

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292296 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.18

(22) Дата подачи заявки
2021.02.09

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЛИНАГЛИПТИН И
МЕТФОРМИН

(31) EP20460012

(32) 2020.02.13

(33) EP

(86) PCT/EP2021/053072

(87) WO 2021/160608 2021.08.19

(71) Заявитель:
ЗАКЛАДЫ ФАРМАЦЕУТИЧНЕ
ПОЛЬФАРМА С.А. (PL)

(72) Изобретатель:

Крусиньский Томаш, Пшерада
Шимон, Храковски Юлия, Скочень
Пшемислав (PL)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активных ингредиентов комбинацию линаглиптина и метформина.

A1

202292296

202292296

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЛИНАГЛИПТИН И МЕТФОРМИН

5

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных ингредиентов комбинацию линаглиптина и метформина.

10

Уровень техники

Из числа существующих фармакологических возможностей лечения сахарного диабета типа 2 эффективным является совместное применение двух противодиабетических средств. В частности, совместное применение линаглиптина и метформина является общепринятым терапевтическим

15

подходом, который является эффективным и хорошо переносимым (Naak T, *Initial combination with linagliptin and metformin in newly diagnosed type 2 diabetes and severe hyperglycemia*, Adv. Ther., 2012, 29 (12), 1005-15).

20

Линаглиптин является селективным, перорально вводимым ингибитором дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) на основе ксантина, который применяют для лечения диабета типа 2. Ингибиторы DPP-4 представляют собой противодиабетические средства, которые уменьшают концентрацию глюкозы в крови путем увеличения небольшого периода полураспада гормонов-инкретинов GLP-1 и GIP (глюкагоноподобный пептид 1, зависимый от глюкозы инсулиноотропный полипептид).

25

Метформин относится к классу лекарственных средств, называемых бигуанидами, и его также применяют для лечения диабета типа 2.

30

Подходящим путем совместного введения линаглиптина и метформина является использование комбинации фиксированных доз, содержащей оба лекарственных средства (Koliaki *et al.*, *Linagliptin/metformin fixed-dosed combination treatment: a dual attack to type 2 diabetes pathophysiology*, Adv. Ther., 2012, 29 (12), 993-1004).

Лекарственный продукт джентадуэто® представляет собой комбинацию фиксированных доз, содержащую линаглиптин и метформингидрохлорид, и она имеется в продаже в виде содержащей дозы, равные 2,5 мг/500 мг, 2,5 мг/850 мг

и 2,5 мг/1000 мг. Джентадуэто® представляет собой таблетку с пленочным покрытием, которая содержит в ядре таблетки в качестве инертных наполнителей аргинин, коповидон, стеарат магния, кукурузный крахмал и безводный коллоидный диоксид кремния. Пленочное покрытие содержит гипромеллозу, диоксид титана, тальк, красный оксид железа и пропиленгликоль.

В заявке на международный патент WO 2009/121945-A2 раскрыты комбинации фиксированных доз, содержащие ингибитор DPP-4 и лекарственный компонент, например, метформин. Раскрыто, что получение фармацевтических композиций, содержащих такую комбинацию, может вызвать затруднения вследствие взаимодействий между ингибитором DPP-4 и лекарственным компонентом и/или инертными наполнителями, и что такие затруднения можно преодолеть путем включения в композицию стабилизирующего агента, который может являться нуклеофильным и/или основным агентом. Предпочтительным стабилизирующим агентом является L-аргинин. В примерах описано несколько фармацевтических композиций, содержащих линаглиптин (BI-1356) и метформингидрохлорид, находящихся в виде однослойных таблеток, двухслойных таблеток или препаратов типа таблетка в таблетке (таблетка bull's eye).

Так, например, раскрыто изготовление однослойных таблеток, содержащих дозу, равную 2,5/500 мг, 2,5/850 мг и 2,5/1000 мг, содержащих в ядре линаглиптин, метформингидрохлорид, L-аргинин, наполнитель (кукурузный крахмал), связующее (коповидон), агент, придающий скользкость, (безводный коллоидный диоксид кремния) и смазывающее вещество (стеарат магния), и включающих пленочное покрытие, содержащее гипромеллозу, пропиленгликоль, тальк, диоксид титана, желтый оксид железа и красный оксид железа. Таблетки изготавливают путем обычного проводимого в псевдооживленном слое гранулирования всех ингредиентов ядра, за исключением агента, придающего скользкость, и смазывающего вещества, которые добавляют в качестве внегранулярных компонентов, и последующего обычного прессования и нанесения пленочного покрытия. Изготовление двухслойных таблеток и препаратов типа таблетка в таблетке включает получение отдельных содержащих линаглиптин гранул (включающих аргинин в качестве стабилизирующего агента) и содержащих метформин гранул.

В заявке на международный патент WO 2014/080383-A1 также раскрыты препараты, представляющие собой комбинации фиксированных доз, содержащие ингибитор DPP-4 и дополнительное противодиабетическое средство, предпочтительно комбинацию линаглиптина и метформина. Препараты
5 находятся в виде однослойных, двухслойных или трехслойных таблеток и содержат в качестве стабилизатора подщелачивающий агент, который не является основной аминокислотой. Описано несколько подходящих подщелачивающих агентов и указано, что предпочтительным является меглумин.

10 В WO2014/080383-A1 раскрыто несколько примеров. Так, например в примерах 1 и 4 раскрыты однослойные таблетки, изготовленные из гранул одного типа, содержащих метформин, линаглиптин вместе с подщелачивающим агентом, которые затем смешивают с внегранулярными ингредиентами (агентом, придающим скользкость, необязательно разрыхлителем и смазывающем
15 веществом) и прессуют. Другая возможность изготовления однослойных таблеток раскрыта в примере 6, в котором получают гранулы двух разных типов, гранулы одного типа содержат линаглиптин и гранулы другого типа содержат метформин, и подщелачивающий агент (меглумин) добавляют в качестве внегранулярного компонента. В примере 2 раскрыты двухслойные таблетки, где
20 каждый слой изготовлен из гранул разных типов; содержащий линаглиптин слой включает гранулы, содержащие линаглиптин и подщелачивающий агент, тогда как содержащий метформин слой включает содержащие метформин гранулы, которые не содержат подщелачивающий агент. Аналогичным образом, в примере 3 раскрыты трехслойные таблетки, содержащие дополнительный
25 промежуточный слой, включающий смесь разбавителей, разрыхлитель и смазывающее вещество.

В заявке на патент Китая CN 104840960-A раскрыты фармацевтические композиции, содержащие линаглиптин и метформингидрохлорид, дополнительно содержащие меглумин в качестве стабилизатора. Раскрытые
30 композиции получают путем объединения гранул первого типа, содержащих линаглиптин, меглумин, использующийся в качестве стабилизатора, и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, и гранул второго типа, содержащих метформингидрохлорид и фармацевтически приемлемый инертный

наполнитель. Гранулы обоих типов смешивают, необязательно с добавлением внегранулярного агента, придающего скользкость, и/или смазывающего вещества, прессуют в таблетку и необязательно наносят пленочное покрытие.

Несмотря на существующие в данной области техники в настоящее время решения, все еще необходимо разработать другие препараты, содержащие комбинацию линаглиптина и метформина, которые остаются стабильными с течением времени, т. е. в основном не содержат продукты разложения, и которые поэтому являются подходящими для комбинированного лечения сахарного диабета типа 2.

Объект настоящего изобретения

Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, содержащая линаглиптин и метформин.

Другим объектом настоящего изобретения является способ изготовления такой фармацевтической дозированной формой.

Другим объектом настоящего изобретения является объединенная фармацевтическая дозированная форма, предназначенная для применения для лечения сахарного диабета типа 2.

Подробное описание изобретения

Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, содержащая линаглиптин и метформин, отличающаяся тем, что она включает:

а) гранулы первого типа, содержащие линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый

инертный наполнитель; и

б) гранулы второго типа, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль и меглумин.

Авторы настоящего изобретения разработали фармацевтическую композицию, содержащую линаглиптин и метформин, и содержащую меглумин в качестве стабилизирующего агента, изготовленную из отдельных гранул, содержащих каждый активный ингредиент, и где меглумин включен в содержащие метформин гранулы. Согласно изобретению неожиданно

обнаружено, что препарат обладает исключительной стабильностью несмотря на то, что меглумин объединяют с метформином, а не с линаглиптином.

В настоящем описании, а также в формуле изобретения формы в единственном числе также включают формы во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Кроме того, числовые значения, перед которыми указан термин "примерно", включают точное указанное значение, а также указанное значение с определенным отклонением от такого значения, а именно, с отклонением, составляющим $\pm 5\%$. Диапазоны числовых значений, определенные нижним и верхним предельными значениями, также включают указанные предельные значения. Выраженные в процентах значения (% , мас.%) всегда являются выраженными в массовых процентах значениями.

В настоящем изобретении, а также в формуле изобретения количество (масса, обычно выраженная в мг) линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащейся в дозированной форме, всегда выражена в виде эквивалентной массы линаглиптина в форме свободного основания, независимо от использующейся формы, т. е. линаглиптина в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли. Как это хорошо известно в данной области техники, "эквивалентное количество" означает массу линаглиптина в форме свободного основания, которая соответствует эквимольному количеству фактической использующейся формы линаглиптина. Аналогичным образом, количество (масса, обычно выраженная в мг) метформина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащейся в дозированной форме, всегда выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида, независимо от использующейся формы, т. е. метформина в форме свободного основания, гидрохлорида или другой фармацевтически приемлемой соли. Как это хорошо известно в данной области техники, "эквивалентное количество" означает массу метформингидрохлорида, которая соответствует эквимольному количеству фактической использующейся формы метформина.

Содержащие линаглиптин гранулы

Фармацевтическая дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, включает гранулы первого типа (содержащие линаглиптин гранулы), содержащие линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Линаглиптин является международным непатентованным названием (МНН), присвоенным веществу - 8-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диону (регистрационный № CAS: 668270-12-0).

5 Линаглиптин является эффективным, селективным, активным при пероральном введении, конкурентоспособным, обладающим обратимым воздействием и длительным действием ингибитором дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), который используют для улучшения гликемического контроля у взрослых, страдающих сахарным диабетом типа 2.

10 Методики получения линаглиптина описаны, например, в заявках на международные патенты WO 2004/018468 A2 и WO 2006/048427 A1.

 Линаглиптин можно использовать в том виде, в котором он получен, т. е. в виде свободного основания, или он может находиться в виде его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли
15 линаглиптина включают нетоксичные соли присоединения с кислотами, в частности, например, с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, йодистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, молочной кислотой, лимонной кислотой, салициловой кислотой, винной кислотой, глутаминовой кислотой, янтарной кислотой,
20 метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой.

 В одном варианте осуществления настоящего изобретения линаглиптин используют в том виде, в котором он получен, т. е. в виде свободного основания, а не в виде его фармацевтически приемлемой соли.

25 Линаглиптин и его фармацевтически приемлемые соли также включают их гидраты и сольваты.

 В одном варианте осуществления настоящего изобретения линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль используют в негидратированной, несольватированной форме.

30 В одном варианте осуществления настоящего изобретения используют линаглиптин в негидратированной, несольватированной форме свободного основания.

 Линаглиптин и его фармацевтически приемлемые соли включают их любые кристаллические или аморфные формы.

Предпочтительно, если линаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

В одном варианте осуществления линаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль находится в микронизированной форме. Так, например, они
5 обычно могут обладать объемным распределением частиц по размерам, где D_{90} равен не больше 250 мкм, предпочтительно, где D_{90} равен не больше 150 мкм, и более предпочтительно, где D_{90} равен не больше 85 мкм. Указанное
распределение частиц по размерам можно определить, например, с помощью
дифракции лазерного излучения (Malvern, Mastersizer 2000 и Malvern,
10 Mastersizer 3000, и образец готовят по методике влажного диспергирования).

Содержание линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли в содержащей линаглиптин грануле обычно находится в диапазоне 1-10 мас.%,
предпочтительно в диапазоне 2-8 мас.% и более предпочтительно в диапазоне 3-
6 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

15 Как это хорошо известно в области фармацевтической технологии, гранулы включают порошкообразные частицы, которые объединяют с получением более крупных частиц. Таким образом, гранулирование представляет собой процедуру, в которой сухие первичные порошкообразные частицы прессуют для
обеспечения их слипания с образованием более крупных образований,
20 называемых гранулами. Размер содержащей линаглиптин гранулы не является критически важным; например, размер гранулы может составлять от 0,05 до 2,0 мм или, предпочтительно, если он составляет от 0,05 до 1,0 мм.

Гранулы можно получить по обычным методикам, обычно путем сухого гранулирования или путем мокрого гранулирования.

25 Содержащие линаглиптин гранулы обычно включают линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Фармацевтически приемлемый инертный наполнитель может быть выбран, например, из числа следующих: наполнитель, связующее, разрыхлитель и их смеси.

30 В одном варианте осуществления содержащая линаглиптин гранула включает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и наполнитель.

Как это хорошо известно в данной области техники, наполнитель или разбавитель представляет собой фармацевтический инертный наполнитель, обычно использующийся для увеличения насыпного объема препарата. Так, например, наполнитель может быть выбран, в частности, из числа следующих:

5 карбонат кальция, лактат кальция, дикальцийфосфат, трикальцийфосфат, силикат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, порошкообразная целлюлоза, ацетат целлюлозы, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, декстрин, декстроза, фруктоза, лактит, лактоза, мальтодекстрин, мальтоза, маннит, сорбит, сахароза, трегалоза и

10 их смеси.

В одном варианте осуществления наполнитель выбран из числа следующих: декстроза, маннит, сорбит, ксилит и их смеси.

В одном варианте осуществления наполнителем является маннит.

Содержание наполнителя в содержащей линаглиптин грануле обычно

15 находится в диапазоне 75-98 мас.%, предпочтительно в диапазоне 80-95 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 85-93 мас.% и более предпочтительно составляет примерно 90 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

В одном варианте осуществления содержащая линаглиптин гранула

20 включает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и связующее.

Как это также хорошо известно в данной области техники, связующее представляет собой фармацевтический инертный наполнитель, который обычно используют для склеивания порошков, образующих гранулу, для содействия образованию гранулы. Так, например, связующее может быть выбрано, в

25 частности, из числа следующих: камедь акации, агар, альгиновая кислота, карбомеры, каррагенан, хитозан, коповидон, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, декстраты, декстрин, декстроза, этилцеллюлоза, желатин, глицерилбегенат, гуаровая камедь, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гипромеллоза,

30 лактоза, мальтодекстрин, мальтоза, метилцеллюлоза, пектин, полиэтиленоксид, повидон, альгинат натрия, сахароза и их смеси.

В одном варианте осуществления связующее выбрано из числа следующих: коповидон, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, повидон и их смеси,

предпочтительно, если оно выбрано из числа следующих: коповидон, повидон и их смеси.

В одном варианте осуществления связующим является коповидон.

В другом варианте осуществления связующим является повидон.

5 Содержание связующего в содержащей линаглиптин грануле обычно находится в диапазоне 1-15 мас.%, предпочтительно в диапазоне 2-10 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 3-7 мас.% и еще более предпочтительно составляет примерно 5 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

10 В одном варианте осуществления содержащая линаглиптин гранула включает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и разрыхлитель.

Разрыхлители обычно используют для ускорения распада дозированной формы в желудочно-кишечном тракте. Так, например, разрыхлитель может быть
15 выбран, в частности, из числа следующих: альгиновая кислота, альгинат кальция, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, докузат натрия, обладающая низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлоза, калиевая
20 соль полакрилина, альгинат натрия и натриевая соль гликолята крахмала, и их смеси.

В одном варианте осуществления разрыхлитель выбран из числа следующих: натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, натриевая соль гликолята крахмала и их смеси.

25 В одном варианте осуществления разрыхлителем является натриевая соль гликолята крахмала.

В одном варианте осуществления разрыхлителем является кросповидон.

Если содержащая линаглиптин гранула включает разрыхлитель, то его количество обычно находится в диапазоне 0,5-6 мас.%, предпочтительно
30 находится в диапазоне 1-3 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

В одном варианте осуществления содержащая линаглиптин гранула включает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, наполнитель и связующее.

5 В одном варианте осуществления содержащая линаглиптин гранула включает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, наполнитель и связующее.

В одном варианте осуществления содержащая линаглиптин гранула включает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, наполнитель, связующее и разрыхлитель.

10 В одном варианте осуществления содержащая линаглиптин гранула включает линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, наполнитель, связующее и разрыхлитель.

Содержащие метформин гранулы

15 Фармацевтическая дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, включает гранулы второго типа (содержащие метформин гранулы), содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль и меглумин.

Метформин является международным непатентованным названием (МНН), присвоенным веществу - 1,1-диметилбигуаниду (регистрационный № CAS: 657-24-9). Метформин представляет собой бигуанид, обладающий
20 антигипергликемическим воздействием.

Метформин и его фармацевтически приемлемые соли можно получить по известным методикам, или их можно приобрести у поставщиков. Так, например, синтез метформина раскрыт в заявке на патент Франции FR 2322860-A1.

Метформин можно использовать в том виде, в котором он получен, т. е. в
25 виде свободного основания, или он может находиться в виде его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли метформина включают нетоксичные соли присоединения с кислотами, в частности, например, с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, йодистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой,
30 фосфорной кислотой, молочной кислотой, лимонной кислотой, салициловой кислотой, винной кислотой, глутаминовой кислотой, янтарной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения метформин используют в виде соли, предпочтительно, если используют гидрохлорид (метформингидрохлорид).

5 Термин "метформин" или его фармацевтически приемлемые соли также включают гидраты и сольваты.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения используют негидратированный, несольватированный метформингидрохлорид.

Метформин и его фармацевтически приемлемые соли включают их любые кристаллические или аморфные формы.

10 В одном варианте осуществления используют метформин или его фармацевтически приемлемую соль, находящуюся в кристаллической форме.

Для получения содержащих метформин гранул можно использовать метформин или его фармацевтически приемлемую соль, обладающую любым размером частиц. Так, например, они обычно могут обладать объемным
15 распределением частиц по размерам, где D_{90} равен не больше 500 мкм, предпочтительно, где D_{90} равен не больше 300 мкм. Указанное распределение частиц по размерам можно определить, например, с помощью дифракции лазерного излучения (Malvern, Mastersizer 2000 и Malvern, Mastersizer 3000, и образец готовят по методике влажного диспергирования).

20 Содержание метформина или его фармацевтически приемлемой соли в содержащей метформин грануле обычно находится в диапазоне 70-99 мас.%, предпочтительно в диапазоне 75-95 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 80-92 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне 85-90 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

25 Размер содержащей метформин гранулы не является критически важным. Так, например, гранула может обладать размером, составляющим от 0,05 до 2,0 мм, предпочтительно составляющим от 0,05 до 1,0 мм.

Содержащие метформин гранулы можно получить по обычным методикам, обычно путем сухого гранулирования или путем мокрого гранулирования.

30 Содержащая метформин гранула включает активный ингредиент и меглумин.

Меглумин также известен, как N-метилглюкамин или N-метил-D-глюкамин, или как (2R,3R,4R,5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол

(регистрационный № CAS: 6284-40-8). При использовании в настоящем изобретении, термин "меглумин" также включает его любой стереоизомер.

Массовое отношение метформин или его фармацевтически приемлемая соль:меглумин обычно составляет от 99:1 до 2:1, предпочтительно составляет от 85:1 до 15:1, более предпочтительно составляет от 70:1 до 20:1, еще более предпочтительно составляет от 60:1 до 25:1, еще более предпочтительно составляет от 50:1 до 30:1, еще более предпочтительно составляет от 45:1 до 35:1 и еще более предпочтительно составляет примерно 40:1, где масса метформина или его фармацевтически приемлемой соли выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

В одном варианте осуществления содержащие метформин гранулы включают метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин и дополнительный фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Дополнительным фармацевтически приемлемым инертным наполнителем может являться, например, связующее, наполнитель, агент, придающий скользкость, антиоксидант, смачивающий агент, разрыхлитель или их смесь. В одном предпочтительном варианте осуществления дополнительный фармацевтически приемлемый инертный наполнитель выбран из числа следующих: связующее, агент, придающий скользкость, смачивающий агент, разрыхлитель и их смеси.

В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула включает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин и связующее. Так, например, связующее может быть выбрано, в частности, из числа следующих: камедь акации, агар, альгиновая кислота, карбомеры, каррагенан, хитозан, коповидон, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, декстраты, декстрин, декстроза, этилцеллюлоза, желатин, глицерилбегенат, гуаровая камедь, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, лактоза, мальтодекстрин, мальтоза, метилцеллюлоза, пектин, полиэтиленоксид, повидон, альгинат натрия, сахароза и их смеси.

В одном варианте осуществления связующее выбрано из числа следующих: коповидон, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, повидон и их смеси, предпочтительно, если оно выбрано из числа следующих: коповидон, повидон и их смеси.

В одном варианте осуществления связующим является коповидон.

В одном варианте осуществления связующим является повидон.

5 Содержание связующего в содержащей метформин грануле, если оно содержится, обычно находится в диапазоне 2-20 мас.%, предпочтительно в диапазоне 5-15 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 7-12 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне 9-11 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

10 В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула включает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин, связующее и по меньшей мере один дополнительный инертный наполнитель, который выбран из числа следующих: смачивающий агент, разрыхлитель, агент, придающий скользкость, и их смеси.

15 В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула включает смачивающий агент. Смачивающие агенты обычно используют в твердых фармацевтических композициях для содействия распаду композиции и растворению лекарственных средств. Смачивающий агент может быть выбран, например, из числа следующих: лаурилсульфат натрия, полисорбат и их смеси. Полисорбаты представляют собой эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, которые являются неионогенными поверхностно-активными
20 веществами. Примерами полисорбатов являются полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 и полисорбат 80.

 В одном варианте осуществления смачивающим агентом является лаурилсульфат натрия. В другом варианте осуществления смачивающим агентом является полисорбат.

25 Содержание смачивающего агента в содержащей метформин грануле, если он содержится, обычно находится в диапазоне 0,1-4 мас.%, предпочтительно в диапазоне 0,1-3 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 0,1-2 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне 0,1-1 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

30 В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула включает разрыхлитель. Так, например, разрыхлитель может быть выбран, в частности, из числа следующих: альгиновая кислота, альгинат кальция, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, крахмал,

предварительно желатинизированный крахмал, натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, обладающая низкой степенью замещения

гидроксипропилцеллюлоза, калиевая соль полакрилина, альгинат натрия и

натриевая соль гликолята крахмала, и их смеси. Предпочтительно, если

5 разрыхлитель выбран из числа следующих: крахмал, натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, натриевая соль гликолята крахмала и их смеси, более предпочтительно, если он выбран из числа следующих: крахмал, натриевая соль гликолята крахмала и кросповидон, и еще более

10 предпочтительно, если он выбран из числа следующих: крахмал и натриевая соль гликолята крахмала. В одном предпочтительном варианте осуществления разрыхлителем является крахмал. В другом предпочтительном варианте осуществления разрыхлителем является натриевая соль гликолята крахмала.

15 Содержание разрыхлителя в содержащей метформин грануле, если он содержится, обычно находится в диапазоне 1-15 мас.%, предпочтительно в диапазоне 2-12 мас.% и более предпочтительно в диапазоне 3-10 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

20 В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула включает агент, придающий скользкость, например, выбранный из числа следующих: коллоидный диоксид кремния (также известный, как безводный коллоидный диоксид кремния), диоксид кремния, силикат магния, тальк и их комбинации. Предпочтительно, если агентом, придающим скользкость, является коллоидный диоксид кремния.

25 Если содержащая метформин гранула включает агент, придающий скользкость, то его количество обычно находится в диапазоне 0,05-4 мас.%, предпочтительно, если оно находится в диапазоне 0,1-1 мас.%.

В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула в основном состоит из метформина или его фармацевтически приемлемой соли, меглума и связующего.

30 В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула включает метформин или его фармацевтически приемлемая соль, меглумин, связующее и агент, придающий скользкость.

В одном варианте осуществления и содержащая метформин гранула в основном состоит из метформина или его фармацевтически приемлемой соли, меглумина, связующего и агента, придающего скользкость.

5 В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула включает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин, связующее, разрыхлитель и смачивающий агент.

В одном варианте осуществления содержащая метформин гранула в основном состоит из метформина или его фармацевтически приемлемой соли, меглумина, связующего, разрыхлителя и смачивающего агента.

10 Дозированная форма

Фармацевтическая дозированная форма может представлять собой гранулят/порошкообразную смесь, обычно она представляет собой содержащие одну дозу пакетики-саше, капсулу или таблетку, которая может содержать покрытие или не содержать покрытие.

15 Фармацевтическая дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, помимо содержащих линаглиптин гранул и содержащих метформин гранул, необязательно может включать дополнительные внегранулярные фармацевтически приемлемые инертные наполнители, т. е. которые не включены ни в содержащие линаглиптин гранулы, ни в содержащие метформин гранулы. Внегранулярные инертные наполнители тщательно
20 смешивают с содержащими линаглиптин гранулами и содержащими метформин гранулами.

Если внегранулярный инертный наполнитель содержится, то он обычно содержится в количестве, составляющем от примерно 0,05 до примерно 6 мас. %.

25 Обычно внегранулярные инертные наполнители выбраны из числа следующих: наполнители, красители, разрыхлители, агенты, придающие скользкость, смазывающие вещества и их смеси.

Красители можно добавить, например, чтобы различать разные дозы, если дозированная форма представляет собой не содержащую покрытие таблетку.

30 Если внегранулярный разрыхлитель, содержится, то он, в частности, может быть выбран, например, из числа следующих: альгиновая кислота, альгинат кальция, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, крахмал, предварительно желатинизированный

крахмал, натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, докузат натрия, обладающая низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлоза, калиевая соль полакрилина, альгинат натрия и натриевая соль гликолята крахмала и их смеси.

5 Если внегранулярный разрыхлитель содержится, то он обычно содержится в количестве, находящемся в диапазоне 0,05-5 мас.%, предпочтительно в диапазоне 0,1-2 мас.% в пересчете на полную массу дозированной формы.

10 При использовании в настоящем изобретении "полная масса дозированной формы" означает массу наполняющего материала для капсулы если дозированная форма представляет собой капсулу, или массу не содержащего покрытие ядра таблетки, если дозированная форма представляет собой таблетку, или массу содержимого включающего одну дозу пакетика-саше, если дозированная форма находится в виде гранулята/порошка.

15 Как это хорошо известно в данной области техники, функцией агентов, придающих скользкость, является улучшение сыпучести сухих смесей, т. е. порошков и/или гранул. Если внегранулярный агент, придающий скользкость, содержится, то он обычно выбран, в частности, из числа следующих: коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, силикат магния и тальк, и их смеси. Предпочтительно, если агентом, придающим скользкость, является
20 коллоидный диоксид кремния.

 Если внегранулярный агент, придающий скользкость, содержится, то он обычно содержится в количестве, находящемся в диапазоне 0,05-4 мас.%, предпочтительно в диапазоне 0,1-1 мас.% в пересчете на полную массу дозированной формы.

25 Смазывающие вещества обычно используют, если дозированная форма представляет собой таблетку, для обеспечения того, что формирование таблетки и ее извлечение из пресса может происходить при небольшом трении между твердым веществом и стенкой матрицы. Если смазывающее вещество содержится, то оно может быть выбрано, в частности, из числа следующих: стеарат кальция, 30 глицеринмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, стеарат магния, обладающие средней длиной цепи триглицериды, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, полиэтиленгликоль, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, тальк и

стеарат цинка, и их смеси. Предпочтительно, если смазывающее вещество
выбрано из числа следующих: стеарат кальция, глицерилбегенат, гидрированное
касторовое масло, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота
и их смеси. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат
5 магния.

Если смазывающее вещество содержится, то оно обычно содержится в
количестве, находящемся в диапазоне 0,2-5 мас.%, предпочтительно в диапазоне
1-3 мас.% в пересчете на полную массу дозированной формы.

В одном варианте осуществления композиция содержит в качестве
10 внегранулярных инертных наполнителей агент, придающий скользкость, и
смазывающее вещество.

В одном варианте осуществления внегранулярные фармацевтически
приемлемые инертные наполнители в основном состоят из агента, придающего
скользкость, и смазывающего вещества.

15 Массовое отношение метформин:линаглиптин в дозированной форме
обычно составляет от 500:1 до 100:1, предпочтительно составляет от 450:1 до
150:1 и более предпочтительно составляет от 400:1 до 200:1, где масса
метформина выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

В одном предпочтительном варианте осуществления массовое отношение
20 метформин:линаглиптин составляет примерно 400:1, где масса метформина
выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

В одном предпочтительном варианте осуществления массовое отношение
метформин:линаглиптин составляет примерно 340:1, где масса метформина
выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

25 В одном предпочтительном варианте осуществления массовое отношение
метформин:линаглиптин составляет примерно 200:1, где масса метформина
выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

Массовое отношение содержащие метформин гранулы:содержащие
линаглиптин гранулы в дозированной форме обычно составляет от 5:1 до 20:1,
30 предпочтительно составляет от 6:1 до 17:1 и более предпочтительно составляет
от 7:1 до 16:1.

В одном варианте осуществления количество метформина или его
фармацевтически приемлемой соли в дозированной форме, выраженное в виде

эквивалентной массы метформингидрохлорида, равно от 400 до 1100 мг, предпочтительно равно от 500 до 1000 мг, и количество линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, выраженное в виде эквивалентной массы линаглиптина в форме свободного основания, равно от 1 до 5 мг,

5 предпочтительно равно от 2 до 3 мг и более предпочтительно равно примерно 2,5 мг. В этом варианте осуществления количество меглумина в дозированной форме предпочтительно равно от 5 до 35 мг, более предпочтительно равно от 10 до 30 мг.

10 В одном предпочтительном варианте осуществления количество метформина или его фармацевтически приемлемой соли в дозированной форме, выраженное в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида, равно от 900 до 1100 мг, предпочтительно равно примерно 1000 мг, и количество линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, выраженное в виде эквивалентной массы линаглиптина в форме свободного основания, равно от 1
15 до 5 мг, предпочтительно равно от 2 до 3 мг и более предпочтительно равно примерно 2,5 мг. В этом варианте осуществления количество меглумина в дозированной форме предпочтительно равно от 20 до 30 мг, более предпочтительно равно от 22 до 28 мг.

20 В одном предпочтительном варианте осуществления количество метформина или его фармацевтически приемлемой соли в дозированной форме, выраженное в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида, равно от 800 до 900 мг, предпочтительно равно примерно 850 мг, и количество линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, выраженное в виде эквивалентной массы линаглиптина в форме свободного основания, равно от 1 до 5 мг,
25 предпочтительно равно от 2 до 3 мг и более предпочтительно равно примерно 2,5 мг. В этом варианте осуществления количество меглумина в дозированной форме предпочтительно равно от 15 до 25 мг, более предпочтительно от 20 до 23 мг.

30 В одном предпочтительном варианте осуществления количество метформина или его фармацевтически приемлемой соли в дозированной форме, выраженное в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида, равно от 400 до 600 мг, предпочтительно равно примерно 500 мг, и количество линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, выраженное в виде эквивалентной

массы линаглиптина в форме свободного основания, равно от 1 до 5 мг, предпочтительно равно от 2 до 3 мг и более предпочтительно равно примерно 2,5 мг. В этом варианте осуществления количество меглумина в дозированной форме предпочтительно равно от 8 до 20 мг, более предпочтительно равно от 11 до 14 мг.

В одном варианте осуществления фармацевтическая дозированная форма может включать дополнительный активный ингредиент в качестве дополнительного к линаглиптину и метформину лекарственного компонента, с целью предоставления комбинации фиксированных доз, содержащей три или большее количество активных ингредиентов, применимой в терапии.

Дополнительным лекарственным компонентом может являться, например, другое противодиабетическое средство. Подходящими противодиабетическими средствами, предназначенными для применения в комбинации с линаглиптином и метформином, в частности, являются, например, ингибиторы белка - натрийзависимого переносчика глюкозы 2 (SGLT2), сульфонилмочевины, тиазолидиндионы (ТЗД), глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1).

Подходящими ингибиторами SGLT2, в частности, являются, например, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, ремоглифлозинэтабонат, серглифлозинэтабонат, сотаглифлозин или тофоглифлозин; подходящими сульфонилмочевинами, в частности, являются, например, толбутамид, толазамид, ацетогексамид, карбутамид, хлорпропамид, глицикламид, метаксаксамид, глибурид (глибенкламид), гликлазид, глипизид, глиборнурид, гликвидон, глизоксепид, гликлопирамид, глимидин или глимепирид; подходящими тиазолидиндионами, в частности, являются, например, пиоглитазон, росиглитазон или лобеглитазон; подходящими глинидами, в частности, являются, например, репаглинид, натеглинид или митиглинид; подходящими ингибиторами альфа-глюкозидазы, в частности, являются, например, акарбоза, миглитол или воглибоза; подходящими агонистами рецептора GLP-1, в частности, являются, например, эксенатид, лираглутид, лисисенатид, албиглутид, дилаглутид, семаглутид.

Дополнительный активный ингредиент обычно может находиться в виде дополнительных гранул, которые можно объединить с содержащими

линаглиптин гранулами, содержащими метформин гранулами и необязательно, с
внегранулярным инертным наполнителем и получить объединенную
дозированную форму.

5 Гранулы, содержащие дополнительный активный ингредиент, можно
получить по стандартным методикам.

В одном варианте осуществления фармацевтическая дозированная форма
для перорального введения, предлагаемая в настоящем изобретении, находится в
виде гранулята/порошкообразной смеси, обычно она представляет собой
содержащие одну дозу пакетики-саше.

10 В другом варианте осуществления фармацевтическая дозированная форма
находится в виде капсулы, т. е. содержащие линаглиптин гранулы, содержащие
метформин гранулы и необязательно внегранулярные инертные наполнители
помещены в твердую или мягкую растворимую оболочку. Основным
компонентом капсул обычно является желатин и обычно они также содержат
15 воду, красители, пластификаторы, такие как глицерин или сорбит, и
замутняющие агенты. Альтернативно, также можно использовать капсулы из
гипромеллозы.

В другом варианте осуществления фармацевтическая дозированная форма
находится в виде таблетки.

20 Таблетки необязательно могут включать слой пленочного покрытия (или
наружное покрытие или наружный слой), нанесенный на ядро таблетки. Этот
слой пленочного покрытия содержит обычные обеспечивающие немедленное
высвобождение полимеры, такие как хорошо известные в данной области
техники, например, гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза, ГПМЦ),
25 метилцеллюлоза (МЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), поливинилпирролидон
(ПВП), коповидон, поливиниловый спирт (ПВС) или их смеси. Слой пленочного
покрытия также может содержать другие ингредиенты, как это хорошо известно
специалисту в области приготовления фармацевтических препаратов, такие как,
например, агент, уменьшающий клейкость, краситель или пластификатор. Агент,
30 уменьшающий клейкость может быть выбран, например, из числа следующих:
силикат кальция, силикат магния, коллоидный диоксид кремния стеарат магния,
стеарат кальция, оксид магния, тальк и их смеси. Подходящими
пластификаторами, в частности, являются, например, полиэтиленгликоль,

пропиленгликоль, диэтилфталат, триэтилцитрат. Подходящие красители включают, в частности, пигменты на основе оксида железа или диоксид титана.

Если слой пленочного покрытия содержится, то масса этого слоя составляет от примерно 2 до примерно 8% от массы препарата (до нанесения
5 указанного наружного слоя).

Как указано выше, если содержится дополнительный наружный слой, то выраженные в процентах значения, приведенные в настоящем описании, которые относятся к "полной массе дозированной формы", рассчитывают, не включая массу слоя пленочного покрытия, т. е. они означают массу ядра
10 таблетки до нанесения наружного слоя.

Изготовление дозированной формы

Другим объектом настоящего изобретения является способ изготовления объединенной фармацевтической дозированной формы для перорального введения, определенной выше, включающий следующие стадии:

- 15 i) получение гранул, содержащих линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель;
- ii) получение гранул, содержащих метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин и необязательно дополнительный фармацевтически
20 приемлемый инертный наполнитель;
- iii) смешивание гранул, полученных на стадиях i) и ii), и необязательно дополнительного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя.

Как это хорошо известно в данной области техники, гранулы обычно можно получить путем сухого гранулирования или путем мокрого гранулирования. При
25 проведении сухого гранулирования порошкообразные частицы объединяют при высоком давлении, тогда как при проведении мокрого гранулирования среду для гранулирования распыляют на частицы, которые перемешивают, обычно с использованием смесителя с большим сдвиговым усилием или псевдоожигденного слоя, которые являются обычными в данной области
30 техники.

Процедуры, использующиеся в настоящем изобретении для изготовления дозированной формы, включая гранулирование, получение порошкообразных смесей, таблеток и капсул, являются процедурами, стандартными в области

фармацевтической технологии, и они раскрыты в относящихся к данной области техники справочниках, например, в справочнике *Aulton's Pharmaceuticals. The design and manufacture of medicines*, M.E. Aulton and K.M.G. Taylor, editors, Churchill Livingstone Elsevier, Fourth Edition, 2013; или в справочнике *Remington Essentials of Pharmaceuticals*, L. Felton, editor, Pharmaceutical Press, 2013; или в справочнике *Pharmaceutics. Basic principles and application to pharmacy practice*. A.K. Dash, S. Singh, and J. Tolman, editors, Academic Press, Elsevier, 2014.

В одном предпочтительном варианте осуществления на стадиях i) и ii) получение гранул проводят путем мокрого гранулирования, обычно с использованием связующего.

Среду для гранулирования обычно получают путем растворения/диспергирования связующего и необязательно других фармацевтически приемлемых инертных наполнителей в подходящем растворителе. Растворитель для гранулирования может быть выбран из числа следующих: вода и смесь воды и спирта, такого как, например, изопропанол или этанол. Предпочтительно если растворителем для гранулирования, используемым на стадиях i) и ii), является вода или смесь воды и этанола.

В одном варианте осуществления стадия i) включает следующие стадии:
i1) смешивание линаглиптина, наполнителя и необязательно дополнительного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя;
i2) получение среды для гранулирования путем растворения/диспергирования связующего и необязательно дополнительного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя в растворителе;
i3) гранулирование, проводимое путем распыления среды для гранулирования, полученной на стадии i2), на смесь, полученную на стадии i1); и
i4) сушка гранул, полученных на стадии i3).

В одном варианте осуществления, если в содержащую линаглиптин гранулу включен разрыхлитель, то предпочтительно, если его добавляют на стадии i1), т. е. смешивают с линаглиптином.

В одном варианте осуществления на стадии i2) не добавляют дополнительный фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

В одном варианте осуществления связующее можно разделить на две части и одну часть связующего добавить к среде для гранулирования (на стадии i2) и другую часть связующего смешать с линаглиптином (на стадии i1).

В одном варианте осуществления стадия ii) включает следующие стадии:

- 5 ii1) смешивание метформина с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем;
- ii2) получение среды для гранулирования путем растворения/диспергирования связующего и необязательно, дополнительного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя в растворителе;
- 10 ii3) гранулирование, проводимое путем распыления среды для гранулирования, полученной на стадии ii2), на смесь, полученную на стадии ii1); и
- ii4) сушка гранул, полученных на стадии ii3);
- где меглумин или смешивают с метформинном (на стадии ii1), или добавляют к среде для гранулирования (на стадии ii2), или меглумин разделяют на две части
- 15 и одну часть смешивают с метформинном (на стадии ii1) и другую часть добавляют к среде для гранулирования (на стадии ii2).

В одном варианте осуществления, если в содержащую метформин гранулу включен разрыхлитель, то предпочтительно, если его добавляют на стадии ii1), т. е. его смешивают с метформинном.

- 20 В одном варианте осуществления, если в содержащую метформин гранулу включен агент, придающий скользкость, то предпочтительно, если его добавляют на стадии ii2), т. е. его добавляют к среде для гранулирования.

- В одном варианте осуществления, если в содержащую метформин гранулу включен смачивающий агент, то предпочтительно, если его добавляют на стадии
- 25 ii2), т. е. его добавляют к среде для гранулирования.

В одном варианте осуществления связующее можно разделить на две части и одну часть связующего добавить к среде для гранулирования (на стадии ii2) и другую часть связующего смешать с метформинном (на стадии ii1).

- Если меглумин разделяют на две части и одну часть добавляют на стадии
- 30 ii1) и другую часть добавляют на стадии ii2), то выраженное в процентах количество меглумаина, которое добавляют на стадии ii1), может находиться в диапазоне от примерно 20 до примерно 70 мас.%, предпочтительно от примерно 40 до примерно 60 мас.% в пересчете на полную массу меглумаина.

Перед проведением стадии смешивания i1) и/или ii1) ингредиенты можно предварительно просеять через сито, например, с отверстиями размером 0,5-2,00 мм. Кроме того, после проведения стадии гранулирования i3) и/или ii3) и/или после проведения стадии сушки i4) и/или ii4) гранулы также можно просеять
5 через проволочную сетку для разрушения агломератов гранул и для удаления тонкодисперсного материала, который можно использовать повторно.

Стадия iii) включает смешивание гранул, полученных на стадиях i) и ii), и необязательно дополнительного фармацевтически приемлемого внегранулярного инертного наполнителя.

10 Изготовление готовой дозированной формы также проводят по обычным методикам.

Так, например, если готовая дозированная форма представляет собой гранулят/порошкообразную смесь, то смесь, полученную на стадии iii), обычно помещают в содержащие одну дозу пакетики-саше, или, если готовая
15 дозированная форма представляет собой капсулу, то смесь помещают, например, в капсулы из твердого желатина, или, если готовая дозированная форма представляет собой таблетку, то смесь, полученную на стадии iii), прессуют с использованием таблетирующей машины.

В одном варианте осуществления готовая дозированная форма
20 представляет собой таблетку. В этом варианте осуществления способ включает дополнительные стадии:

iv) прессования смеси, полученной на стадии iii), с формированием таблетки; и
v) необязательно, нанесение покрытия на таблетку, полученную на стадии iv).

На стадии v) нанесение на таблетки покрытия проводят по стандартной
25 методике, обычно путем распыления раствора или суспензии для образования покрытия на поверхность таблеток.

Предпочтительные инертные наполнители, использующиеся на каждой стадии, и их предпочтительные количества раскрыты в приведенных выше разделах "Содержащие линаглиптин гранулы", "Содержащие метформин
30 гранулы" и "Дозированная форма".

Применение дозированной формы

Согласно изобретению неожиданно было обнаружено, что дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает исключительной

стабильностью и поэтому является особенно подходящей для лечения диабета типа 2.

5 Так, например, результаты исследования стабильности, раскрытого в примере 4, показывают, что в настоящем изобретении разработана дозированная форма (таблетки 1A, 1B), обладающая более высокой чистотой, чем имеющийся в продаже продукт джентадуэто® (C2).

Кроме того, как это показано в примере 4, дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает особенно низким содержанием относящихся к метформину примесей, включая нитрозамины.

10 Поэтому другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, содержащая линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и метформин или его фармацевтически приемлемая соль, предлагаемая в настоящем изобретении, предназначенная для применения в медицине, в частности, для лечения диабета
15 типа 2.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения диабета типа 2 у нуждающегося в нем пациента, включающий стадию введения дозированной формы, предлагаемой в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве.

20 Настоящее изобретение относится к следующим вариантам осуществления:

1. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, содержащая линаглиптин и метформин, отличающаяся тем, что она включает:

25 а) гранулы первого типа, содержащие линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель; и

б) гранулы второго типа, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль и меглумин.

2. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что
30 линаглиптин находится в форме свободного основания.

3. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая вариантам осуществления 1 или 2, отличающаяся тем, что метформин находится в форме метформингидрохлорида.

4. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-3, отличающаяся тем, что содержание линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли в содержащей линаглиптин грануле находится в диапазоне 1-10 мас.%,

5 предпочтительно в диапазоне 2-8 мас.% и более предпочтительно в диапазоне 3-6 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

5. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-4, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, включенный в
10 содержащую линаглиптин гранулу, выбран из числа следующих: наполнитель, связующее, разрыхлитель и их смеси.

6. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая варианту осуществления 5, отличающаяся тем, что содержащая линаглиптин гранула включает линаглиптин или его
15 фармацевтически приемлемая соль, наполнитель, связующее и необязательно разрыхлитель.

7. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая вариантам осуществления 5 или 6, отличающаяся тем, что содержание связующего в содержащей линаглиптин грануле находится в
20 диапазоне 75-98 мас.%, предпочтительно в диапазоне 80-95 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 85-93 мас.% и более предпочтительно составляет примерно 90 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

8. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 5-7, отличающаяся тем, что наполнитель, включенный в содержащую линаглиптин гранулу, выбран из группы, состоящей из следующих: карбонат кальция, лактат кальция, дикальцийфосфат, трикальцийфосфат, силикат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, порошкообразная целлюлоза, ацетат
25 целлюлозы, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, декстрин, декстроза, фруктоза, лактит, лактоза, мальтодекстрин, мальтоза, маннит, сорбит, сахароза, трегалоза, ксилит и их смеси; предпочтительно, если он выбран из группы, состоящей из следующих: декстроза, маннит, сорбит,
30

ксилит и их смеси; и более предпочтительно, если наполнителем является маннит.

9. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 5-8, отличающаяся тем, что содержание связующего в содержащей линаглиптин грануле находится в диапазоне 1-15 мас.%, предпочтительно в диапазоне 2-10 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 3-7 мас.% и еще более предпочтительно составляет примерно 5 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

10. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 5-9, отличающаяся тем, что связующее, включенное в содержащую линаглиптин гранулу, выбрано из группы, состоящей из следующих: камедь акации, агар, альгиновая кислота, карбомеры, каррагенан, хитозан, коповидон, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, декстраты, декстрин, декстроза, этилцеллюлоза, желатин, глицерилбегенат, гуаровая камедь, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, лактоза, мальтодекстрин, мальтоза, метилцеллюлоза, пектин, полиэтиленоксид, повидон, альгинат натрия, сахароза и их смеси, предпочтительно, если оно выбрано из группы, состоящей из следующих: коповидон, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза и повидон; более предпочтительно, если оно выбрано из числа следующих: повидон, коповидон и их смеси, и еще более предпочтительно, если связующим является коповидон.

11. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 5-10, отличающаяся тем, что содержащая линаглиптин гранула включает разрыхлитель.

12. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая варианту осуществления 11, отличающаяся тем, что количество разрыхлителя находится в диапазоне 0,5-6 мас.%, предпочтительно находится в диапазоне 1-3 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

13. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая вариантам осуществления 11 или 12, отличающаяся тем, что

разрыхлитель выбран из группы, состоящей из следующих: альгиновая кислота, альгинат кальция, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, докузат натрия, обладающая низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлоза, калиевая соль полакрилина, альгинат натрия, натриевая соль гликолята крахмала и их смеси; предпочтительно, если разрыхлитель выбран из числа следующих: натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, натриевая соль гликолята крахмала и их смеси; и более предпочтительно, если разрыхлителем является натриевая соль гликолята крахмала.

14. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-13, отличающаяся тем, что содержание метформина или его фармацевтически приемлемой соли в содержащей метформин грануле находится в диапазоне 70-99 мас.%, предпочтительно в диапазоне 75-95 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 80-92 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне 85-90 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

15. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-14, отличающаяся тем, что массовое отношение метформин или его фармацевтически приемлемая соль:меглумин в содержащей метформин грануле составляет от 99:1 до 2:1, предпочтительно составляет от 85:1 до 15:1, более предпочтительно составляет от 70:1 до 20:1, еще более предпочтительно составляет от 60:1 до 25:1, еще более предпочтительно составляет от 50:1 до 30:1, еще более предпочтительно составляет от 45:1 до 35:1 и еще более предпочтительно составляет примерно 40:1, где масса метформина или его фармацевтически приемлемой соли выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

16. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-15, отличающаяся тем, что содержащая метформин гранула включает дополнительный фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, выбранный из числа следующих: связующее, наполнитель, агент, придающий скользкость, антиоксидант, смачивающий агент, разрыхлитель и их смеси, предпочтительно

выбранный из числа следующих: связующее, агент, придающий скользкость, смачивающий агент, разрыхлитель и их смеси.

17. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая варианту осуществления 16, отличающаяся тем, что
5 содержащая метформин гранула включает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин, связующее и по меньшей мере один дополнительный инертный наполнитель, который выбран из числа следующих: смачивающий агент, разрыхлитель, агент, придающий скользкость, и их смеси.

18. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения,
10 соответствующая варианту осуществления 17, отличающаяся тем, что содержащая метформин гранула включает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин, связующее и агент, придающий скользкость, предпочтительно, если содержащая метформин гранула в основном состоит из метформина или его фармацевтически приемлемой соли, меглумина, связующего
15 и агента, придающего скользкость.

19. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая варианту осуществления 17, отличающаяся тем, что содержащая метформин гранула включает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин, связующее, разрыхлитель и смачивающий агент,
20 предпочтительно, если содержащая метформин гранула в основном состоит из метформина или его фармацевтически приемлемой соли, меглумина, связующего, разрыхлителя и смачивающего агента.

20. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 16-19, отличающаяся тем,
25 что содержание связующего в содержащей метформин грануле находится в диапазоне 2-20 мас.%, предпочтительно в диапазоне 5-15 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 7-12 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне 9-11 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

30 21. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 16-20, отличающаяся тем, что связующее, включенное в содержащую метформин гранулу, выбрано из группы, состоящей из следующих: камедь акации, агар, альгиновая кислота,

карбомеры, каррагенан, хитозан, коповидон, крахмал, предварительно
желатинизированный крахмал, декстраты, декстрин, декстроза, этилцеллюлоза,
желатин, глицерилбегенат, гуаровая камедь, гидроксиэтилцеллюлоза,
гидроксиэтилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза,
5 лактоза, мальтодекстрин, мальтоза, метилцеллюлоза, пектин, полиэтиленоксид,
повидон, альгинат натрия, сахароза и их смеси; предпочтительно, если оно
выбрано из группы, состоящей из следующих: коповидон,
гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, повидон и их смеси; более
предпочтительно, если оно выбрано из числа следующих: повидон, коповидон и
10 их смеси, и еще более предпочтительно, если связующим является коповидон.

22. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения,
соответствующая любому из вариантов осуществления 16 -21, отличающаяся
тем, что агент, придающий скользкость, выбран из числа следующих:
коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, силикат магния, тальк и их
15 комбинации, предпочтительно, если агентом, придающим скользкость, является
коллоидный диоксид кремния.

23. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения,
соответствующая любому из вариантов осуществления 16-22, отличающаяся тем,
что содержание агента, придающего скользкость, в содержащей метформин
20 грануле находится в диапазоне 0,05-4 мас.%, предпочтительно находится в
диапазоне 0,1-1 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин
гранулы.

24. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения,
соответствующая любому из вариантов осуществления 16-22, отличающаяся тем,
25 что смачивающий агент выбран из числа следующих: лаурилсульфат натрия и
полисорбат. В одном предпочтительном варианте осуществления смачивающим
агентом является лаурилсульфат натрия. В другом предпочтительном варианте
осуществления смачивающим агентом является полисорбат.

25. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения,
30 соответствующая любому из вариантов осуществления 16-24, отличающаяся тем,
что содержание смачивающего агента в содержащей метформин грануле
находится в диапазоне 0,1-4 мас.%, предпочтительно в диапазоне 0,1-3 мас.%,
более предпочтительно в диапазоне 0,1-2 мас.% и еще более предпочтительно в

диапазоне 0,1-1 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

26. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 16-25, отличающаяся тем, что разрыхлитель выбран из числа следующих: крахмал, натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, натриевая соль гликолята крахмала и их смеси, предпочтительно, если он выбран из числа следующих: крахмал, натриевая соль гликолята крахмала и кросповидон, и более предпочтительно, если он выбран из числа следующих: крахмал и натриевая соль гликолята крахмала. В одном предпочтительном варианте осуществления разрыхлителем является крахмал. В другом предпочтительном варианте осуществления разрыхлителем является натриевая соль гликолята крахмала.

27. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 16-26, отличающаяся тем, что содержание разрыхлителя в содержащей метформин грануле находится в диапазоне 1-15 мас.%, предпочтительно в диапазоне 2-12 мас.% и более предпочтительно в диапазоне 3-10 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

28. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-27, отличающаяся тем, что она дополнительно включает по меньшей мере один внегранулярный инертный наполнитель, который предпочтительно выбран из числа следующих: наполнитель, краситель, разрыхлитель, агент, придающий скользкость, смазывающее вещество и их смеси, более предпочтительно, если он выбран из числа следующих: агент, придающий скользкость, смазывающее вещество и их смеси, и более предпочтительно, если внегранулярный инертный наполнитель в основном состоит из агента, придающего скользкость, и смазывающего вещества.

29. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая варианту осуществления 28, отличающаяся тем, что она включает внегранулярный агент, придающий скользкость, и внегранулярное смазывающее вещество; и более предпочтительно, если количество агента, придающего скользкость, находится в диапазоне 0,05-4 мас.%, предпочтительно

в диапазоне 0,1-1 мас.% и количество смазывающего вещества находится в диапазоне 0,2-5 мас.%, предпочтительно в диапазоне 1-3 мас.% в пересчете на полную массу дозированной формы.

30. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая варианту осуществления 29, отличающаяся тем, что агент, придающий скользкость, выбран из группы, состоящей из следующих: коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, силикат магния, тальк и их смеси; предпочтительно, если агентом, придающим скользкость, является коллоидный диоксид кремния; и смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из следующих: стеарат кальция, глицеринмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, стеарат магния, обладающие средней длиной цепи триглицериды, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, полиэтиленгликоль, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, тальк, стеарат цинка и их смеси, предпочтительно, если смазывающее вещество выбрано из числа следующих: стеарат кальция, глицерилбегенат, гидрированное касторовое масло, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и их смеси, и более предпочтительно, если смазывающим веществом является стеарат магния.

31. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-30, отличающаяся тем, что массовое отношение метформин:линаглиптин в дозированной форме составляет от 500:1 до 100:1, предпочтительно составляет от 450:1 до 150:1 и более предпочтительно составляет от 400:1 до 200:1, где масса метформина выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

32. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-31, отличающаяся тем, что количество метформина или его фармацевтически приемлемой соли в дозированной форме, выраженное в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида, равно от 400 до 1100 мг, предпочтительно равно от 500 до 1000 мг, и количество линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, выраженное в виде эквивалентной массы линаглиптина в форме свободного основания, равно от 1 до 5 мг, предпочтительно равно от 2 до 3 мг и более предпочтительно равно примерно 2,5 мг.

33. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-32, отличающаяся тем, что количество меглумина в дозированной форме равно от 5 до 35 мг, предпочтительно равно от 10 до 30 мг.

5 34. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-33, отличающаяся тем, что дозированная форма представляет собой таблетку.

10 35. Способ изготовления фармацевтической дозированной формы, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-34, отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

- i) получение гранул, содержащих линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель;
- 15 ii) получение гранул, содержащих метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин и необязательно дополнительный фармацевтически приемлемый инертный наполнитель;
- 15 iii) смешивание гранул, полученных на стадиях i) и ii), и необязательно дополнительного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя.

20 36. Способ, соответствующий варианту осуществления 35, отличающийся тем, что на стадиях i) и ii) гранулы получают путем мокрого гранулирования.

37. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-34, предназначенная для применения в медицине.

25 38. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-34, предназначенная для применения для лечения диабета типа 2.

Примеры

Пример 1: Изготовление таблеток, содержащих метформин·HCl и линаглиптин (850/2,5)

30 Таблетки 1А и 1В, содержащие 850 мг метформин·HCl и 2,5 мг линаглиптина, изготавливали с использованием ингредиентов, раскрытых в таблице 1. Таблетки 1В содержали меньшее количество меглумина.

ТАБЛИЦА 1

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
	Пример 1А		Пример 1В	
	Содержащие линаглиптин гранулы			
Линаглиптин	2,50	3,42	2,50	3,42
Маннит	65,70	89,82	65,70	89,82
Коповидон	3,60	4,92	3,60	4,92
Натриевая соль гликолята крахмала	1,35	1,85	1,35	1,85
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	73,15	100	73,15	100
	Содержащие метформин гранулы			
Метформин·HCl	850,00	87,52	850,00	88,50
Меглумин	21,50	2,21	10,65	1,11
Коповидон	97,75	10,06	97,75	10,18
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,00	0,21	2,00	0,21
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса содержащих метформин гранул	971,25	100	960,40	100
	Внегранулярные ингредиенты			
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,25		2,25	
Стеарат магния	13,35		13,20	
Полная масса ядра таблетки	1060,00		1049,00	
	Пленочное покрытие			
Покрытие Opadry®**	31,8		31,5	
Вода**	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса таблетки с покрытием	1091,8		1080,5	

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры
изготовления

5 **содержит: ГПМЦ, ПЭГ (полиэтиленгликоль), диоксид титана, желтый оксид
железа и красный оксид железа

Содержащие линаглиптин гранулы получали путем мокрого гранулирования в аппарате для гранулирования с большим сдвиговым усилием. Линаглиптин, маннит, натриевую соль гликолята крахмала и половину коповидона отвешивали и просеивали через сито с отверстиями размером 800-1000 мкм и помещали в резервуар для гранулирования с большим сдвиговым усилием, в котором их смешивали. Среду для гранулирования получали путем диспергирования оставшейся половины коповидона в воде и ее при перемешивании распыляли на предварительно полученную порошкообразную смесь. Полученные гранулы сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем.

Содержащие метформин гранулы получали путем мокрого гранулирования в аппарате для гранулирования с псевдоожиженным слоем. Метформин·HCl и половину меглумина смешивали в аппарате для гранулирования с псевдоожиженным слоем с получением однородной смеси. Среду для гранулирования получали путем смешивания коповидона, безводного коллоидного диоксида кремния и оставшейся половины меглумина в воде и эту среду для гранулирования распыляли на порошкообразную смесь. После распыления всей среды для гранулирования полученные гранулы выдерживали в псевдоожиженном слое с использованием потока воздуха для сушки гранул.

Полученные таким образом содержащие линаглиптин гранулы и содержащие метформин гранулы смешивали в сосуде, последовательно добавляли безводный коллоидный диоксид кремния и стеарат магния и перемешивали. Готовую смесь прессовали в таблетки с использованием ротационной таблетирующей машины и овальных двояковыпуклых пуансонов и получали таблетки массой 1060 мг.

Смесь для образования покрытия Opadry[®] диспергировали в воде и получали среду для нанесения пленочного покрытия. Среду для образования покрытия распыляли на таблетки в устройстве для нанесения пленочных покрытий и получали таблетки с пленочным покрытием массой 1091,80 мг, содержащие 850 мг метформингидрохлорида и 2,5 мг линаглиптина.

С использованием аналогичной методики изготавливали таблетки с пленочным покрытием 1C и 1D, содержащие такую же дозу, с использованием ингредиентов, раскрытых в таблице 2:

ТАБЛИЦА 2

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
	Пример 1C		Пример 1D	
	Содержащие линаглиптин гранулы			
Линаглиптин	2,50	3,56	2,50	3,38
Маннит	64,05	91,30	64,05	86,50
Повидон	3,60	5,13	3,60	4,86
Кросповидон			3,90	5,27
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	70,15	100	74,05	100
	Содержащие метформин гранулы			
Метформин·HCl	850,00	88,73	850,00	88,73
Меглумин	21,50	2,11	20,25	2,11
Повидон	85,75	8,95	85,75	8,95
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,00	0,21	2,00	0,21
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса содержащих метформин гранул	958,00	100	958,00	100
	Внегранулярные ингредиенты			
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,30		2,30	
Стеарат магния	13,25		13,25	
Полная масса ядра таблетки	1043,00		1047,60	
	Пленочное покрытие			
Покрытие Opadry®**	31,3		31,5	
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса таблетки с покрытием	1075,00		1080,5	

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры изготовления

5 **содержит: ГПМЦ, ПЭГ, диоксид титана, желтый оксид железа и красный оксид железа

С использованием аналогичной методики изготавливали таблетки с пленочным покрытием 1Е, содержащие такую же дозу, с использованием ингредиентов, раскрытых в таблице 3:

ТАБЛИЦА 3

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
Пример 1Е		
Содержащие линаглиптин гранулы		
Линаглиптин	2,50	3,42
Маннит	65,70	89,82
Коповидон	3,60	4,92
Натриевая соль гликолята крахмала	1,35	1,85
Вода*	сколько требуется	
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	73,15	100
Содержащие метформин гранулы		
Метформин·HCl	850,00	79,99
Меглумин	21,50	2,02
Коповидон	77,04	7,25
Лаурилсульфат натрия	5,51	0,52
Натриевая соль гликолята крахмала	108,52	10,21
Вода-этанол*	сколько требуется	
Полная масса содержащих метформин гранул	1062,57	100
Внегранулярные ингредиенты		
Безводный коллоидный диоксид кремния	4,05	
Стеарат магния	14,45	
Полная масса ядра таблетки	1154,22	
Пленочное покрытие		
Покрывание Opadry®**	34,63	
Вода*	сколько требуется	
Полная масса таблетки с покрытием	1188,85	

5

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры изготовления

**содержит: ГПМЦ, ПЭГ, диоксид титана, желтый оксид железа и красный оксид железа

В этом случае для получения содержащих метформин гранул метформин·НСІ и натриевую соль гликолята крахмала смешивали в аппарате для гранулирования с псевдоожиженным слоем с получением однородной смеси.

Среду для гранулирования получали путем смешивания коповидона, меглума и лаурилсульфата натрия в смеси воды и этанола (30:70, массовое отношение) и эту среду для гранулирования распыляли на порошкообразную смесь.

Пример 2: Изготовление таблеток, содержащих метформин·НСІ и линаглиптин (1000/2,5)

Таблетки с пленочным покрытием 2А, содержащие 1000 мг метформин·НСІ и 2,5 мг линаглиптина, изготавливали по методике, аналогичной раскрытой в примере 1, с использованием ингредиентов, приведенных в таблице 4:

ТАБЛИЦА 4

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
Содержащие линаглиптин гранулы		
Линаглиптин	2,50	3,42
Маннит	65,70	89,82
Коповидон	3,60	4,92
Натриевая соль гликолята крахмала	1,35	1,85
Вода*	сколько требуется	
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	73,15	100
Содержащие метформин гранулы		
Метформин·НСІ	1000,00	87,51
Меглумин	25,30	2,21
Коповидон	115,00	10,06
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,40	0,21
Вода*	сколько требуется	
Полная масса содержащих метформин гранул	1142,80	100
Внегранулярные ингредиенты		
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,60	
Стеарат магния	15,55	
Полная масса ядра таблетки	1234,00	
Пленочное покрытие		
Покрытие Opadry®**	37,0	
Вода*	сколько требуется	

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
Полная масса таблетки с покрытием	1271,0	

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры изготовления

**содержит: ГПМЦ, ПЭГ, тальк, диоксид титана и красный оксид железа

- 5 Аналогичным образом изготавливали таблетки с пленочным покрытием 2В и 2С, содержащие такую же дозу, с использованием ингредиентов, раскрытых в таблице 5:

ТАБЛИЦА 5

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
	Пример 2В		Пример 2С	
	Содержащие линаглиптин гранулы			
Линаглиптин	2,50	3,57	2,50	3,38
Маннит	64,00	91,30	64,00	86,49
Повидон	3,60	5,14	3,60	4,86
Кросповидон			3,90	5,27
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	70,10	100	74,00	100
	Содержащие метформин гранулы			
Метформин·HCl	1000,00	89,90	1000,00	90,22
Меглумин	25,25	2,27	25,25	2,28
Повидон	85,10	7,65	81,20	7,33
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,00	0,18	2,00	0,18
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса содержащих метформин гранул	1112,35	100	1108,45	100
	Внегранулярные ингредиенты			
Безводный коллоидный диоксид кремния	2,30		2,30	
Стеарат магния	13,25		13,25	
Полная масса ядра таблетки	1198,00		1198,00	

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
	Пример 2В		Пример 2С	
	Пленочное покрытие			
Покрытие Opadry®**	36,00		36,00	
Вода**	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса таблетки с покрытием	1234,00		1234,00	

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры изготовления

**содержит: ГПМЦ, ПЭГ, диоксид титана, желтый оксид железа и красный оксид железа

5

Аналогичным образом также изготавливали таблетки с пленочным покрытием 2D, 2E и 2F, содержащие такую же дозу, с использованием ингредиентов, раскрытых в таблице 6:

ТАБЛИЦА 6

Ингредиент	мг/таблетка		
	Пример 2D	Пример 2E	Пример 2F
	Содержащие линаглиптин гранулы		
Линаглиптин	2,50	2,50	2,50
Маннит	65,70	65,70	65,70
Коповидон	3,60	3,60	3,60
Натриевая соль гликолята крахмала	1,35	1,35	1,35
Вода*	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	73,15	73,15	73,15
	Содержащие метформин гранулы		
Метформин·HCl	1000,00	1000,00	1000,00
Меглумин	25,30	25,30	25,30
Коповидон	90,63	90,63	90,63
Лаурилсульфат натрия	6,48	13,00	25,92
Натриевая соль гликолята крахмала	127,67	121,15	108,23
Вода-этанол*	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется
Полная масса содержащих метформин гранул	1250,08	1250,08	1250,08
	Внегранулярные ингредиенты		

Ингредиент	мг/таблетка		
	Пример 2D	Пример 2E	Пример 2F
Безводный коллоидный диоксид кремния	4,77	4,77	4,77
Стеарат магния	17,00	17,00	17,00
Полная масса ядра таблетки	1345,00	1345,00	1345,00
	Пленочное покрытие		
Покрытие Opadry [®] **	40,35	40,35	40,35
Вода*	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется
Полная масса таблетки с покрытием	1385,35	1385,35	1385,35

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры изготовления

**содержит: ГПМЦ, ПЭГ, диоксид титана, желтый оксид железа и красный оксид железа

В этом случае для получения содержащих метформин гранул метформин·НСl и натриевую соль гликолята крахмала смешивали в аппарате для гранулирования с псевдоожиженным слоем с получением однородной смеси. Среду для гранулирования получали путем смешивания коповидона, меглумина и лаурилсульфата натрия в смеси воды и этанола (30:70, массовое отношение) и эту среду для гранулирования распыляли на порошкообразную смесь.

Аналогичным образом также изготавливали таблетки с пленочным покрытием 2G, 2H и 2I, содержащие такую же дозу, с использованием ингредиентов, раскрытых в таблице 7:

ТАБЛИЦА 7

Ингредиент	мг/таблетка		
	Пример 2G	Пример 2H	Пример 2I
	Содержащие линаглиптин гранулы		
Линаглиптин	2,50	2,50	2,50
Маннит	65,70	65,70	65,70
Коповидон	3,60	3,60	3,60
Натриевая соль гликолята крахмала	1,35	1,35	1,35
Вода*	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	73,15	73,15	73,15
	Содержащие метформин гранулы		
Метформин·НСl	1000,00	1000,00	1000,00

Ингредиент	мг/таблетка		
	Пример 2G	Пример 2H	Пример 2I
Меглумин	25,30	25,30	25,30
Коповидон	90,63	90,63	90,63
Лаурилсульфат натрия	13,00	-	-
Полисорбат 80	-	6,48	13,00
Натриевая соль гликолята крахмала	-	127,67	-
Кукурузный крахмал	121,15	-	121,15
Вода-этанол*	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется
Полная масса содержащих метформин гранул	1250,08	1250,08	1250,08
	Внегранулярные ингредиенты		
Безводный коллоидный диоксид кремния	4,77	4,77	4,77
Стеарат магния	17,00	17,00	17,00
Полная масса ядра таблетки	1345,00	1345,00	1345,00
	Пленочное покрытие		
Покрытие Opadry®**	40,35	40,35	40,35
Вода*	сколько требуется	сколько требуется	сколько требуется
Полная масса таблетки с покрытием	1385,35	1385,35	1385,35

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры изготовления

**содержит: ГПМЦ, ПЭГ, диоксид титана, желтый оксид железа и красный оксид железа

5

Методика изготовления являлась аналогичной раскрытой для получения таблеток примеров 2D, 2E и 2F, однако лаурилсульфат натрия заменяли на полисорбат 80 и/или натриевую соль гликолята крахмала заменяли на кукурузный крахмал, где это являлось подходящим.

10

Пример 3: Изготовление таблеток, содержащих метформин·HCl и линаглиптин (500/2,5)

Аналогичным образом изготавливали таблетки с пленочным покрытием 3A, содержащие 500 мг метформин·HCl и 2,5 мг линаглиптина, с использованием ингредиентов, раскрытых в таблице 8:

ТАБЛИЦА 8

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
Содержащие линаглиптин гранулы		
Линаглиптин	2,50	3,42
Маннит	65,70	89,82
Коповидон	3,60	4,92
Натриевая соль гликолята крахмала	1,35	1,85
Вода*	сколько требуется	
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	73,15	100
Содержащие метформин гранулы		
Метформин·HCl	500,00	87,50
Меглумин	12,65	2,21
Коповидон	57,50	10,06
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,25	0,22
Вода*	сколько требуется	
Полная масса содержащих метформин гранул	571,40	100
Внегранулярные ингредиенты		
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,25	
Стеарат магния	8,20	
Полная масса ядра таблетки	654,00	
Пленочное покрытие		
Покрытие Opadry®**	19,7	
Вода*	сколько требуется	
Полная масса таблетки с покрытием	673,7	

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры изготовления

5 **содержит: ГПМЦ, ПЭГ, тальк

Аналогичным образом изготавливали таблетки с пленочным покрытием 3В и 3С, содержащие такую же дозу, с использованием ингредиентов, раскрытых в таблице 9:

ТАБЛИЦА 9

Ингредиент	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %	мг/таблетка	Содержание внутри гранул, мас. %
	Пример 3В		Пример 3С	
	Содержащие линаглиптин гранулы			
Линаглиптин	2,50	3,57	2,50	3,38
Маннит	64,00	91,30	64,00	86,49
Повидон	3,60	5,14	3,60	4,86
Кросповидон			3,90	5,27
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса содержащих линаглиптин гранул	70,10	100	74,00	100
	Содержащие метформин гранулы			
Метформин·HCl	500,00	88,66	500,00	88,64
Меглумин	12,65	2,24	12,65	2,24
Повидон	50,05	8,87	50,15	8,89
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,25	0,22	1,25	0,22
Вода*	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса содержащих метформин гранул	563,95	100	564,05	100
	Внегранулярные ингредиенты			
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,25		1,25	
Стеарат магния	8,20		8,20	
Полная масса ядра таблетки	643,50		647,50	
	Пленочное покрытие			
Покрытие Opadry®**	19,50		19,50	
Вода**	сколько требуется		сколько требуется	
Полная масса таблетки с покрытием	663,00		667,00	

*растворитель, добавленный и удаленный в ходе проведения процедуры
изготовления

5 **содержит: ГПМЦ, ПЭГ, тальк

Сравнительный пример

Препарат сравнительного примера в виде таблетки с пленочным покрытием, содержащей 850 мг метформин·HCl и 2,5 мг линаглиптина, изготавливали по методике, раскрытой в примере 1, с использованием компонентов, раскрытых для изготовления таблетки примера 1B, но без использования какого-либо количества меглумина для получения содержащих метформин гранул.

Пример 4: Исследование стабильности

Стабильность дозированных форм, предлагаемых в настоящем изобретении, исследовали с использованием двух таблеток с пленочным покрытием, содержащих 850 мг метформин·HCl и 2,5 мг линаглиптина, раскрытых в примере 1 (примеры 1A и 1B), и результаты сопоставляли с результатами, полученными для таблетки, раскрытой в сравнительном примере, содержащей такие же количества активных веществ, но не содержащей меглумин (C2), и с результатами, полученными для имеющейся в продаже таблетки с пленочным покрытием джентадуэто[®], содержащей такую же дозу (C1), как это представлено в приведенной ниже таблице 9.

Исследования проводили в следующие моменты времени: начальный (0), после хранения при 40°C и ОВ (относительная влажность), равной 75%, в течение 1 месяца (1), после хранения при 50°C и ОВ, равной 75%, в течение 1 месяца (2), после хранения при 25°C и ОВ, равной 60%, в течение 3 месяцев (3), после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 3 месяцев (4), после хранения при 25°C и ОВ, равной 60%, в течение 6 месяцев (5), после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев (6), после хранения при 25°C и ОВ, равной 60%, в течение 9 месяцев (7) и после хранения при 25°C и ОВ, равной 60%, в течение 12 месяцев (8).

ТАБЛИЦА 10

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
	Линаглиптин (%)								
1B	95,8	96,0	95,6	96,0	96,1	95,6	96,0	95,9	96,6
1A	96,7	96,2	97,0	95,5	96,4	95,0	96,3	95,9	95,7
C1	99,7	100,6	99,3		99,9	100,5	100,0	98,5	100,2
C2	95,5	95,0	93,8	95,6	93,9	95,6	92,5	95,1	95,1
	Полное количество относящихся к линаглиптину примесей								
1B	0,30	0,24	0,41	0,27	0,37	0,34	0,43	0,27	0,35

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1A	0,26	0,26	0,33	0,27	0,37	0,34	0,42	0,36	0,34
C1	0,60	0,64	0,79		0,65	0,62	0,76	0,57	0,64
C2	0,26	0,52	1,14	0,42	1,28	0,55	1,61	0,56	0,70
	Метформин (%)								
1B	100,7	99,4	98,8	99,4	100,3	99,7	99,5	100,2	99,5
1A	100,7	99,1	98,9	99,5	99,6	99,2	99,3	100,3	99,6
C1	97,7	98,4	98,8		99,0	99,8	100,1	99,3	99,6
C2	100,3	99,4	99,1	99,4	100,0	99,5	99,1	100,1	100,4
	Полное количество относящихся к метформину примесей								
1B	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР
1A	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР
C1	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР
C2	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР	НПР

В приведенной выше таблице НПР означает значение ниже порога регистрации. В случае относящихся к метформину примесей порог регистрации составляет 0,01%.

5 Можно видеть, что таблетки с пленочным покрытием, предлагаемые в настоящем изобретении (1A и 1B), являются стабильными, тогда как происходит явное увеличение количества относящихся к линаглиптину примесей в сравнительных таблетках C2, которые не содержат меглумин.

10 Кроме того, таблетки с пленочным покрытием, предлагаемые в настоящем изобретении (1A и 1B), обладают более высокой чистотой, чем имеющийся в продаже продукт джентадуэто® (C1).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, содержащая линаглиптин и метформин, **отличающаяся тем**, что она включает:

а) гранулы первого типа, содержащие линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель; и

б) гранулы второго типа, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль и меглумин.

2. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по п. 1, **отличающаяся тем**, что линаглиптин находится в форме свободного основания.

3. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по п.п. 1 или 2, **отличающаяся тем**, что метформин находится в форме метформингидрохлорида.

4. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-3, **отличающаяся тем**, что содержание линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли в содержащей линаглиптин грануле находится в диапазоне 1-10 мас.%, предпочтительно в диапазоне 2-8 мас.% и более предпочтительно в диапазоне 3-6 мас.% в пересчете на полную массу содержащей линаглиптин гранулы.

5. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-4, **отличающаяся тем**, что фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, включенный в содержащую линаглиптин гранулу, выбран из числа следующих: наполнитель, связующее, разрыхлитель и их смеси.

6. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-5, **отличающаяся тем**, что содержащая линаглиптин гранула

включает наполнитель, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из следующих: декстроза, маннит, сорбит, ксилит и их смеси.

5 7. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по п.п. 1-6, **отличающаяся тем**, что содержащая линаглиптин гранула включает связующее, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из следующих: коповидон, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, повидон и их смеси.

10 8. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по п.п. 1-7, **отличающаяся тем**, что содержащая линаглиптин гранула включает разрыхлитель, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из следующих: натриевая соль кроскармеллозы, кросповидон, натриевая соль гликолята крахмала и их смеси.

15 9. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-8, **отличающаяся тем**, что содержание метформина или его фармацевтически приемлемой соли в содержащей метформин грануле находится в диапазоне 70-99 мас.%, предпочтительно в диапазоне 75-95 мас.%, более предпочтительно в диапазоне 80-92 мас.% и еще более предпочтительно в
20 диапазоне 85-90 мас.% в пересчете на полную массу содержащей метформин гранулы.

25 10. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-9, **отличающаяся тем**, что массовое отношение метформин или его фармацевтически приемлемая соль: меглумин в содержащей метформин грануле составляет от 85:1 до 15:1, где масса метформина или его фармацевтически приемлемой соли выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

30 11. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-10, **отличающаяся тем**, что массовое отношение метформин: линаглиптин в дозированной форме составляет от 500:1 до 100:1, где

масса метформина выражена в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида.

5 12. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-11, **отличающаяся тем**, что количество метформина или его фармацевтически приемлемой соли в дозированной форме, выраженное в виде эквивалентной массы метформингидрохлорида, равно от 400 до 1100 мг, и количество линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, выраженное в виде эквивалентной массы линаглиптина в форме свободного
10 основания, равно от 1 до 5 мг.

13. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-12, **отличающаяся тем**, что дозированная форма представляет собой таблетку.

15 14. Способ изготовления фармацевтической дозированной формы по любому из п.п. 1-13, **отличающийся тем**, что он включает следующие стадии:

- 20 i) получение гранул, содержащих линаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель;
- ii) получение гранул, содержащих метформин или его фармацевтически приемлемую соль, меглумин и необязательно дополнительный фармацевтически приемлемый инертный наполнитель;
- 25 iii) смешивание гранул, полученных на стадиях i) и ii), и необязательно дополнительного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя.

15. Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения по любому из п.п. 1-13 для применения в медицине.