 | 4,0±2,0 | 4,0±1,5 | 4,0±1,0 | 4,0±0,5 |
| полимер, предпочтительно, PVP | 12±11,5 | 11±10,5 | 10±9,5 | 9,0±8,5 | 8,0±7,5 |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | | | |
| первое вспомогательное вещество, предпочтительно, MCC | 42±40 | 42±36 | 42±32 | 42±28 | 42±24 |
| второе вспомогательное вещество, предпочтительно, CRC | 7,0±6,0 | 6,0±5,0 | 5,0±4,0 | 4,0±3,0 | 3,0±2,0 |
| третье вспомогательное вещество, предпочтительно, MAN или STA | 38±36 | 38±32 | 38±28 | 38±24 | 38±20 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | | | |

| | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| четвертое вспомогательное вещество, предпочтительно, MCC ¹ | 5,0±5,0 | 5,0±5,0 | 5,0±5,0 | 5,0±5,0 | 5,0±5,0 |
| смазывающее вещество, предпочтительно, MGS, и/или вещество, способствующее скольжению, предпочтительно, CSD и/или TAL ² | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | | | |
| композиция для нанесения покрытия | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 |

| [мас. %] | D ¹ | D ² | D ³ | D ⁴ |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <u>Твердый раствор:</u> | | | | |
| эмпглифлозин | 4,0±1,5 | 4,0±1,0 | 4,0±1,5 | 4,0±1,0 |
| полимер, предпочтительно, PVP | 6,5±5,5 | 5,5±4,5 | 6,5±5,5 | 5,5±4,5 |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | | |
| первое вспомогательное вещество, предпочтительно, MCC | 60±10 | 60±5 | 20±10 | 20±5 |
| второе вспомогательное вещество, предпочтительно, CRC | 4,0±3,0 | 3,0±2,0 | 4,0±3,0 | 3,0±2,0 |
| третье вспомогательное вещество, предпочтительно, MAN или STA | 20±10 | 20±5 | 60±10 | 60±5 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | | |
| четвертое вспомогательное вещество, предпочтительно, MCC ¹ | 5,0±5,0 | 5,0±5,0 | 5,0±5,0 | 5,0±5,0 |
| смазывающее вещество, предпочтительно, MGS, и/или вещество, способствующее скольжению, предпочтительно, CSD и/или TAL ² | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | | |
| композиция для нанесения покрытия | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 | 3,0±2,5 |

PVP = поливинилпирролидон; MCC = микрокристаллическая целлюлоза; CRC = кроскармеллоза или ее соль; MAN = маннит; STA = крахмал; MGS = стеарат магния; CSD = коллоидный диоксид кремния; TAL = тальк; ¹ может полностью отсутствовать (5,0 мас. % - 5,0 мас. % = 0 мас. %); ² выражено как общее содержание всего необязательно присутствующего смазывающего вещества (смазывающих веществ) и всего необязательно присутствующего вещества, способствующего скольжению (веществ, способствующих скольжению)

[156] Дополнительные предпочтительные варианты осуществления от E¹ до E⁴ фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением объединены в таблице ниже. Эмпглифлозин скомбинирован с дополнительным

фармацевтическим активным ингредиентом, а именно, с гидрохлоридом метформина или с линаглиптином. В соответствии с этими предпочтительными вариантами осуществления, фармацевтическую лекарственную форму изготавливают из смеси гранул, содержащих аморфный твердый раствор эмпаглифлозина и полимера ("Твердый раствор") и вспомогательные вещества ("Внутригранулярный материал"), и внегранулярного материала ("Внегранулярный материал"), который может содержать вспомогательные вещества, такие как разбавитель, связующее, разрыхлитель, смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. Все массовые проценты указаны относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы:

| [мас. %] | E ¹ | E ² | E ³ | E ⁴ | E ⁵ | E ⁶ |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <u>Твердый раствор:</u> | | | | | | |
| эмпаглифлозин | 1,0±0,9 | 0,4±0,3 | 10,0±5,0 | 10,0±4,0 | 1,0±0,9 | 0,8±0,5 |
| полимер, предпочтительно, PVP | 8,0±4,0 | 8,0±2,0 | 10,0±5,0 | 10,0±4,0 | 9,0±4,0 | 9,2±2,0 |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | | | | |
| гидрохлорид метформина | 83±10 | 83±5,0 | - | - | 80±10 | 80±5,0 |
| линаглиптин | - | - | 2,0±2,0 | 2,0±1,0 | - | - |
| первое вспомогательное вещество, предпочтительно, MCC | 5,5±5,0 | 5,5±2,5 | 50±15 | 50±10,0 | - | - |
| второе вспомогательное вещество, предпочтительно, STA | - | - | 6±10 | 6±6,0 | - | - |
| третье вспомогательное вещество, предпочтительно, MAN | - | - | 15±20 | 15±15,0 | - | - |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | | | | |
| внегранулярный материал | 2,5±2,0 | 1,3±1,0 | 3±6,0 | 3±6,0 | 10±6,0 | 10±5,0 |

PVP = поливинилпирролидон; MCC = микрокристаллическая целлюлоза; STA = крахмал и/или прежелатинизированный крахмал; MAN = маннит

[157] Изобретение также относится к упакованной фармацевтической лекарственной форме, содержащей фармацевтическую лекарственную форму в соответствии с изобретением, как описана выше, находящуюся во внутренней первичной упаковке с низкой газо- и влагопроницаемостью. Первичная упаковка с низкой газо- и влагопроницаемостью может включать материалы, такие как алюминий или слоистый материал гомополимер полихлор-3-фторэтилена/ПВХ. Как

правило, толщина упаковки будет находиться в диапазоне от 10 до 40 мкм в случае блистерных упаковок Al/Al и от 10 до 110 мкм в случае блистерных упаковок из слоистого материала Al-гомополимер полихлор-3-фторэтилена/ПВХ.

[158] Необязательно, упакованная фармацевтическая лекарственная форма может также содержать осушитель. Осушитель может быть помещен внутрь упаковочной единицы вместе с фармацевтической лекарственной формой, такой как таблетка, и/или в укупорочную систему, и/или может быть встроен в стенки первичной упаковочной единицы. Например, фармацевтическая лекарственная форма может быть упакована в контейнеры, изготовленные из стекла или полимеров, с использованием осушителя или без него.

[159] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением не содержит остаточных количеств растворителей 2 класса в соответствии с рекомендациями ICH Q3C (*Европейское агентство по лекарственным средствам, руководство ICH Q3C (R6) по примесям: руководство по остаточным растворителям*; предпочтительно, в редакции от 9 августа 2019). К растворителям 2 класса относятся например, ацетонитрил, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан, метанол, гексан, циклогексан и другие.

[160] Фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением могут быть изготовлены при помощи влажных способов или, согласно другому варианту осуществления, при помощи расплавных способов.

[161] В качестве еще одного варианта осуществления, в изобретении предложены способы получения фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением. Описанные ниже способы подходят для получения всех фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением (в той мере, в которой компоненты отдельных фармацевтических лекарственных форм совместимы с компонентами, упоминаемыми в связи с описанными ниже способами).

[162] Описанные ниже способы предназначены для получения фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением. Это означает, что ингредиенты (API, вспомогательные вещества) должны удовлетворять основным характеристикам, описанным для фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением, и при этом они предпочтительно удовлетворяют характеристикам, описанным в качестве предпочтительных характеристик фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением.

[163] Другой аспект изобретения относится к способу получения твердой фармацевтической лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов, при этом способ включает стадии, на которых

(а) растворяют эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер в растворителе с получением посредством этого раствора;

(b) предоставляют композицию, содержащую по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из первого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; второго вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; и третьего вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей;

(c) гранулируют композицию, предоставленную на стадии (b), вместе с раствором, полученным на стадии (a), с получением посредством этого гранул, содержащих аморфный твердый раствор эмпаглифлозина в по меньшей мере одном полимере;

(d) необязательно сушат гранулы;

(e) необязательно просеивают гранулы;

(f) необязательно (i) предоставляют внегранулярный материал, содержащий по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из четвертого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; смазывающих веществ; и веществ, способствующих скольжению; и (ii) смешивают гранулы с внегранулярным материалом с получением посредством этого смеси;

(g) прессуют гранулы или смесь с получением фармацевтической лекарственной формы; и

(h) необязательно наносят покрытие на фармацевтическую лекарственную форму.

[164] Другой аспект изобретения относится к способу получения твердой фармацевтической лекарственной формы, содержащей эмпаглифлозин в комбинации с другим фармацевтическим активным ингредиентом (ингредиентами) (например, с бигуанидом, таким как гидрохлорид метформина), включающему стадии, на которых

(a) растворяют эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер в растворителе с получением посредством этого раствора;

(b) предоставляют композицию, содержащую по меньшей мере один дополнительный фармацевтический ингредиент и необязательно по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из первого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; второго вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; и третьего вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей;

(c) гранулируют композицию, предоставленную на стадии (b), вместе с раствором, полученным на стадии (a), с получением посредством этого гранул, содержащих аморфный твердый раствор эмпаглифлозина в по меньшей мере одном полимере;

(d) необязательно сушат гранулы;

(e) необязательно просеивают гранулы;

(f) необязательно (i) получают внегранулярный материал, содержащий по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из первого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; второго вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; третьего вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; четвертого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; смазывающих веществ; и веществ, способствующих скольжению; и (ii) смешивают гранулы с внегранулярным материалом с получением посредством этого смеси;

(g) прессуют гранулы или смесь с получением фармацевтической лекарственной формы; и

(h) необязательно наносят покрытие на фармацевтическую лекарственную форму.

[165] Неожиданно было обнаружено, что стабильные фармацевтические лекарственные формы, содержащие эмпаглифлозин в форме аморфного твердого раствора, обладающие высокой стабильностью при хранении с точки зрения физической и химической стабильности, растворения API (кинетических

характеристик) и хорошей однородности дозирования, могут быть получены простым способом гранулирования в псевдооживленном слое.

[166] Предпочтительно, на стадии (а) растворитель содержит или по существу состоит из этанола, н-пропанола, 2-пропанола, бутанола, ацетона, метилэтилкетона, трет-бутилметилкетона, воды или их смеси; предпочтительно, содержит или по существу состоит из этанола, воды или их смеси. Смесь этанола и воды может содержать до 80 мас.% воды, предпочтительно, до 60 мас.% воды, более предпочтительно, до 50 мас.% воды, наиболее предпочтительно, до 30 мас.% воды.

[167] Предпочтительно, эмпаглифлозин, используемый на стадии (а), имеет средний размер частиц в диапазоне от 1 до 1000 мкм, предпочтительно, от 5 до 500 мкм, более предпочтительно, от 1 до 250 мкм и, наиболее предпочтительно, от 5 до 150 мкм. Эмпаглифлозин, используемый на стадии (а), может быть измельченным или неизмельченным. Какие-либо конкретные требования к использованию частиц эмпаглифлозина определенного размера отсутствуют, в отличие от способов предшествующего уровня техники, требующих особого контроля размера частиц.

[168] Предпочтительно, раствор, полученный на стадии (а), близок к насыщению, т.е. он не является сильно разбавленным раствором. Предпочтительно, относительное массовое соотношение “сухих ингредиентов”, т.е. эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера, и растворителя находится в диапазоне от 1:2 до 1:25, предпочтительно, в диапазоне от 1:3 до 1:20.

[169] Предпочтительно, раствор, полученный на стадии (а), фильтруют перед дальнейшим использованием, например, чтобы убедиться, что раствор не содержит никаких взвешенных твердых частиц, таких как остаточный нерастворившийся кристаллический эмпаглифлозин.

[170] Раствор, полученный на стадии (а), может также содержать дополнительный фармацевтический активный ингредиент (ингредиенты), отличный от эмпаглифлозина, например, линаглиптин.

[171] На стадии (b) способа в соответствии с изобретением предоставляют композицию, содержащую по меньшей мере одно вспомогательное вещество, предпочтительно, по меньшей мере два вспомогательных вещества, независимо выбранных из группы, состоящей из первого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; второго вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и

разрыхлителей; и третьего вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей. Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, композиция, предоставленная на стадии b), дополнительно содержит второй активный фармацевтический ингредиент, такой как метформин или его физиологически приемлемая соль и/или ингибитор DDP-4, такой как линаглиптин или его физиологически приемлемая соль. Согласно особому варианту осуществления настоящего изобретения, композиция, предоставленная на стадии b), содержит второй активный ингредиент в качестве единственного вспомогательного вещества, а по меньшей мере одно вспомогательное вещество, предпочтительно, по меньшей мере два вспомогательных вещества, независимо выбранных из группы, состоящей из первого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; второго вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; и третьего вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей, добавляют внегранулярно на стадии f).

[172] Предпочтительные варианты осуществления первого вспомогательного вещества, второго вспомогательного вещества и третьего вспомогательного вещества были описаны выше применительно к фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением и, следовательно, подобно всем предпочтительным вариантам осуществления фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением, также аналогичным образом применимы к способу в соответствии с изобретением.

[173] Особенно предпочтительные комбинации включают, не ограничиваясь перечнем, (i) микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия, (ii) микрокристаллическую целлюлозу и маннит, (iii) кроскармеллозу натрия и маннит, и (iv) микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и маннит.

[174] Композиция, предоставленная на стадии (b), может также содержать дополнительный фармацевтический активный ингредиент (ингредиенты), отличный от эмпаглифлозина, например, гидрохлорид метформина или линаглиптин.

[175] Предпочтительно, стадия (c) включает в себя гранулирование в псевдооживленном слое в одном реакторе. Подходящие устройства для гранулирования в псевдооживленном слое известны специалистам в данной области техники и являются коммерчески доступными.

[176] Предпочтительно, на стадии (с) композицию гранулируют с раствором, полученным на стадии (а), имеющим температуру выше 35°C, предпочтительно, выше 40°C, еще более предпочтительно, выше 45°C. Предпочтительно, на стадии (с) композицию гранулируют с раствором, полученным на стадии (а), имеющим температуру не выше 70°C, предпочтительно, не выше 60°C. Предпочтительно, температура раствора находится в диапазоне от 50 до 60°C. Согласно конкретному варианту осуществления, когда растворитель, используемый на стадии а), представляет собой смесь этанола и воды, раствор имеет температуру в диапазоне от 10°C до 40°C, предпочтительно, в диапазоне от 20°C до 30°C. Температура композиции, предоставленной на стадии (b), гранулируемой на стадии (с), предпочтительно находится в диапазоне от 20 до 35°C. Температура гранул, полученных на стадии (с), подвергаемых сушке на необязательной стадии (d), находится в диапазоне от 35° до 45°C.

[177] Стадия (с) представляет собой процесс влажного гранулирования, при котором выпаривают по меньшей мере основную часть растворителя, используемого на стадии (а). Образующиеся гранулы состоят из ингредиентов, растворенных в растворе, полученном на стадии (а), и ингредиентов композиции, предоставленной на стадии (b). В ходе влажного гранулирования и выпаривания растворителя эмпаглифозин и по меньшей мере один полимер, содержащиеся в растворе, полученном на стадии (а), затвердевают, в результате чего *in-situ* образуется аморфный твердый раствор эмпаглифозина с по меньшей мере одним полимером. Внутри полученных гранул указанный аморфный твердый раствор присутствует в виде смеси с ингредиентами композиции, полученной на стадии (b), т.е. с первым вспомогательным веществом, вторым вспомогательным веществом, третьим вспомогательным веществом и т.д.

[178] Стадия (d) способа в соответствии с изобретением является необязательной. Если во время стадии (с) гранулирования растворитель был удален не полностью или не был удален до требуемой степени, влажные гранулы, полученные на стадии (с), могут быть впоследствии подвергнуты дополнительной сушке на стадии (d). Подходящие устройства для сушки гранул известны специалистам в данной области техники и являются коммерчески доступными, предпочтительно необязательную стадию d) сушки выполняют на том же оборудовании, что и стадию с) гранулирования. Предпочтительно, технологические стадии с) и d) выполняют в непрерывном режиме. Предпочтительно, содержание остаточного растворителя, используемого при приготовлении гранулята, в сухих гранулах составляет менее 3

мас.%, более предпочтительно, менее 2 мас.% и, еще более предпочтительно, менее 1,5 мас.%.

[179] Стадия (e) способа в соответствии с изобретением является необязательной. Поскольку на стадии (c) гранулирования обычно образуются гранулы разного размера, может быть желательным уменьшить размер частиц и сузить гранулометрический состав путем просеивания на стадии (e).

[180] Предпочтительно, гранулы, полученные на стадии (c), необязательной стадии (d) и/или необязательной стадии (e), имеют средний размер частиц (англ. CED, circular equivalent diameter – эквивалентный диаметр окружности) в диапазоне от 20 мкм до 1000 мкм, предпочтительно, от 50 мкм до 600 мкм и, наиболее предпочтительно, от 80 мкм до 350 мкм. Гранулометрический состав приведен в единицах объема и определен с помощью известных алгоритмов анализа изображений.

[181] Стадия (f) способа в соответствии с изобретением является необязательной. Когда свойства гранул, полученных на стадии (c), не позволяют подвергать гранулы прямому прессованию, например, для получения таблеток, а требуют использования дополнительных вспомогательных веществ, такие дополнительные вспомогательные вещества предпочтительно обеспечивают в виде внегранулярного материала на подстадии (i) стадии (f) способа в соответствии с изобретением.

[182] Внегранулярный материал содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, предпочтительно, по меньшей мере два вспомогательных вещества, независимо выбранных из группы, состоящей из четвертого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; смазывающих веществ; и веществ, способствующих скольжению, или их смесей, как описано выше применительно к фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением.

[183] Внегранулярный материал, полученный на подстадии (i) стадии (f), может также содержать дополнительный фармацевтический активный ингредиент (ингредиенты), отличный от эмпаглифлозина, например, гидрохлорид метформина или линаглиптин.

[184] На подстадии (ii) стадии (f) гранулы смешивают с внегранулярным материалом. Подходящие устройства для смешивания гранул с вспомогательными веществами известны специалистам в данной области техники и являются коммерчески доступными. Как правило, смешивание выполняют в условиях слабого

механического воздействия, чтобы обеспечить целостность гранул, т.е. чтобы гранулы не подвергались значительному измельчению в процессе смешивания.

[185] На стадии (g) способа в соответствии с изобретением гранулы или смесь гранул с внегранулярным материалом, соответственно, подвергают прессованию. Подходящие устройства для прессования известны специалистам в данной области техники и являются коммерчески доступными. В зависимости от размера получаемых прессованных изделий может быть выбран широкий ассортимент пуансонов.

[186] Типичные значения силы сжатия находятся в диапазоне от 1 кН до 100 кН, предпочтительно, в диапазоне от 1 до 50 кН.

[187] Стадия (h) способа в соответствии с изобретением является необязательной. Подходящие устройства для нанесения покрытий на прессованные изделия известны специалистам в данной области техники и являются коммерчески доступными. Предпочтительно, на стадии (h) покрытия наносят с использованием водного раствора пленкообразующих вспомогательных веществ, таких как Opadry. Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения, ядра прессованных изделий или таблеток, полученные на стадии (g), могут быть необязательно покрыты дисперсией для нанесения покрытия, содержащей дополнительный активный ингредиент и по меньшей мере одно дополнительное вспомогательное вещество, выбранное из связующих, разбавителей, веществ, препятствующих слипанию, диспергированные в растворителе, таком как очищенная вода или ее смеси с летучими органическими растворителями. Такие ядра таблеток с покрытием могут быть дополнительно покрыты пленкой с растворимой в воде пленочной оболочкой, содержащей растворимый в воде полимер и необязательные дополнительные вспомогательные вещества, выбранные из пластификаторов, веществ, препятствующих слипанию, и/или пигментов и красителей.

[188] Массовое содержание материала покрытия не ограничено особым образом. Как правило, масса материала покрытия предпочтительно находится в диапазоне от 1,0 до 5,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[189] Предпочтительно, второй фармацевтический активный ингредиент содержится в растворе, полученном на стадии (a), в композиции, предоставленной на стадии (b), и/или во внегранулярном материале, предоставленном на стадии (f).

[190] Другой аспект изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, получаемой способом в соответствии с изобретением, как описано выше.

[191] Еще один аспект изобретения относится к грануляту, получаемому способом в соответствии с изобретением, как описано выше, в частности, получаемому способом, включающим стадии (a), (b) и (c), необязательно (d) и/или необязательно (e), как описано выше.

[192] Как уже было описано выше, гранулы предпочтительно имеют средний размер частиц (CED – эквивалентный диаметр окружности) в диапазоне от 20 мкм до 1000 мкм, предпочтительно, от 50 мкм до 600 мкм и, наиболее предпочтительно, от 80 мкм до 350 мкм. Гранулометрический состав приведен в единицах объема и определен с помощью известных алгоритмов анализа изображений.

[193] Размер гранул может иметь особое значение, поскольку однородность содержимого, характер растворения и, соответственно, биодоступность зависят от гранулометрического состава.

[194] Другой аспект изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, как описана выше, для применения при лечении диабета, предпочтительно, 2 типа. Другой аспект изобретения относится к использованию эмпаглифлозина для изготовления фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением, как описана выше, для лечения диабета, предпочтительно, 2 типа. Еще один аспект изобретения относится к способу лечения диабета, предпочтительно, 2 типа, включающему в себя стадию, на которой субъекту, нуждающемуся в этом, вводят фармацевтическую лекарственную форму в соответствии с изобретением, как описана выше.

[195] Предпочтительно, фармацевтическую лекарственную форму для применения в соответствии с изобретением вводят перорально.

[196] Предпочтительно, фармацевтическую лекарственную форму для применения в соответствии с изобретением вводят один раз в сутки или два раза в сутки.

[197] Следующие примеры иллюстрируют изобретение и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения, определяемого прилагаемой формулой изобретения.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способы:

[198] Испытание стабильности: Фармацевтические композиции хранили во флаконах при температуре 40°C/75%RH (англ. RH, relative humidity – относительная влажность) в течение 1 месяца. Стабильность аморфной фазы контролировали при помощи порошковой рентгеновской дифрактограммы (англ. XPRD). Данные XPRD получали, чтобы определить, сохраняет ли образец исходную форму, что является показателем его стабильности в этих условиях, или же частично либо полностью превращается в кристаллический материал, что указывает на его нестабильность в этих условиях.

[199] Порошковые рентгеновские дифрактограммы: Измерения проводили с использованием рентгеновского дифрактометра (PANalytical X'Pert PRO MPD, Алмело, Нидерланды) с излучением Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) при 45 кВ и 40 мА и детектором X'Celerator.

[200] Гранулометрический состав гранул: Измерения проводили с использованием устройства Camsizer® XT (Retsch Technology GmbH, Германия), оснащенного сменным картриджем X-Jet и соответствующим программным обеспечением. В установке Camsizer® используется метод построения изображения в режиме реального времени, а не физическое просеивание частиц. Образцы диспергируют сжатым воздухом и пропускают через зазор, освещаемый двумя импульсными источниками света. Изображения диспергированных частиц (точнее, их проекций) регистрируют при помощи двух цифровых камер со скоростью съемки 60 изображений в секунду. Средний размер частиц при использовании в контексте настоящего документа представляет собой взвешенное среднее арифметическое значение, измеренное при помощи динамического анализа изображений, например, в соответствии с ISO 13322-2. Гранулометрический состав приведен в единицах объема и определен с помощью известных алгоритмов анализа изображений.

[201] Рамановские спектры (комбинационного рассеяния): Измерения проводили с использованием коммерческого отражающего конфокального рамановского микроскопа alpha500 AR (WITec) с лазерным источником Nd:YAG с длиной волны 532 нм, выходной мощностью 30 мВт. При анализе композиции использовали методику визуализации. Регистрировали сечения с общей площадью изображения 600 мкм × 600 мкм и выделяли соответствующий спектр комбинационного рассеяния, характерный для областей аморфного твердого раствора. Кроме того, регистрировали спектр комбинационного рассеяния аморфного твердого раствора, полученного выпариванием, и спектр комбинационного рассеяния порошкообразного образца кристаллического API (как показано на Фиг. 2).

[202] Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): Измерения проводили с использованием сканирующего калориметра DSC 1 Mettler Toledo. Образцы массой приблизительно 3 мг сканировали при скорости нагревания 1°С/мин, используя температурную модуляцию с амплитудой $\pm 0,4\text{K}$ и периодом 30 с в диапазоне от -20°С до 200°С. Использовали атмосферу азота (40 мл/мин), образцы сканировали в алюминиевых кюветах, закрытых крышкой с перфорацией.

[203] Профиль растворения: Испытание на растворение, проиллюстрированное Фиг. 4, проводили в 900 мл среды растворения (0,1 М соляная кислота). Испытание на растворение проводили в течение 15 минут при скорости вращения 100 об/мин. Испытание на растворение проводили при температуре среды растворения $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (в особенности, 37°С). Для испытания на растворение использовали устройство USP I (Basket).

[204] Испытания на растворение, проиллюстрированные Фиг. 5 и 6, выполняли в 900 мл среды растворения (50 мМ фосфатный буфер с величиной рН 6,8). Испытание на растворение проводили в течение 20 минут при скорости вращения 100 об/мин. Испытание на растворение проводили при температуре среды растворения $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (в частности, 37°С). Для испытания на растворение использовали устройство USP I (Basket).

Эталонный пример 1

Массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:2 – аморфный твердый раствор

[205] 500 мг эмпаглифлозина и 1 г повидона К30 суспендировали в 10 мл этанола. Смесь нагревали до температуры 72°С до полного растворения; полученный раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч при повышенной температуре. Затем раствор полностью упаривали на роторном вакуумном испарителе при температуре от 40 до 60°С и давлении менее 50 мбар. Продукт дополнительно сушили в вакуумном сушильном шкафу при температуре 40°С и давлении 40 мбар.

Пример 1

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой (массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:2)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] | сухое вещество [мас. %] |
|--------------------------|-----------------|---------------|-------------------------|
|--------------------------|-----------------|---------------|-------------------------|

| | | (5000 таблеток) | |
|--|----------------------------|--------------------|-------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 3,89 |
| Повидон | 20,00 | 100,00 | 7,78 |
| Этанол, безводный | q.s. (по необходимости) | 1600,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Кукурузный крахмал | 50,00 | 250,00 | 19,46 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 150,00 | 750,00 | 58,37 |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 | 25,00 | 1,95 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 12,50 | 62,50 | 4,86 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| Стеарат магния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 6,98 | 34,90 | 2,72 |
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[206] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения. Раствор API ("распыляемый раствор") распыляли на смесь кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы типа PH 101 и кроскармеллозы натрия ("внутригранулярный материал") распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой типа PH 102 и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния, ("внегранулярный материал"), и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и желтым оксидом железа ("пленочная оболочка") при помощи обычного способа нанесения покрытия.

[207] На Фиг. 1 показаны порошковые рентгеновские дифрактограммы Примера 1 (исходное состояние до хранения) и Примера 1 (по истечении 1 месяца хранения

при температуре 40°C/75% RH в блистерной упаковке из ПВХ/алюминия) в сравнении с порошковыми рентгеновскими дифрактограммами чистой микрокристаллической целлюлозы и чистого кристаллического эмпаглифлозина, как раскрыто в патентном документе EP 1 888 552 B1).

[208] На Фиг. 2 показан рамановский спектр аморфного твердого раствора эмпаглифлозина и PVP, полученный рамановским картированием поперечного сечения таблетки Примера 1, в сравнении с рамановским спектром чистого кристаллического эмпаглифлозина и в сравнении с рамановским спектром твердого раствора эмпаглифлозина и PVP, полученного в Эталонном примере 1.

[209] На Фиг. 3 показана кривая DSC Эталонного примера 1.

[210] На Фиг. 4 представлен профиль растворения эмпаглифлозина из таблетки в соответствии с Примером 1 в сравнении с референтным продуктом Jardiance®.

Пример 2

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой

(массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:2)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 3,83 |
| Повидон | 20,00 | 100,00 | 7,66 |
| Этанол, безводный | q.s. | 850,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 150,00 | 750,00 | 57,47 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 50,00 | 250,00 | 19,16 |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 | 25,00 | 1,92 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 12,50 | 62,50 | 4,79 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,25 | 6,25 | 0,48 |
| Стеарат магния | 5,25 | 26,25 | 2,01 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Орадры® | 6,98 | 34,90 | 2,67 |

| | | | |
|---------------------|------|--------|------|
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[211] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[212] Раствор API ("распыляемый раствор") распыляли на смесь маннита, микрокристаллической целлюлозы типа PH 101 и кроскармеллозы натрия ("внутригранулярный материал") распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой типа PH 102 и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния, ("внегранулярный материал"), и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и желтым оксидом железа ("пленочная оболочка") при помощи обычного способа нанесения покрытия.

Пример 3

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой (массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:4)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 3,83 |
| Повидон | 40,00 | 200,00 | 15,33 |
| Этанол, безводный | q.s. | 850,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 130,00 | 650,00 | 49,81 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 50,00 | 250,00 | 19,16 |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 | 25,00 | 1,92 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 12,50 | 62,50 | 4,79 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,25 | 6,25 | 0,48 |

| | | | |
|----------------------------|------|--------|------|
| Стеарат магния | 5,25 | 26,25 | 2,01 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 6,98 | 34,90 | 2,67 |
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[213] Для получения таблетки использовали способ, аналогичный раскрытому в Примере 2.

Пример 4

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой (массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:2)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 3,89 |
| Повидон | 20,00 | 100,00 | 7,78 |
| Очищенная вода | q.s. | 1600,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 150,00 | 750,00 | 58,37 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 50,00 | 250,00 | 19,46 |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 | 25,00 | 1,95 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 11,25 | 56,25 | 4,38 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| Стеарат магния | 2,50 | 12,50 | 0,97 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 6,98 | 34,90 | 2,72 |
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[214] Для получения таблетки использовали способ, аналогичный раскрытому в Примере 2, с той разницей, что вместо этанола использовали воду. Этот способ не приводит к образованию твердой аморфной дисперсии. Как видно из результатов

испытания стабильности, активный ингредиент остается в форме кристаллических частиц.

Пример 4.1

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой (массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:1)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 25,00 | 125,00 | 6,94 |
| Повидон | 25,00 | 125,00 | 6,94 |
| Этанол, безводный | q.s | 1680,00 | - |
| Очищенная вода | q.s | 720,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 64,40 | 322,00 | 17,89 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 193,10 | 965,50 | 53,64 |
| Кроскармеллоза натрия | 14,00 | 70,00 | 3,89 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 16,20 | 81,00 | 4,50 |
| Кроскармеллоза натрия | 7,00 | 35,00 | 1,95 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,80 | 9,00 | 0,50 |
| Стеарат магния | 3,50 | 17,50 | 0,97 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 9,975 | 49,90 | 2,77 |
| Оксид железа желтый | 0,025 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[215] Этанол нагревали до температуры 60°C. В смесь этанола и воды добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[216] Раствор API ("распыляемый раствор") распыляли на смесь маннита, микрокристаллической целлюлозы типа PH 101 и кроскармеллозы натрия ("внутригранулярный материал") распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для

получения однородных гранул. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой типа РН 102, кроскармеллозой натрия и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния, (“внегранулярный материал”), и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и желтым оксидом железа (“пленочная оболочка”) при помощи обычного способа нанесения покрытия. Этот способ приводит к образованию твердой аморфной дисперсии, что подтверждается результатами рамановской спектроскопии. При анализе методом рентгеновской порошковой дифрактометрии Пример 4.1. дополнительно характеризовался отсутствием дифракционных пиков, характерных для кристаллических форм эмпаглифлозина.

Пример 5

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой (массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:1)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 3,89 |
| Повидон | 10,00 | 50,00 | 3,89 |
| Этанол, безводный | q.s. | 1600,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 50,00 | 250,00 | 19,46 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 160,00 | 800,00 | 62,26 |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 | 25,00 | 1,95 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 12,50 | 62,50 | 4,86 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| Стеарат магния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 6,98 | 34,90 | 2,72 |
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[217] Для получения таблетки использовали способ, аналогичный раскрытому в Примере 2.

Пример 5.1

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой (массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:0,75)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 25,00 | 125,00 | 6,68 |
| Повидон | 18,00 | 90,00 | 4,81 |
| Этанол, безводный | q.s. | 2375,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 66,00 | 330,00 | 17,65 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 198,50 | 992,50 | 53,07 |
| Кроскармеллоза натрия | 7,00 | 35,00 | 1,87 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 16,20 | 81,00 | 4,33 |
| Кроскармеллоза натрия | 28,00 | 140,00 | 7,49 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,80 | 9,00 | 0,48 |
| Стеарат магния | 3,50 | 17,50 | 0,94 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 9,975 | 49,87 | 2,67 |
| Оксид железа желтый | 0,025 | 0,13 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[218] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[219] Раствор API ("распыляемый раствор") распыляли на смесь маннита, микрокристаллической целлюлозы типа PH 101 и кроскармеллозы натрия ("внутригранулярный материал") распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с микрокристаллической

целлюлозой типа PH 102, кроскармеллозой натрия и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния, (“внегранулярный материал”), и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и желтым оксидом железа (“пленочная оболочка”) при помощи обычного способа нанесения покрытия.

Пример 6

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой

(массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 2:1)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 3,89 |
| Повидон | 5,00 | 25,00 | 1,95 |
| Этанол, безводный | q.s. | 1600,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 50,00 | 250,00 | 19,46 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 165,00 | 825,00 | 64,20 |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 | 25,00 | 1,95 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 12,50 | 62,50 | 4,86 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| Стеарат магния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 6,98 | 34,90 | 2,72 |
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[220] Для получения таблетки использовали способ, аналогичный раскрытому в Примере 2.

Пример 7

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой

(массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 4:1)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 3,89 |
| Повидон | 2,50 | 12,50 | 0,97 |
| Этанол, безводный | q.s. | 1600,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 50,00 | 250,00 | 19,46 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 167,50 | 837,50 | 65,18 |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 | 25,00 | 1,95 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 12,50 | 62,50 | 4,86 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| Стеарат магния | 1,25 | 6,25 | 0,49 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opady® | 6,98 | 34,90 | 2,72 |
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[221] Для получения таблетки использовали способ, аналогичный раскрытому в Примере 2.

Пример 8

Таблетки, содержащие эмпаглифлозин, покрытые пленочной оболочкой (массовое соотношение эмпаглифлозин : PVP, 1:1)

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 4,09 |
| Повидон | 10,00 | 50,00 | 4,09 |
| Этанол, безводный | q.s. | 1600,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 50,00 | 250,00 | 20,45 |

| | | | |
|------------------------------------|--------|--------|-------|
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 151,20 | 756,00 | 61,84 |
| Кроскармеллоза натрия | 12,50 | 62,50 | 5,11 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,30 | 6,50 | 0,53 |
| Стеарат магния | 2,50 | 12,50 | 1,02 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 6,98 | 34,90 | 2,85 |
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 225,00 | - |

[222] Для получения таблетки использовали способ, аналогичный раскрытому в Примере 2.

Испытание стабильности

[223] В представленной ниже таблице раскрыты результаты для физической формы эмпаглифлозина в таблетке, полученной в соответствии с Примерами с 1 по 6, и результаты испытаний на физическую стабильность в условиях ускоренного старения (40°C, относительная влажность 75%) в закрытых флаконах в течение 1 месяца:

| Условия испытания стабильности | Пример 1 | Пример 2 | Пример 3 | Пример 4 | Пример 5 | Пример 6 |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Исходные | A | A | A | C | A | A |
| 1 месяц при температуре 40°C/75% RH, закрытый флакон | A | A | A | C | A | A |

A = аморфный; C = кристаллический

[224] Как видно из результатов испытания стабильности, композиции, полученные в соответствии с Примерами с 1 по 3 и с 5 по 6, были стабильны в течение 1 месяца при испытании стабильности в условиях ускоренного старения (1 месяц при нагревании при температуре 40°C, относительной влажности 75% в закрытом флаконе). Композиция, полученная в соответствии с Примером 4, где в качестве растворителя при гранулировании использовали воду, содержала кристаллический эмпаглифлозин. Этот пример показывает, что использование воды в качестве растворителя при гранулировании не приводит к получению аморфного твердого раствора эмпаглифлозина.

[225] В представленной ниже таблице раскрыты результаты для физической формы эмпаглифлозина в таблетке, полученной в соответствии с Примером 1, и результаты испытаний на физическую стабильность в условиях ускоренного старения (40°C, относительная влажность 75%) в блистерных упаковках из ПВХ/алюминия в течение 1 месяца:

| | |
|---|----------|
| Условия испытания стабильности | Пример 1 |
| Исходное состояние | Аморфный |
| 1 месяц при температуре 40°C/75%RH, блистерные упаковки из ПВХ/алюминия | Аморфный |

Примеры, относящиеся к композициям, содержащим комбинацию активных ингредиентов

Пример 9

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и метформин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (1000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 5,00 | 5,00 | 0,42 |
| Повидон | 94,50 | 94,50 | 7,88 |
| Этанол, безводный | q.s. | 830,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Гидрохлорид метформина | 1000,00 | 1000,00 | 83,33 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 65,00 | 65,00 | 5,42 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Коллоидный диоксид кремния | 6,00 | 6,00 | 0,50 |
| Стеарат магния | 9,50 | 9,50 | 0,79 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Опадры® | 17,50 | 17,50 | 1,46 |
| Оксид железа, красный | 2,50 | 2,50 | 0,21 |
| Очищенная вода | q.s. | 125,00 | - |

[226] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[227] Раствор API распыляли на смесь метформина и микрокристаллической целлюлозы типа PH 101 распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и красным оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

[228] На Фиг. 5 показан профиль растворения эмпаглифлозина из таблетки в соответствии с Примером 9 в сравнении с референтным продуктом Synjardy®.

[229] На Фиг. 6 показан профиль растворения метформина из таблетки в соответствии с Примером 9 в сравнении с референтным продуктом Synjardy®.

Пример 10

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и метформин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (1000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 5,00 | 5,00 | 0,42 |
| Повидон | 94,50 | 94,50 | 7,88 |
| Этанол, безводный | q.s. | 830,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Гидрохлорид метформина | 1000,00 | 1000,00 | 83,33 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 65,00 | 65,00 | 5,42 |
| Коллоидный диоксид кремния | 6,00 | 6,00 | 0,50 |
| Стеарат магния | 9,50 | 9,50 | 0,79 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 17,50 | 17,50 | 1,46 |

| | | | |
|-----------------------|------|--------|------|
| Оксид железа, красный | 2,50 | 2,50 | 0,21 |
| Очищенная вода | q.s. | 125,00 | - |

[230] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[231] Раствор API распыляли на метформин распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой типа РН 102 и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Орадру и красным оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

Пример 10.1

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и метформин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (1000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 5,00 | 5,00 | 0,38 |
| Повидон | 119,50 | 119,50 | 9,19 |
| Этанол, безводный | q.s. | 830,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Гидрохлорид метформина | 1000,00 | 1000,00 | 76,92 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 115,00 | 115,00 | 8,85 |
| Кроскармеллоза натрия | 25,00 | 25,00 | 1,92 |
| Коллоидный диоксид кремния | 6,00 | 6,00 | 0,46 |
| Стеарат магния | 9,50 | 9,50 | 0,73 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Орадру® | 17,50 | 17,50 | 1,35 |
| Оксид железа, красный | 2,50 | 2,50 | 0,19 |
| Очищенная вода | q.s. | 125,00 | - |

[232] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[233] Раствор API распыляли на метформин распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой типа PH 102, кроскармеллозой натрия и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и красным оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

[234] Этот способ приводит к образованию твердой аморфной дисперсии, что подтверждается результатами рамановской спектроскопии. При анализе методом рентгеновской порошковой дифрактометрии Пример 10.1 дополнительно характеризовался отсутствием дифракционных пиков, характерных для кристаллических форм эмпаглифлозина.

Пример 10.2

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и метформин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (1000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 5,00 | 5,00 | 0,38 |
| Повидон | 119,50 | 119,50 | 9,19 |
| Этанол, безводный | q.s. | 390,00 | - |
| Очищенная вода | q.s. | 390,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Гидрохлорид метформина | 1000,00 | 1000,00 | 76,92 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 115,00 | 115,00 | 8,85 |
| Кроскармеллоза натрия | 25,00 | 25,00 | 1,92 |
| Коллоидный диоксид кремния | 6,00 | 6,00 | 0,46 |

| | | | |
|----------------------------|-------|--------|------|
| Стеарат магния | 9,50 | 9,50 | 0,73 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 17,50 | 17,50 | 1,35 |
| Оксид железа, красный | 2,50 | 2,50 | 0,19 |
| Очищенная вода | q.s. | 125,00 | - |

[235] Этанол и воду смешивали при температуре $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[236] Раствор API распыляли на метформин распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 450 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой типа PH 102, кроскармеллозой натрия и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и красным оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

[237] Этот способ приводит к образованию твердой аморфной дисперсии, что подтверждается результатами рамановской спектроскопии. При анализе методом рентгеновской порошковой дифрактометрии Пример 10.2 дополнительно характеризовался отсутствием дифракционных пиков, характерных для кристаллических форм эмпаглифлозина.

Пример 11

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и линаглиптин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 | 50,00 | 5,26 |
| Повидон | 5,00 | 25,00 | 2,63 |
| этанол | q.s. | 1500,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Линаглиптин | 5,00 | 25,00 | 2,63 |

| | | | |
|--|-------|--------|-------|
| Маннит | 40,00 | 200,00 | 21,05 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 65,00 | 325,00 | 34,21 |
| Прежелатинизированные кукурузный крахмал | 18,00 | 90,00 | 9,47 |
| Кукурузный крахмал | 17,40 | 87,00 | 9,16 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 12,00 | 60,00 | 6,32 |
| Кроскармеллоза натрия | 3,60 | 18,00 | 1,89 |
| Тальк | 6,00 | 30,00 | 3,16 |
| Стеарат магния | 3,00 | 15,00 | 1,58 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 4,98 | 24,90 | 2,62 |
| Оксид железа желтый | 0,02 | 0,10 | 0,01 |
| Очищенная вода | q.s. | 145,00 | - |

[238] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[239] Раствор API распыляли на смесь линаглиптина, прежелатинизированного кукурузного крахмала, кукурузного крахмала и микрокристаллической целлюлозы типа PH 101 распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с микрокристаллической целлюлозой типа PH 102 и кроскармеллозой натрия с получением смеси, которую дополнительно смазывали тальком и стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и желтым оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

Пример 12

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и линаглиптин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|

| | | | |
|------------------------------------|--------|---------|-------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 25,00 | 125,00 | 6,85 |
| Линаглиптин | 5,00 | 25,00 | 1,37 |
| Повидон | 25,00 | 125,00 | 6,85 |
| Этанол | q.s. | 2500,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 64,40 | 322,00 | 17,64 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 193,10 | 965,50 | 52,90 |
| Кроскармеллоза натрия | 21,00 | 105,00 | 5,75 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 16,2 | 81,00 | 4,44 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,8 | 9,0 | 0,49 |
| Стеарат магния | 3,5 | 17,5 | 0,96 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 9,99 | 49,90 | 2,74 |
| Оксид железа, красный | 0,01 | 0,10 | 0,00 |
| Очищенная вода | q.s. | 325,00 | - |

[240] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и линаглиптин и перемешивали до полного растворения.

[241] Раствор API распыляли на смесь маннита, микрокристаллической целлюлозы типа PH 101 и кроскармеллозы натрия распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с маннитом и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и красным оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

[242] Этот способ приводит к образованию твердой аморфной дисперсии, что подтверждается результатами рамановской спектроскопии. При анализе методом рентгеновской порошковой дифрактометрии Пример 12 дополнительно характеризовался отсутствием дифракционных пиков, характерных для кристаллических форм эмпаглифлозина.

[243] В приведенной ниже таблице раскрыты результаты для физической формы эмпаглифлозина в таблетке, полученной в соответствии с Примером 12, и

результаты испытаний на физическую стабильность в условиях ускоренного старения (40°C, относительная влажность 75%) в блистерных упаковках из ПВХ/алюминия и алюминия/алюминия в течение 1 месяца:

| | |
|--|-----------|
| Условия испытания стабильности | Пример 12 |
| Исходное состояние | Аморфный |
| 1 месяц при температуре 40°C/75%RH, блистерные упаковки из ПВХ/алюминия | Аморфный |
| 1 месяц при температуре 40°C/75%RH, блистерные упаковки из алюминия/алюминия | Аморфный |

Пример 13

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и линаглиптин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 25,00 | 125,00 | 6,85 |
| Повидон | 25,00 | 125,00 | 6,85 |
| Этанол | q.s. | 2500,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Линаглиптин | 5,00 | 25,00 | 1,37 |
| Маннит | 64,40 | 322,00 | 17,64 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 193,10 | 965,50 | 52,90 |
| Кроскармеллоза натрия | 21,00 | 105,00 | 5,75 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 16,2 | 81,00 | 4,44 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,8 | 9,0 | 0,49 |
| Стеарат магния | 3,5 | 17,5 | 0,96 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 9,99 | 49,90 | 2,74 |
| Оксид железа, красный | 0,01 | 0,10 | 0,00 |
| Очищенная вода | q.s. | 325,00 | - |

[244] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[245] Раствор API распыляли на смесь линаглиптина, маннита, микрокристаллической целлюлозы типа РН 101 и кроскармеллозы натрия распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с маннитом и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и красным оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

Пример 14

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и линаглиптин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 25,00 | 125,00 | 6,85 |
| Повидон | 25,00 | 125,00 | 6,85 |
| Этанол | q.s. | 2500,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 64,40 | 322,00 | 17,64 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 193,10 | 965,50 | 52,90 |
| Кроскармеллоза натрия | 21,00 | 105,00 | 5,75 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Линаглиптин | 5,00 | 25,00 | 1,37 |
| Маннит | 16,2 | 81,00 | 4,44 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,8 | 9,0 | 0,49 |
| Стеарат магния | 3,5 | 17,5 | 0,96 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |
| Opadry® | 9,99 | 49,90 | 2,74 |
| Оксид железа, красный | 0,01 | 0,10 | 0,00 |
| Очищенная вода | q.s. | 325,00 | - |

[246] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли повидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[247] Раствор API распыляли на смесь маннита, микрокристаллической целлюлозы типа РН 101 и кроскармеллозы натрия распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с линаглиптином, маннитом и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и красным оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

Пример 15

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие эмпаглифлозин и линаглиптин

| Наименование компонентов | на единицу [мг] | на партию [г] (5000 таблеток) | сухое вещество [мас. %] |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------|
| <u>Распыляемый раствор:</u> | | | |
| Эмпаглифлозин | 25,00 | 125,00 | 6,85 |
| Коповидон | 25,00 | 125,00 | 6,85 |
| Этанол | q.s. | 2500,00 | - |
| <u>Внутригранулярный материал:</u> | | | |
| Линаглиптин | 5,00 | 25,00 | 1,37 |
| Маннит | 64,40 | 322,00 | 17,64 |
| Микрокристаллическая целлюлоза 101 | 193,10 | 965,50 | 52,90 |
| Кросповидон | 21,00 | 105,00 | 5,75 |
| <u>Внегранулярный материал:</u> | | | |
| Маннит | 16,2 | 81,00 | 4,44 |
| Коллоидный диоксид кремния | 1,8 | 9,0 | 0,49 |
| Стеарат магния | 3,5 | 17,5 | 0,96 |
| <u>Пленочная оболочка:</u> | | | |

| | | | |
|-----------------------|------|--------|------|
| Opadry® | 9,99 | 49,90 | 2,74 |
| Оксид железа, красный | 0,01 | 0,10 | 0,00 |
| Очищенная вода | q.s. | 325,00 | - |

[248] Этанол нагревали до температуры 60°C. В этанол добавляли коповидон и перемешивали до получения раствора. В полученный раствор добавляли эмпаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

[249] Раствор API распыляли на смесь линаглиптина, маннита, микрокристаллической целлюлозы типа PH 101 и красповидона распылением сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш для получения однородных гранул. Гранулы смешивали с маннитом и коллоидным диоксидом кремния с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния и получали прессовочную смесь, которую прессовали с получением таблеток. Таблетки покрывали Opadry и красным оксидом железа при помощи обычного способа нанесения покрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая лекарственная форма, содержащая аморфный твердый раствор эмпаглифлозина с по меньшей мере одним полимером.

2. Лекарственная форма по п. 1, где общее массовое содержание аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, составляет по меньшей мере 2,5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

3. Лекарственная форма по п. 1 или 2, где общее массовое содержание аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, составляет самое большее 30 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

4. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где общее массовое содержание аморфного твердого раствора с по меньшей мере одним полимером, содержащего эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер, находится в диапазоне от 2,5 до 30 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

5. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 10:1 до 1:25, предпочтительно, от 5:1 до 1:20.

6. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где массовое содержание эмпаглифлозина составляет по меньшей мере 0,1 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

7. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где массовое содержание эмпаглифлозина составляет самое большее 15 мас.%, предпочтительно, самое большее 7,5 мас.%, более предпочтительно, менее 5,0 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

8. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где массовое содержание эмпаглифлозина находится в диапазоне от 0,1 до 15 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

9. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где массовое содержание по меньшей мере одного полимера составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 0,5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

10. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где массовое содержание по меньшей мере одного полимера составляет самое большее 20

мас.%, предпочтительно, самое большее 16 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

11. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 0,1 до 20 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

12. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере один полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, сополимера винилпирролидона–винилацетата, простого эфира целлюлозы, декстрина, арабийской камеди, пуллулана, поли(мет)акрилата и их смесей.

13. Лекарственная форма по п. 12, где по меньшей мере один полимер представляет собой простой эфир целлюлозы, выбранный из группы, состоящей из гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлозы и их смеси.

14. Лекарственная форма по п. 12, где по меньшей мере один полимер представляет собой поливинилпирролидон.

15. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, включающая в себя гранулы, содержащие аморфный твердый раствор.

16. Лекарственная форма по п. 15, где общее массовое содержание гранул составляет по меньшей мере 80 мас.%, предпочтительно более 90 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

17. Лекарственная форма по п. 15 или 16, где общее массовое содержание гранул составляет самое большее 99 мас.%, предпочтительно, самое большее 95 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

18. Лекарственная форма по любому из п.п. 15 – 17, где общее массовое содержание внегранулярного материала находится в диапазоне от 80 до 95 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

19. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая первое вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, связующих и разрыхлителей.

20. Лекарственная форма по п. 19, где первое вспомогательное вещество выбрано из крахмала, прежелатинизированного крахмала, порошковой целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, сахароспиртов, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей; предпочтительно, представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

21. Лекарственная форма по п. 19 или 20, где первое вспомогательное вещество содержится в гранулах.

22. Лекарственная форма по любому из п.п. 19 – 21, где массовое содержание первого вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 15 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

23. Лекарственная форма по любому из п.п. 19 – 22, где массовое содержание первого вспомогательного вещества составляет самое большее 70 мас.%, предпочтительно, самое большее 66 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

24. Лекарственная форма по любому из п.п. 19 – 23, где массовое содержание первого вспомогательного вещества находится в диапазоне от 5,0 до 70 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

25. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая второе вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, связующих и разрыхлителей.

26. Лекарственная форма по п. 25, где второе вспомогательное вещество выбрано из крахмала, прежелатинизированного крахмала, порошковой целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, сахароспиртов, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей; предпочтительно, из кроскармеллозы и ее физиологически приемлемых солей; более предпочтительно, представляет собой кроскармеллозу натрия.

27. Лекарственная форма по п. 25 или 26, где второе вспомогательное вещество содержится в гранулах.

28. Лекарственная форма по любому из п.п. 25 – 27, где массовое содержание второго вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 1,5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

29. Лекарственная форма по любому из п.п. 25 – 28, где массовое содержание второго вспомогательного вещества составляет самое большее 7,5 мас.%, предпочтительно, самое большее 5,5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

30. Лекарственная форма по любому из п.п. 25 – 29, где массовое содержание второго вспомогательного вещества находится в диапазоне от 1,0 до 7,5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

31. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая третье вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, связующих и разрыхлителей.

32. Лекарственная форма по п. 31, где третье вспомогательное вещество выбрано из крахмала, прежелатинизированного крахмала, порошковой целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, сахароспиртов, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей; предпочтительно, из крахмала, прежелатинизированного крахмала и маннита.

33. Лекарственная форма по п. 31 или 32, где третье вспомогательное вещество содержится в гранулах.

34. Лекарственная форма по любому из п.п. 31 – 33, где массовое содержание третьего вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 7,5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

35. Лекарственная форма по любому из п.п. 31 – 34, где массовое содержание третьего вспомогательного вещества составляет самое большее 65 мас.%, предпочтительно, самое большее 60 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

36. Лекарственная форма по любому из п.п. 31 – 35, где массовое содержание третьего вспомогательного вещества находится в диапазоне от 5,0 до 65 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

37. Лекарственная форма по любому из п.п. 15 – 36, содержащая внегранулярный материал.

38. Лекарственная форма по п. 37, где общее массовое содержание внегранулярного материала составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 1,0 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

39. Лекарственная форма по п. 37 или 38, где общее массовое содержание внегранулярного материала составляет самое большее 15 мас.%, предпочтительно, самое большее 12 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

40. Лекарственная форма по любому из п.п. 37 – 39, где общее массовое содержание внегранулярного материала находится в диапазоне от 0,1 до 15 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

41. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая четвертое вспомогательное вещество, выбранное из разбавителей, связующих и разрыхлителей.

42. Лекарственная форма по п. 41, где четвертое вспомогательное вещество выбрано из крахмала, прежелатинизированного крахмала, порошковой целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, сахароспиртов, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей; предпочтительно, представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

43. Лекарственная форма по п. 41 или 42, где четвертое вспомогательное вещество содержится во внегранулярном материале.

44. Лекарственная форма по любому из п.п. 41 – 43, где массовое содержание четвертого вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 2,5 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 4,0 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

45. Лекарственная форма по любому из п.п. 41 – 44, где массовое содержание четвертого вспомогательного вещества составляет самое большее 10 мас.%, предпочтительно, самое большее 7,5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

46. Лекарственная форма по любому из п.п. 41 – 45, где массовое содержание четвертого вспомогательного вещества находится в диапазоне от 2,5 до 10 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

47. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая смазывающее вещество.

48. Лекарственная форма по п. 47, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из жирных кислот, сложных эфиров жирных кислот, солей металлов жирных кислот, гидрированного растительного масла, гидрированного касторового масла, восков, борной кислоты, стеарилфумарата натрия, макрогола, сложных эфиров сахаров и их смесей; предпочтительно, представляет собой стеарат магния.

49. Лекарственная форма по п. 47 или 48, где смазывающее вещество содержится во внегранулярном материале.

50. Лекарственная форма по любому из п.п. 47 – 49, где массовое содержание смазывающего вещества составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 0,4 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

51. Лекарственная форма по любому из п.п. 47 – 50, где массовое содержание смазывающего вещества составляет самое большее 5,0 мас.%, предпочтительно, самое большее 3,0 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

52. Лекарственная форма по любому из п.п. 47 – 51, где массовое содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

53. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая вещество, способствующее скольжению.

54. Лекарственная форма по п. 53, где вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька, трисиликата магния и их смесей; предпочтительно, из коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей; предпочтительно, из коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей.

55. Лекарственная форма по п. 53 или 54, где вещество, способствующее скольжению, содержится во внегранулярном материале.

56. Лекарственная форма по любому из п.п. 53 – 55, где массовое содержание вещества, способствующего скольжению, составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно, по меньшей мере 0,4 относительно общей массы лекарственной формы.

57. Лекарственная форма по любому из п.п. 53 – 56, где массовое содержание вещества, способствующего скольжению, составляет самое большее 5,0 мас.%, предпочтительно, самое большее 3,5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

58. Лекарственная форма по любому из п.п. 53 – 57, где массовое содержание вещества, способствующего скольжению, находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

59. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где эмпаглифлозин является единственным активным фармацевтическим ингредиентом, содержащимся в лекарственной форме.

60. Лекарственная форма по п. 59, где относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 4:1 до 1:4, предпочтительно, от 2:1 до 1:2.

61. Лекарственная форма по п. 59 или 60, где массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 1,0 до 10 мас.%, предпочтительно, от 4,0 до 7,0 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

62. Лекарственная форма по любому из п.п. 59 – 61, где общее массовое содержание эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 7,0 до 18 мас.%, предпочтительно, от 10 до 15 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

63. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая дополнительный активный фармацевтический ингредиент, предпочтительно, сахароснижающий активный фармацевтический ингредиент.

64. Лекарственная форма по п. 63, где дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из

i. ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4); предпочтительно, выбран из группы, состоящей из ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, анаглиптина, тенелиглиптина, алоглиптина, трелаглиптина, гемиглиптина, дутоглиптина и их физиологически приемлемых солей; предпочтительно, из ситаглиптина и его физиологически приемлемых солей;

ii. бигуанидов; предпочтительно, из метформина и его физиологически приемлемых солей;

iii. сульфонилмочевин; предпочтительно, выбран из группы, состоящей из глибурида, глипизида, гликлазида, глибенкламида, глимепирида, толазамида, толбутамида и их физиологически приемлемых солей; и

iv. ингибиторов альфа-глюкозидазы; предпочтительно, выбран из группы, состоящей из акарбозы, воглибозы, миглитола и их физиологически приемлемых солей.

65. Лекарственная форма по п. 63 или 64, где дополнительный активный фармацевтический ингредиент содержится в гранулах.

66. Лекарственная форма по любому из п.п. 63 – 65, содержащая эмпаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента – метформин или его физиологически приемлемую соль.

67. Лекарственная форма по п. 66, где относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 1:6 до 1:19.

68. Лекарственная форма по п. 66 или 67, где массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 3,0 до 12,0 мас.%, предпочтительно, от 6,0 до 9,0 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

69. Лекарственная форма по любому из п.п. 66 – 68, где общее массовое содержание эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 4,0 до 13 мас.%, предпочтительно, от 7,0 до 10 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

70. Лекарственная форма по любому из п.п. 63 – 69, содержащая эмпаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента – линаглиптин или его физиологически приемлемую соль.

71. Лекарственная форма по п. 70, где относительное массовое соотношение эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 5:1 до 1:1,5.

72. Лекарственная форма по п. 70 или 71, где массовое содержание по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 3,0 до 9,0 мас.%, предпочтительно, от 6,0 до 12 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

73. Лекарственная форма по любому из п.п. 70 – 72, где общее массовое содержание эмпаглифлозина и по меньшей мере одного полимера находится в диапазоне от 5,0 до 28 мас.%, предпочтительно, от 8,0 до 25 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

74. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, представляющая собой таблетку.

75. Лекарственная форма по п. 74, представляющая собой таблетку с покрытием.

76. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, не содержащая остаточных количеств растворителей 2 класса в соответствии с ICH Q3C.

77. Способ получения твердой фармацевтической лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов, включающий стадии, на которых

(a) растворяют эмпаглифлозин и по меньшей мере один полимер в растворителе с получением посредством этого раствора;

(b) предоставляют композицию, содержащую по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из первого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; второго вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; и третьего вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей;

(c) гранулируют композицию, предоставленную на стадии (b), вместе с раствором, полученным на стадии (a), с получением посредством этого гранул, содержащих аморфный твердый раствор эмпаглифлозина в по меньшей мере одном полимере;

(d) необязательно сушат гранулы;

(e) необязательно просеивают гранулы;

(f) необязательно (i) предоставляют внегранулярный материал, содержащий по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из

четвертого вспомогательного вещества, выбранного из разбавителей, связующих и разрыхлителей; смазывающего вещества; и вещества, способствующего скольжению; и (ii) смешивают гранулы с внегранулярным материалом с получением посредством этого смеси;

(g) прессуют гранулы или смесь с получением лекарственной формы; и

(h) необязательно наносят покрытие на лекарственную форму.

78. Способ по п. 77, где на стадии (a) растворитель содержит или по существу состоит из этанола, н-пропанола, 2-пропанола, бутанола, ацетона, метилэтилкетона, трет-бутилметилкетона, воды или их смеси; предпочтительно, содержит или по существу состоит из этанола, воды или их смеси.

79. Способ по п. 77 или 78, где стадия (c) включает в себя гранулирование в псевдооживленном слое в одном реакторе.

80. Способ по п. 79, где второй фармацевтический активный ингредиент содержится в растворе, полученном на стадии (a), в композиции, предоставленной на стадии (b), и/или во внегранулярном материале, предоставленном на стадии (f).

81. Фармацевтическая лекарственная форма, получаемая способом по любому из п.п. 77 – 80.

82. Лекарственная форма по любому из п.п. 1 – 76 и 81 для применения при лечении диабета.

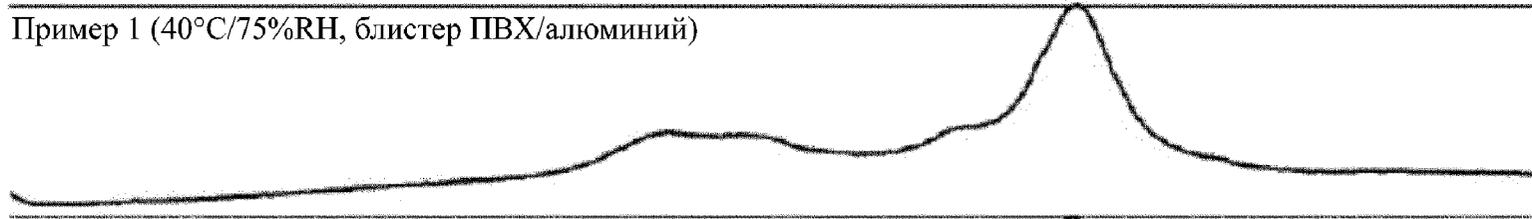
83. Лекарственная форма для применения по п. 82, где лекарственную форму вводят перорально.

84. Лекарственная форма для применения по п. 82 или 32, где лекарственную форму вводят один раз в сутки или два раза в сутки.

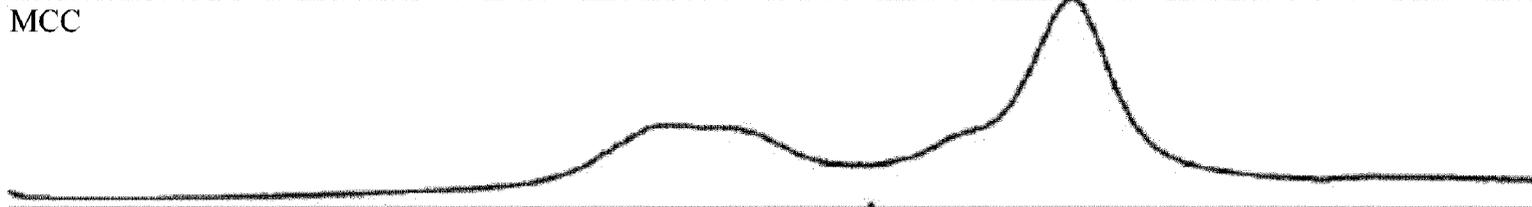
Пример 1 (Исходное состояние)



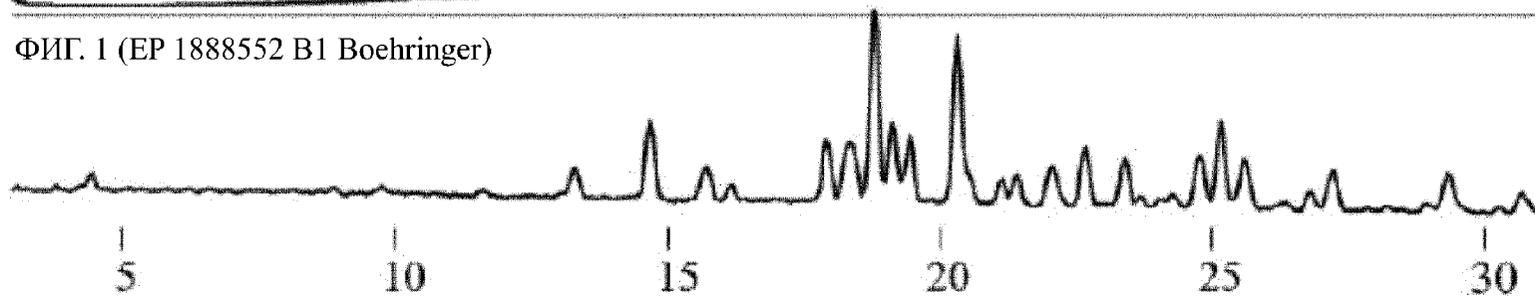
Пример 1 (40°C/75%RH, блистер ПВХ/алюминий)



МСС

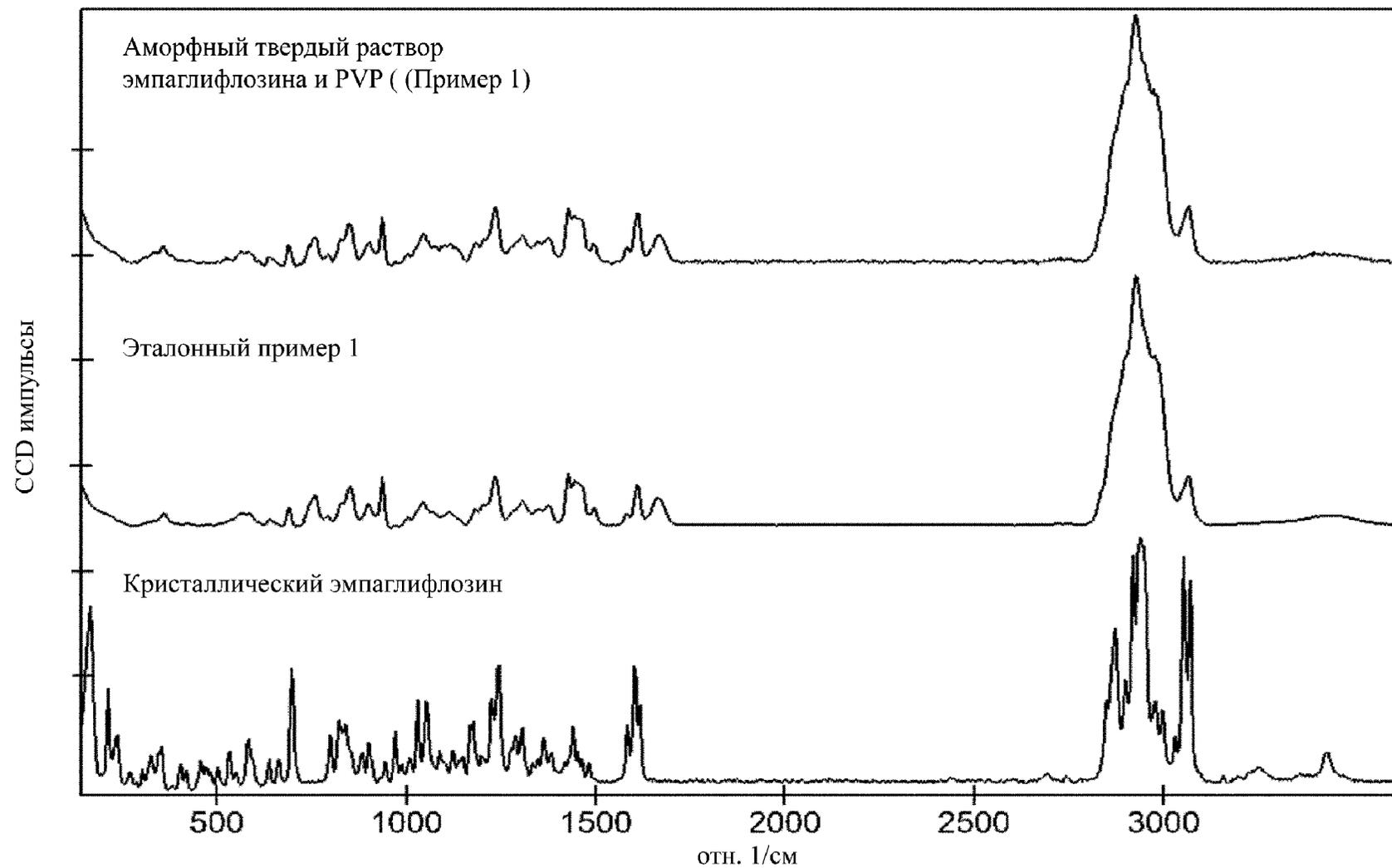


ФИГ. 1 (EP 1888552 B1 Boehringer)

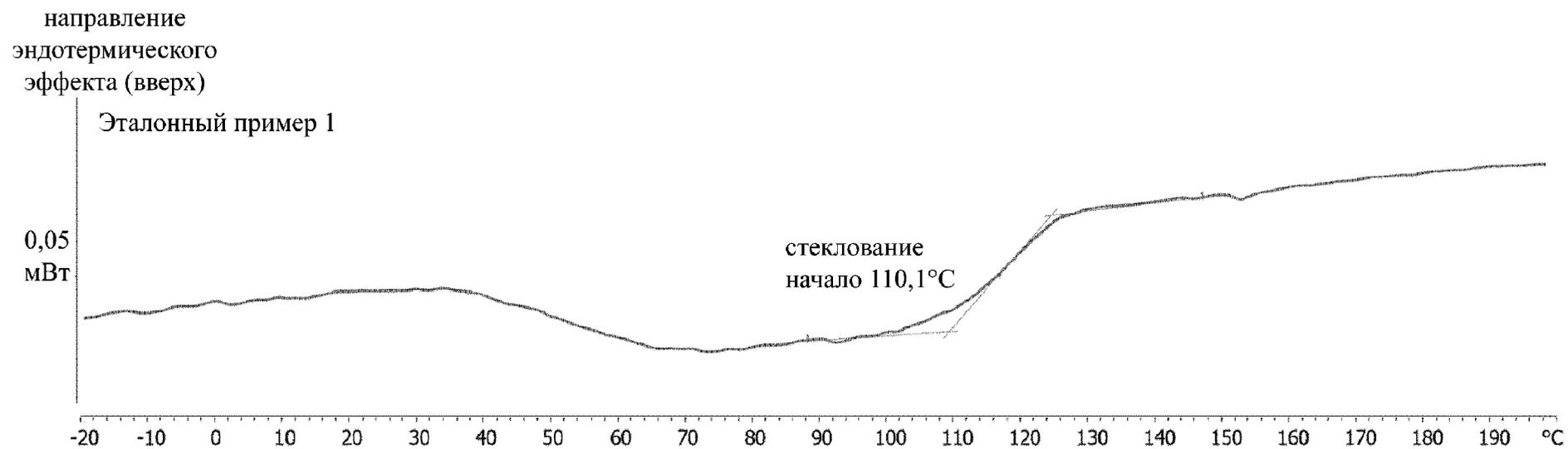


Положение [$^{\circ}$ 2тета] (медь (Cu))

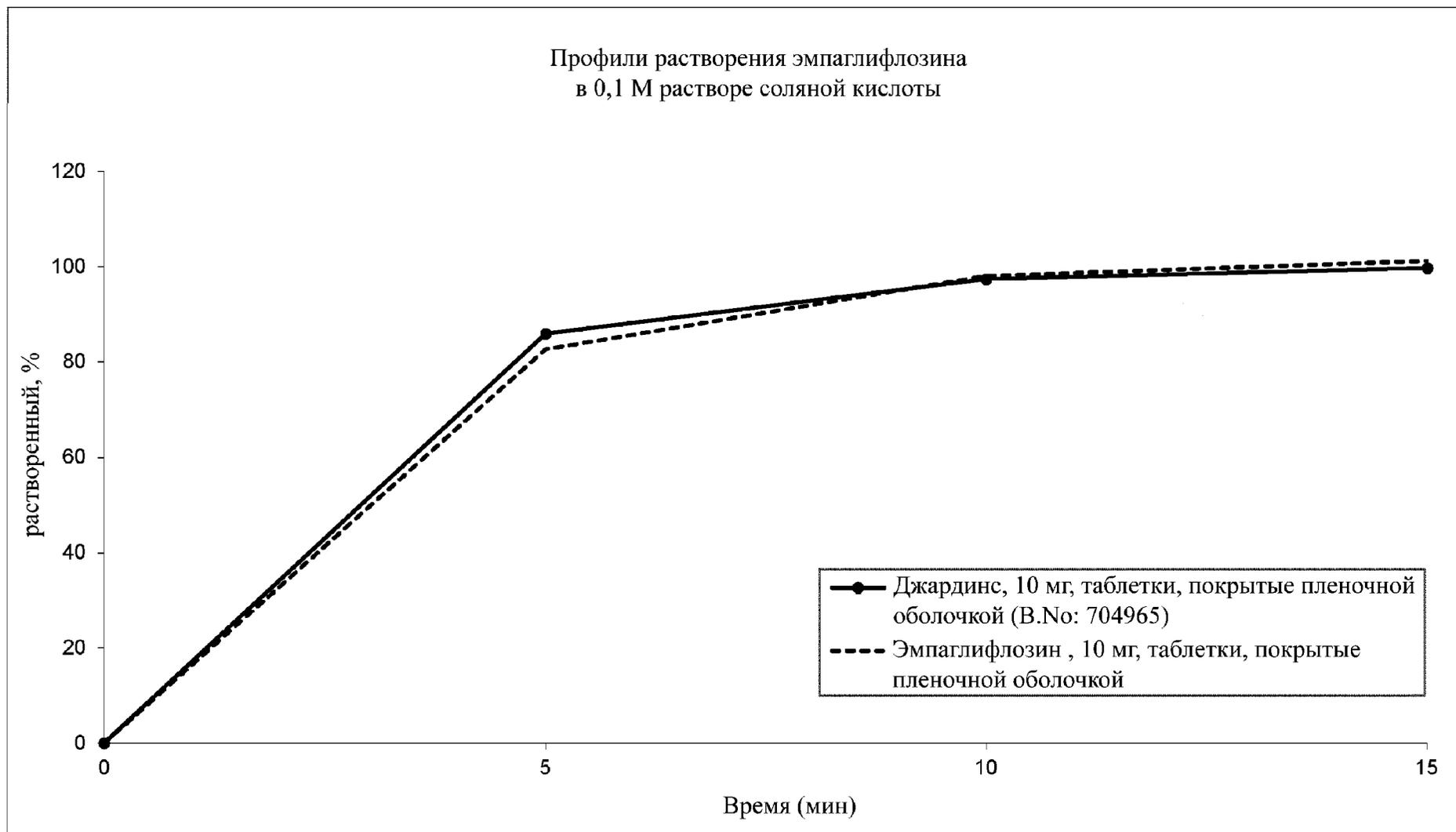
ФИГ. 1



ФИГ. 2



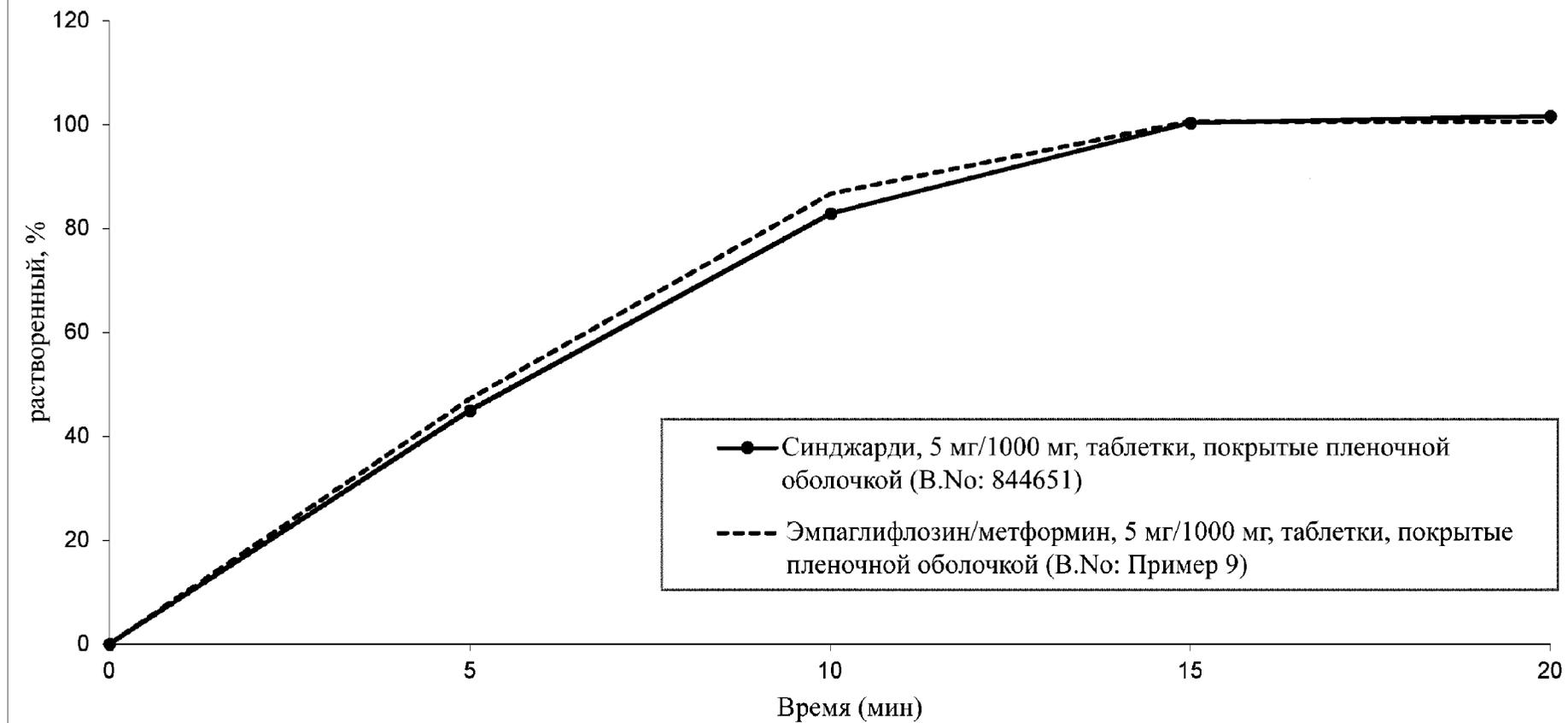
ФИГ. 3



4

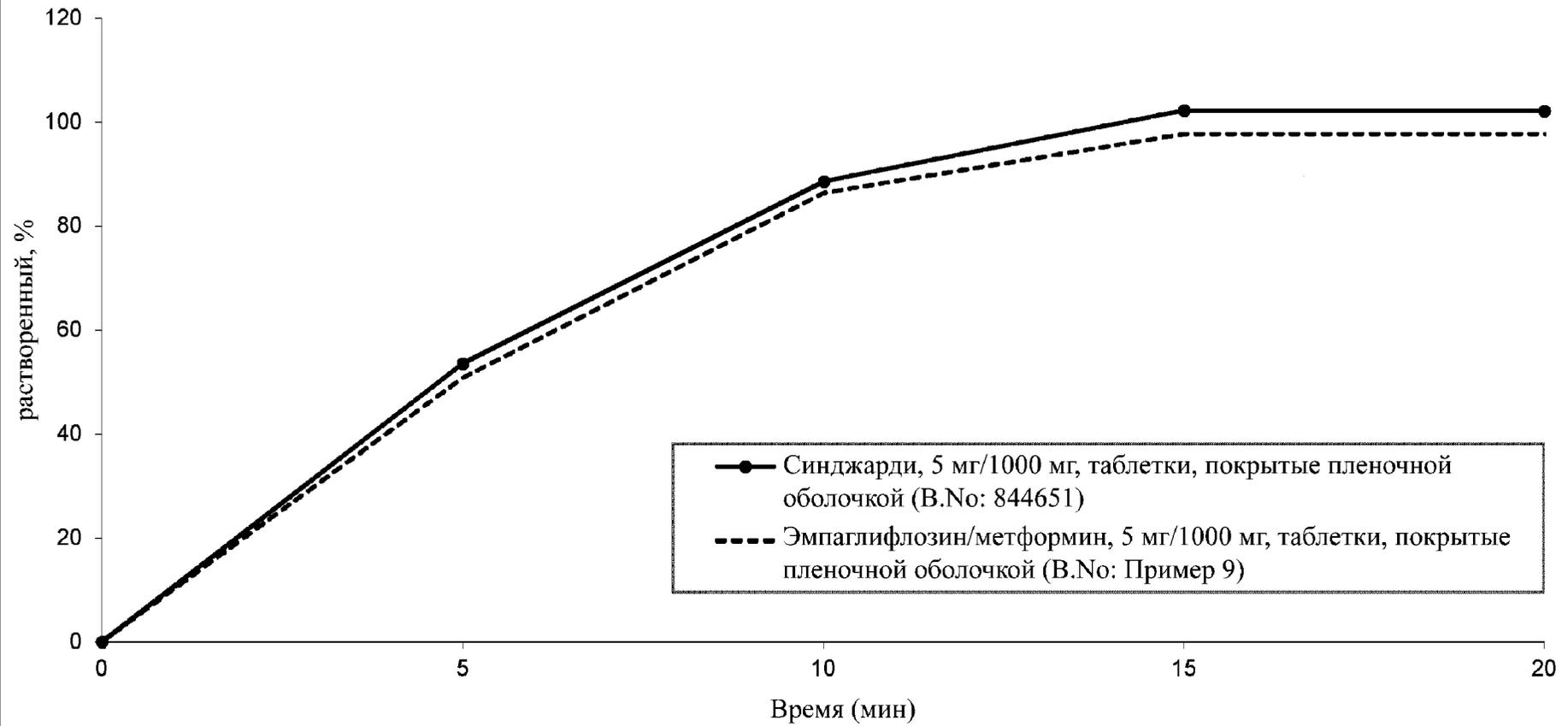
ФИГ. 4

Профили растворения эмпаглифлозина из таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих эмпаглифлозин/метформин, в фосфатном буферном растворе, рН 6,8



ФИГ. 5

Профили растворения метформина из таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих эмпаглифлозин/метформин, в фосфатном буферном растворе, рН 6,8



ФИГ. 6