

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292361 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.17(22) Дата подачи заявки  
2021.02.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 31/70* (2006.01)  
*A61P 5/50* (2006.01)  
*A61K 31/155* (2006.01)

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДАПАГЛИФЛОЗИН

(31) EP20460013

(32) 2020.02.21

(33) EP

(86) PCT/EP2021/053880

(87) WO 2021/165316 2021.08.26

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

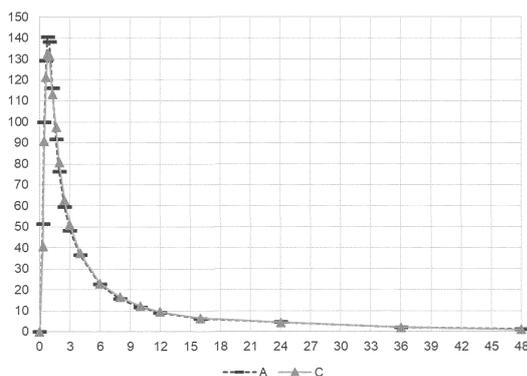
(72) Изобретатель:

Качмарек Матеуш, Пшерара Шимон,  
Храковски Юлия, Дзик Якуб (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 композиция содержащего дапаглифлозин гранулята, которая является подходящей для изготовления капсул или таблеток. В изобретении также описана фармацевтическая дозированная форма, предназначенная для перорального введения, которая включает такой гранулят. В изобретении также описан способ получения содержащего дапаглифлозин гранулята и применение содержащих его дозированных форм для лечения сахарного диабета.



A1

202292361

202292361

A1

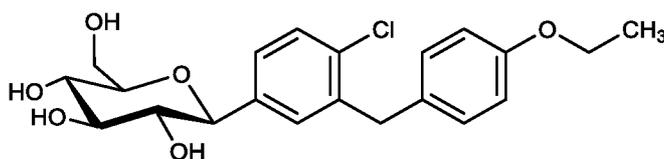
## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДАПАГЛИФЛОЗИН

5 Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента противодиабетическое лекарственное средство - дапаглифлозин.

Уровень техники

10 Противодиабетическое лекарственное средство - дапаглифлозин представляет собой эффективный, конкурентоспособный, обладающий обратимым воздействием, высокой селективностью и активный при пероральном введении ингибитор натрийзависимого сопереносчика глюкозы 2 (SGLT2) человека, который является основным переносчиком, обеспечивающим  
15 реабсорбцию глюкозы в почках. Структура дапаглифлозина представлены ниже:



Дапаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2, путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, приводящей к выведению глюкозы с мочой (глюкоурез).

20 Дапаглифлозин выпускается под торговым названием форксига<sup>®</sup> и он показан для лечения недостаточно контролируемого сахарного диабета типа 2 у взрослых в качестве средства, используемого в дополнение к диете и физическим упражнениям, в виде монотерапии или в комбинации с другими противодиабетическими средствами. Форксига<sup>®</sup> также показана для лечения  
25 взрослых, страдающих недостаточно контролируемым сахарным диабетом типа 1, в качестве средства, используемого в дополнение к инсулину.

Дапаглифлозин также имеется в продаже в виде дозированных форм, представляющих собой комбинацию фиксированных доз, содержащую другие противодиабетические лекарственные средства. Так, например, лекарственное  
30 средство ксигдуо<sup>®</sup> содержит комбинацию дапаглифлозина и метформина и лекарственное средство кутерн<sup>®</sup> содержит дапаглифлозин и саксаглиптин.

Форксига<sup>®</sup>, ксигдуо<sup>®</sup> и кутерн<sup>®</sup> имеются в продаже в виде таблеток с пленочным покрытием, в которых дапаглифлозин находится в форме моногидрата с пропандиолом дапаглифлозина, который представляет собой кристаллический сольват, содержащий дапаглифлозин, (S)-(+)-1,2-пропандиол и воду при отношении количеств, составляющем 1:1:1.

Инертными наполнителями, содержащимися в ядре таблетки форксига<sup>®</sup>, являются микрокристаллическая целлюлоза (разбавитель), безводная лактоза (разбавитель), кросповидон (разрыхлитель), диоксид кремния (агент, придающий скользкость) и стеарат магния (смазывающее вещество). Она имеет в продаже в виде таблеток, содержащих дозу, равную 5 мг и 10 мг.

В заявке на международный патент WO 2008/002824-A1 раскрыты кристаллические формы дапаглифлозина, которые все являются сольватированными или находятся в виде комплекса, а именно с (S)-1,2-пропандиолом и водой (молярное отношение: 1:1:1), с (R)-1,2-пропандиолом и водой (молярное отношение: 1:1:1), с этанолом и водой (молярное отношение: 1:1:2), с этиленгликолем и водой (молярное отношение: 1:1:2), с L-пролином (молярные отношения: 1:2 и 1:1), с L-пролином и водой (молярное отношение: 1:1:0,5) и с L-фенилаланином (молярное отношение: 1:1).

В заявке на международный патент WO 2008/116179-A1 раскрыты фармацевтические препараты в виде капсул и таблеток, содержащие дапаглифлозин или кристаллические гидраты с (R)- и (S)-1,2-пропандиолами дапаглифлозина. Раскрытые препараты содержат агент, увеличивающий объем (предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу и/или моногидрат лактозы), связующее (предпочтительно предварительно желатинизированный крахмал), разрыхлитель (предпочтительно, натриевую соль гликолята крахмала, натриевую соль кроскармеллозы и/или кросповидон), смазывающее вещество (предпочтительно, стеарат магния) и агент, придающий скользкость, (предпочтительно, диоксид кремния и/или тальк). Раскрыто, что лактоза является особенно подходящим агентом, увеличивающим объем, для таблеток и что натриевая соль кроскармеллозы и/или кросповидон являются особенно подходящими разрыхлителями для препаратов в виде таблеток.

В заявках на международные патенты WO 03/099836-A1 и WO 2004/063209-A2 раскрыто получение несольватированного, находящегося в свободной форме

дапаглифлозина, который получают в виде стеклообразного некристаллического вещества.

Использование дапаглифлозина в его свободной несольватированной форме может обеспечить преимущества, например, меньшее количество стадий  
5 получения вследствие отсутствия необходимости получения гидрата пропиленгликоля. Кроме того, использование несольватированной формы обеспечивает уменьшения количества проглатываемых пациентами дополнительных веществ, а именно, пропиленгликоля, сопутствующего активному веществу, это является желательным с точки зрения безопасности.

10 Дапаглифлозин в несольватированной форме является аморфным веществом. Использование аморфных активных ингредиентов обычно может обеспечивать преимущества, например, обеспечение лучшей растворимости. Однако сообщали, что в этом случае аморфный дапаглифлозин является гигроскопичным и его использования для приготовления фармацевтических  
15 препаратов приводит к таким затруднениям, как недостаточная однородность состава и неудовлетворительные стабильность при хранении и профиль растворимости, которые могут привести к ухудшению биологической доступности лекарственного средства. В данной области техники раскрыты несколько подходов для получения содержащих дапаглифлозин  
20 фармацевтических композиций, включающих несольватированный аморфный дапаглифлозин, с помощью которых предприняты попытки преодолеть эти затруднения.

В заявке на международный патент WO2012/163546-A1 раскрыто получение комплекса включения дапаглифлозин/циклодекстрин, который  
25 является подходящим для приготовления фармацевтических препаратов, поскольку он является негигроскопичным, обладает высокой растворимостью и высокой стабильностью при хранении. Таблетки, изготовленные с использованием включенного в комплекс дапаглифлозина, в качестве инертных наполнителей содержат моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу,  
30 кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

В заявке на международный патент WO2015/011113-A1 раскрыты фармацевтические композиции, содержащие аморфный дапаглифлозин, находящийся в виде твердых дисперсий и адсорбатов, которые обладают

улучшенными обрабатываемостью, однородностью состава, стабильностью и профилем растворимости. Аморфные твердые дисперсии получают путем растворения дапаглифлозина и одного подходящего полимера в растворителе, необязательно распыления раствора на носитель и последующего выпаривания растворителя. Адсорбаты содержат аморфный дапаглифлозин, адсорбированный на поверхности подложки, например, микрокристаллической целлюлозы, и их получают путем объединения раствора дапаглифлозина с подложкой и последующего удаления растворителя. Раскрыты таблетки, содержащие указанные твердые дисперсии и адсорбаты, дополнительно содержащие дополнительные инертные наполнители, например, разрыхлители, такие как натриевая соль кроскармеллозы.

В заявке на международный патент WO 2015/128853-A1 также раскрыты фармацевтические композиции, включающие содержащие дапаглифлозин твердые дисперсии. Указанные твердые дисперсии можно получить по методике с использованием растворителя или по методике экструзии расплава. В методике с использованием растворителя получают, например, раствор или дисперсию, содержащую дапаглифлозин и носитель (такой как, например, полиэтиленгликоль или гипромеллоза), которую используют для гранулирования со смесью, содержащей один или большее количество инертных наполнителей, и затем гранулы сушат и получают твердую дисперсию лекарственного средства, включенную в инертные наполнители. Указанные гранулы можно смешать с дополнительными внегранулярными инертными наполнителями, обычно с наполнителем, разрыхлителем, агентом, придающим скользкость, и смазывающим веществом, и спрессовать в таблетки.

В заявке на международный патент WO 2016/161995-A1 раскрыты стабилизированные аморфные формы дапаглифлозина, находящиеся в виде твердых дисперсий или твердых растворов, содержащих полимеры, сахараиды, олигосахарида, полисахарида или мочевины, которые можно использовать в комбинации с фармацевтическими инертными наполнителями для получения стабильных фармацевтических композиций, таких как таблетки. Указанные стабилизированные формы можно получить по методике растворения или по методике плавления.

В заявке на международный патент WO 2018/167589-A1 раскрыты стабильные фармацевтические композиции, содержащие аморфный дапаглифлозин и по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество.

5 В заявке на патент Индии IN 201621023508-A раскрыты стабильные фармацевтические композиции, содержащие аморфный дапаглифлозин, где содержание воды в дапаглифлозине находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 5 мас.%. Раскрыты таблетки, изготовленные путем сухого гранулирования или путем прямого прессования, содержащие аморфный дапаглифлозин, микрокристаллическую целлюлозу, безводную лактозу, 10 кросповидон и смазывающие вещества и/или агенты, придающие скользкость.

Поэтому необходимо разработать содержащие дапаглифлозин фармацевтические композиции, включающие дапаглифлозин в свободной форме, которые легко получить, которые являются стабильными, обладают хорошим профилем растворимости, которые обладают хорошей биологической 15 доступностью, и которые являются более безопасными вследствие того, что они обладают уменьшенным количеством инертных наполнителей.

Объект настоящего изобретения

Объектом настоящего изобретения является композиция гранулята, содержащая дапаглифлозин.

20 Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая дозированная форма, включающая содержащий дапаглифлозин гранулят.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения содержащего дапаглифлозин гранулята и приготовление включающей его фармацевтической дозированной формы.

25 Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая дозированная форма, включающая содержащий дапаглифлозин гранулят, предназначенная для применения для лечения, в особенности, для лечения диабета.

Описание чертежей

30 На фиг. 1 представлено сопоставление зависимостей средней концентрации дапаглифлозина в плазме (нг/мл) от времени (ч) после введения содержащей 10 мг дапаглифлозина таблетки с пленочным покрытием примера 1 (А) и имеющейся в продаже содержащей 10 мг таблетки форксига® (С), как это

раскрыто в примере 6. По оси X указано время (ч) и по оси Y указана концентрация в крови (нг/мл).

5 На фиг. 2 представлено сопоставление зависимостей средней концентрации дапаглифлозина в плазме (нг/мл) от времени (ч) после введения содержащей 10 мг дапаглифлозина таблетки с пленочным покрытием примера 2 (B) и имеющейся в продаже содержащей 10 мг таблетки форксига® (C), как это раскрыто в примере 6. По оси X указано время (ч) и по оси Y указана концентрация в крови (нг/мл).

10 На фиг. 3 представлены полученные с помощью ППРГ рентгенограммы образцов аморфного дапаглифлозина без воздействия каких-либо различных факторов (рентгенограмма 0) или после прессования при силе, равной 3 т, в течение 2 с (рентгенограмма I), или после смачивания водой и сушки (рентгенограмма II), или после смачивания этанолом и сушки (рентгенограмма III), как это раскрыто в примере 7. По оси X указан угол  $2\theta$  и по оси Y указана интенсивность.

15 На фиг. 4 представлено сопоставление полученных с помощью порошковой рентгенографии (ППРГ) рентгенограмм для образца содержащей дозу, равную 10 мг, таблетки с пленочным покрытием примера 1, упакованной в блистеры из алюминиевой фольги, после хранения при  $40^{\circ}\text{C}$  и ОВ (относительная влажность), равной 75%, в течение 6 месяцев (рентгенограмма a1), образца плацебо (рентгенограмма b1), образца аморфного дапаглифлозина (рентгенограмма c) и образца кристаллической формы А гидрата дапаглифлозина (рентгенограмма d). По оси X указан угол  $2\theta$  и по оси Y указана интенсивность.

20 На фиг. 5 представлено сопоставление полученных с помощью ППРГ рентгенограмм для образца содержащей дозу, равную 10 мг, таблетки с пленочным покрытием примера 1, упакованной в блистеры из полихлортрифторэтилена (ПХТФЭ), после хранения при  $40^{\circ}\text{C}$  и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев (рентгенограмма a2), образца плацебо (рентгенограмма b1), образца аморфного дапаглифлозина (рентгенограмма c) и образца кристаллической формы А гидрата дапаглифлозина (рентгенограмма d). По оси X указан угол  $2\theta$  и по оси Y указана интенсивность.

На фиг. 6 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм для образца содержащей дозу, равную 10 мг, таблетки с пленочным покрытием примера 2, упакованной в блистеры из алюминиевой фольги, после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев (рентгенограмма а3), образца плацебо (рентгенограмма b2), образца аморфного дапаглифлозина (рентгенограмма с) и образца кристаллической формы А гидрата дапаглифлозина (рентгенограмма d). По оси X указан угол  $2\theta$  и по оси Y указана интенсивность.

На фиг. 7 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм для образца содержащей дозу, равную 10 мг, таблетки с пленочным покрытием примера 2, упакованной в блистеры из полихлортрифторэтилена (ПХТФЭ), после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев (рентгенограмма а4), образца плацебо (рентгенограмма b2), образца аморфного дапаглифлозина (рентгенограмма с) и образца кристаллической формы А гидрата дапаглифлозина (рентгенограмма d). По оси X указан угол  $2\theta$  и по оси Y указана интенсивность.

#### Подробное описание изобретения

Объектом настоящего изобретения является композиция гранулята, предназначенная для помещения в капсулы или для формирования таблеток, отличающаяся тем, что композиция гранулята в основном состоит из:

- а) дапаглифлозина;
- б) наполнителя, выбранного из числа следующих: маннит, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси;
- с) агента, придающего скользкость; и
- д) необязательно смазывающего вещества.

Авторы настоящего изобретения разработали содержащий дапаглифлозин гранулят, который является подходящим для приготовления дозированных форм для перорального введения, предназначенных для введения дапаглифлозина в свободной несольватированной форме. Согласно изобретению неожиданно обнаружено, что дозированные формы, приготовленные с использованием этого гранулята, обладают высокими растворимостью и биологической доступностью, и обладают хорошей стабильностью при хранении, несмотря на использование аморфного дапаглифлозина. Разработанный препарат является простым и для его

приготовления не требуется использование таких сложных методик приготовления, как раскрытые в данной области техники для включения в препараты аморфного дапаглифлозина, в частности, не требуется получение твердых дисперсий, адсорбатов или представляющих собой комплексы форм.

5 Кроме того, в простом разработанном препарате не требуется наличие улучшающих растворимость инертных наполнителей, таких как циклодекстрины или поверхностно-активные вещества, напротив, он содержит лишь небольшое количество инертных наполнителей и, в частности, не требуется использование какого-либо разрыхляющего агента.

10 В действительности, согласно изобретению неожиданно обнаружено, что таблетка, изготовленная с использованием композиции гранулята, предлагаемой в настоящем изобретении, является биоэквивалентной имеющейся в продаже таблетке форксига<sup>®</sup>, несмотря на использование дапаглифлозина в некристаллической аморфной форме и несмотря на то, что она не содержит  
15 какого-либо разрыхлителя, в частности, кросповидона, который, например, содержится в таблетках форксига<sup>®</sup>.

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  
20 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  
25 указанные предельные значения. Выраженные в процентах значения (% , мас.%) всегда являются выраженными в массовых процентах значениями.

Фармацевтические инертные наполнители, использующиеся для получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, хорошо известны в области приготовления фармацевтических препаратов и описаны во многих справочниках и Фармакопеях, например, в справочнике R.C. Rowe, P.J. Sheskey & M.E. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6<sup>th</sup> Edition,  
30 Pharmaceutical Press, 2009, и/или в Европейской Фармакопее.

### Композиция гранулята

Термин "композиция гранулята" при использовании в настоящем изобретении, альтернативно, также описанный, как "содержащий дапаглифлозин гранулят" или просто "гранулят" означает сухую смесь всех указанных  
5 компонентов, т. е. дапаглифлозина, наполнителя, агента, придающего скользкость, и необязательно смазывающего вещества, и ее можно получить путем простого сухого смешивания всех этих компонентов или ее можно получить по обычным методикам гранулирования, обычно путем сухого  
10 гранулирования этих компонентов, или ее можно получить путем сухого гранулирования одной части компонентов и смешивания полученных гранул с оставшимися компонентами, находящимися в порошкообразной форме.

Композиция гранулята, предлагаемая в настоящем изобретении, "в основном состоит" из указанных компонентов, т. е. из дапаглифлозина, наполнителя, агента, придающего скользкость, и необязательно смазывающего  
15 вещества. Это означает, что в содержащий дапаглифлозин гранулят не включены другие активные ингредиенты и в основном не включены другие фармацевтические инертные наполнители; однако выражение "в основном состоит" все же означает наличие некоторых второстепенных дополнительных инертных наполнителей в таких небольших количествах, что они не оказывают  
20 воздействие на характеристики композиции гранулята, например, она все же включает небольшое количество другого наполнителя, количество обычно меньше или равно 5 мас.%, или меньше 4 мас.%, или меньше 3 мас.%, или меньше 2 мас.%, или меньше 1 мас.%, указанным наполнителем, в частности, может являться, например, карбонат кальция, декстрин, декстроза, фруктоза или  
25 мальтодекстрин; другим примером является окрашивающий агент, обычно содержащийся в количестве, меньшем или равном 1 мас.%, предпочтительно меньшем 0,5 мас.% и еще более предпочтительно меньшем 0,1 мас.%. Таким образом, альтернативно, объект настоящего изобретения можно определить, как композицию гранулята, предназначенную для помещения в капсулы или для  
30 формирования таблеток, отличающуюся тем, что композиция гранулята состоит из: а) дапаглифлозина; б) наполнителя, выбранного из числа следующих: маннит, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси; с) агента, придающего скользкость; д) необязательно смазывающего вещества; е) необязательно

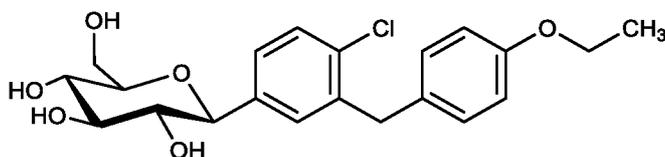
дополнительного наполнителя в количестве, меньшем или равном 5 мас.%, или меньшем 4 мас.%, или меньшем 3 мас.%, или меньшем 2 мас.% или меньшем 1 мас.%, предпочтительно выбранного из числа следующих: карбонат кальция, декстрин, декстро́за, фрукто́за, мальтодекстрин и их смеси; и f) необязательно окрашивающего агента.

В одном варианте осуществления композиция гранулята состоит только из указанных компонентов а) - d).

В одном варианте осуществления композиция гранулята, предлагаемая в настоящем изобретении, по данным о потерях при сушке (ППС) обычно обладает содержанием влаги, составляющим не более 6 мас.%, предпочтительно не более 5 мас.%, например, содержит от 0,5 до 5 мас.%.

#### Дапаглифлозин

Дапаглифлозин является международным непатентованным названием (МНН), присвоенным веществу - (1*S*)-1,5-ангидро-1-*C*-{4-хлор-3-[(4-этоксифенил)метил]фенил}-*D*-глюциту (регистрационный № CAS: 461432-26-8), которое обладает приведенной ниже структурой:



Термин "дапаглифлозин" при использовании в настоящем описании и в формуле изобретения означает аморфный дапаглифлозин. Аморфный дапаглифлозин находится в свободной несольватированной форме, где термин "несольватированный" также включает негидратированные формы.

В данной области техники хорошо известно, что аморфное твердое вещество означает, что его молекулы не упорядочены с образованием какой-либо повторяющейся кристаллической структуры. Термин "аморфный" при использовании в настоящем изобретении в отношении дапаглифлозина означает, что в основном весь дапаглифлозин находится в аморфном состоянии, и "в основном весь" обычно означает, что не менее 80%, предпочтительно не менее 85%, еще более предпочтительно не менее 90%, еще более предпочтительно не менее 92%, еще более предпочтительно не менее 94%, еще более предпочтительно не менее 96%, еще более предпочтительно не менее 98%, еще

более предпочтительно не менее 99% и еще более предпочтительно примерно 100% дапаглифлозина находится в аморфном состоянии.

5 Как это хорошо известно в данной области техники, аморфный дапаглифлозин можно идентифицировать путем анализа с помощью порошковой рентгенографии (ПРРГ), а именно, на основании отсутствия пиков, соответствующих кристаллическим фазам. Полученные с помощью ПРРГ рентгенограммы нескольких образцов аморфного дапаглифлозина представлены на фиг. 3.

10 Содержание дапаглифлозина в композиции гранулята обычно составляет от 1 до 10 мас.%.  
15

В одном варианте осуществления содержание дапаглифлозина в композиции гранулята предпочтительно составляет от 2 до 10 мас.%, более предпочтительно составляет от 3 до 8 мас.%, еще более предпочтительно составляет от 4 до 6 мас.% и еще более предпочтительно составляет примерно 5 мас.% в пересчете на полную массу гранулята.

В другом варианте осуществления содержание дапаглифлозина в композиции гранулята предпочтительно составляет от 1 до 5 мас.% и более предпочтительно составляет от 1,5 до 3 мас.% в пересчете на полную массу гранулята.

20 Аморфный дапаглифлозин можно получить так, как это раскрыто, например, в заявке на международный патент WO 03/099836-A1 или, например, в заявке на международный патент WO2017/221211-A1.

25 Как это раскрыто в примере 7, показано, что аморфный дапаглифлозин является стабильным по отношению к полиморфизму и остается в аморфном состоянии несмотря на воздействие различных факторов во время проведения способа получения или во время хранения.

Использование несольватированного дапаглифлозина может являться благоприятным для уменьшения количества лишних неактивных веществ, сопутствующих дапаглифлозину, таких как пропандиол, содержащийся в имеющих в продаже таблетках форксига<sup>®</sup>, наличие которого, возможно, может привести к нежелательным побочным эффектам или аллергическим реакциям.

30 Таким образом, таблетки, содержащие дозу, равную 5 и 10 мг, изготовленные в примерах 1 и 2 в соответствии с настоящим изобретением,

содержат только 5 и 10 мг активного вещества, тогда имеющиеся в продаже таблетки фортисига® содержат 6,15 и 12,30 мг моногидрата с пропандиолом дапаглифлозина соответственно.

#### Наполнитель

5 Композиция гранулята, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит наполнитель, выбранный из числа следующих: маннит, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

10 Маннит и микрокристаллическая целлюлоза являются хорошо известными фармацевтическими инертными наполнителями, которые обычно используют в качестве наполнителей (также известных, как разбавители) в таблетках и капсулах.

15 Обладающие разным размером частиц и содержанием влаги микрокристаллические целлюлозы (МКЦ) имеются в продаже и все они являются подходящими для использования в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении. Средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы обычно находится в диапазоне от примерно 50 до примерно 180 мкм.

20 Так, например, можно использовать, в частности, микрокристаллические целлюлозы разных имеющихся в продаже марок, например, выпускающиеся фирмой Dupont под торговым названием Avicel® (например, Avicel® 101, Avicel® 102 или Avicel® 200); или выпускающиеся фирмой JRS Pharma под торговым названием Vivapur® (например, Vivapur® 101 или Vivapur® 102); или выпускающиеся фирмой Pharmatrans SANAQ (например, MCC Sanaq 101, MCC Sanaq 102 или MCC Sanaq 200).

25 Манниты также имеются в продаже и можно приобрести обладающие разным размером частиц манниты и у различных поставщиков, все они являются подходящими для получения гранулята, предлагаемого в настоящем изобретении. Так, например, фирма Roquette выпускает обладающие разными размерами частиц манниты под торговым названием Pearlitol®.

30 Количество наполнителя в содержащем дапаглифлозин грануляте обычно равно от 80 до 97 мас.%, предпочтительно равно от 85 до 96 мас.% и более предпочтительно равно от 90 до 95 мас.% в пересчете на полную массу композиции гранулята.

В одном варианте осуществления наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза.

В одном варианте осуществления наполнителем является маннит.

5 В одном варианте осуществления наполнителем является смесь микрокристаллической целлюлозы и маннита.

В одном варианте осуществления наполнитель выбран из числа следующих: (i) микрокристаллическая целлюлоза и (ii) смесь микрокристаллической целлюлозы и маннита.

10 Если композиция содержит и микрокристаллическую целлюлозу, и маннит, то массовое отношение МКЦ:маннит обычно составляет от 5:1 до 1:1, предпочтительно составляет от 4,5:1 до 2:1, более предпочтительно составляет от 4:1 до 3:1 и еще более предпочтительно равно примерно 3,5:1.

Агент, придающий скользкость

15 Композиция гранулята, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит агент, придающий скользкость. Предпочтительно, если агент, придающий скользкость, выбран из числа следующих: диоксид кремния, оксид магния, силикат магния, трисиликат магния, тальк и их смеси, более предпочтительно, если агентом, придающим скользкость, является диоксид кремния.

20 Количество агента, придающего скользкость, в композиции гранулята, предлагаемой в настоящем изобретении, обычно равно от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно равно от 0,5 до 5 мас.% в пересчете на полную массу гранулята.

25 В одном варианте осуществления количество агента, придающего скользкость, предпочтительно равно от 0,75 до 3 мас.%, более предпочтительно равно от 1 до 2 мас.% и еще более предпочтительно равно примерно 1,5 мас.% в пересчете на полную массу содержащего дапаглифлозин гранулята.

30 В другом варианте осуществления количество агента, придающего скользкость, предпочтительно равно от 3 до 5 мас.%, более предпочтительно равно от 3,5 до 4 мас.% в пересчете на полную массу содержащего дапаглифлозин гранулята.

Смазывающее вещество

Композиция гранулята, предлагаемая в настоящем изобретении, необязательно может содержать смазывающее вещество. Смазывающее

вещество, в частности, может быть выбрано из числа следующих: стеарат кальция, глицеринмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, стеарат магния, пальмитиновая кислота, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и стеарат цинка, и их смеси.

5 Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния.

В одном варианте осуществления композиция содержит смазывающее вещество.

В одном варианте осуществления композиция не содержит какое-либо смазывающее вещество.

10 Если композицию гранулята используют для изготовления таблетки, то предпочтительно, если она содержит смазывающее вещество, поскольку оно способствует предотвращению прилипания материала таблетки к поверхности матриц и пуансонов в ходе изготовления таблеток.

15 Добавление смазывающего вещества обычно проводят в виде последней стадии получения композиции гранулята, предлагаемой в настоящем изобретении, обычно путем его тщательного сухого смешивания с предварительно полученными гранулами.

20 Количество смазывающего вещества в грануляте, если оно содержится, обычно равно от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно равно от 0,5 до 3,5 мас.% в пересчете на полную массу содержащего дапаглифлозин гранулята.

**Фармацевтическая дозированная форма**

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая дозированная форма, включающая содержащий дапаглифлозин гранулят.

25 Предпочтительно, если фармацевтическая дозированная форма выбрана из числа следующих: таблетка и капсула.

30 Альтернативно, подходящими также могут являться другие дозированные формы, например, содержащий одну дозу пакетик-саше, где в содержащий отдельную дозу пакетик-саше помещают терапевтически эффективную дозу содержащего дапаглифлозин гранулята. В этом случае композицию гранулята можно вводить вместе с водой или с другой подходящей жидкостью, или ее также можно непосредственно проглотить.

В одном варианте осуществления содержащий дапаглифлозин гранулят, предлагаемый в настоящем изобретении, является единственным компонентом

фармацевтической дозированной формы, т. е. он является единственным компонентом ядра таблетки или наполняющего материала для капсулы, или содержимого пакетика-саше. Другими словами, ядро таблетки или наполняющий материал для капсулы состоит из содержащего дапаглифлозин гранулята.

5 Приготовленная таким образом фармацевтическая дозированная форма представляет собой содержащую одно лекарственное средство дозированную форму, содержащую дапаглифлозин в качестве единственного активного ингредиента.

10 В другом варианте осуществления содержащий дапаглифлозин гранулят, предлагаемый в настоящем изобретении, объединяют со вторым активным ингредиентом, обычно находящимся в форме второго гранулята. Альтернативно, содержащий дапаглифлозин гранулят можно объединить более, чем с одним дополнительным активным ингредиентом, например, со вторым и третьим активными ингредиентами, находящимися в форме второго и третьего  
15 гранулята. Содержащий дапаглифлозин гранулят и второй, и необязательно дополнительный грануляты можно смешать и получить смесь гранулятов, которую можно спрессовать с получением ядра таблетки или капсулировать с получением капсулы, или, альтернативно, поместить в содержащий одну дозу пакетик-саше. Альтернативно, комбинацию гранулятов можно спрессовать с  
20 получением двухслойной или многослойной таблетки. Приготовленная таким образом фармацевтическая дозированная форма представляет собой комбинацию фиксированных доз и ядро таблетки или наполняющий материал для капсулы состоит из содержащего дапаглифлозин гранулята и дополнительного активного ингредиента или ингредиентов, предпочтительно находящихся в форме второго  
25 и дополнительного гранулятов.

Обычно вторым и дополнительным активными ингредиентами, предназначенными для объединения с дапаглифлозином, также являются противодиабетические лекарственные средства, предназначенные для комбинированного лечения сахарного диабета.

30 В одном варианте осуществления вторым противодиабетическим лекарственным средством, предназначенным для объединения с дапаглифлозином, является метформин или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно метформингидрохлорид.

В этом варианте осуществления, фармацевтическая дозированная форма состоит из содержащего дапаглифлозин гранулята и содержащего метформин гранулята.

5 В одном варианте осуществления содержащий метформин гранулят включает метформин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно метформингидрохлорид, наполнитель, связующее и  
10 необязательно смазывающее вещество; предпочтительно, если содержащий метформин гранулят состоит из метформина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно метформингидрохлорида, наполнителя, связующего и необязательно смазывающего вещества.

Количество метформина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно метформингидрохлорида, в содержащем метформин грануляте обычно равно от 70 до 90 мас.%, предпочтительно равно от 75 до 85 мас.%.

15 Предпочтительно, если наполнитель, включенный в содержащий метформин гранулят, выбран из числа следующих: микрокристаллическая целлюлоза, маннит и их смеси. В одном варианте осуществления наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза. Количество наполнителя в содержащем метформин грануляте обычно равно от 5 до 25 мас.%,  
20 предпочтительно равно от 5 до 15 мас.%.

Связующее, включенное в содержащий метформин гранулят, обычно  
25 выбрано из числа следующих: камедь акации, агар, альгиновая кислота, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, коповидон, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, этилцеллюлоза, желатин, гуаровая камедь, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, метилцеллюлоза, повидон, альгинат натрия, сахароза и их смеси, предпочтительно, если оно  
30 выбрано из числа следующих: коповидон, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, повидон и сахароза, и более предпочтительным является коповидон. Количество связующего в содержащем метформин грануляте обычно равно от 3 до 15 мас.%.

Композиция содержащего метформин гранулята, предлагаемая в настоящем  
35 изобретении, необязательно может содержать смазывающее вещество.

Смазывающее вещество может быть выбрано, в частности, из числа следующих: стеарат кальция, глицеринмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, стеарат магния,

пальмитиновая кислота, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и стеарат цинка, и их смеси. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния. Количество смазывающего вещества в содержащем метформин грануляте, если оно содержится, обычно равно от 0,1 до 5 мас.%,  
5 предпочтительно равно от 0,5 до 2 мас.% в пересчете на полную массу содержащего метформин гранулята.

Если смесь содержащего дапаглифлозин гранулята и содержащего метформин гранулята используют для изготовления таблетки, то предпочтительно, если она содержит смазывающее вещество. Предпочтительно,  
10 если для обоих гранулятов используют одно и то же смазывающее вещество и обычно оба количества объединяют и проводят их совместное добавление в качестве последней стадии получения смеси гранулятов путем объединения смазывающего вещества и его сухого смешивания с предварительно  
15 полученными содержащим метформин и содержащим дапаглифлозин гранулятами.

В другом варианте осуществления вторым противодиабетическим лекарственным средством, предназначенным для объединения с дапаглифлозином, является саксаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно саксаглиптингидрохлорид.

20 В этом варианте осуществления, фармацевтическая дозированная форма состоит из содержащего дапаглифлозин гранулята и содержащего саксаглиптин гранулята.

В одном варианте осуществления содержащий саксаглиптин гранулят включает саксаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль,  
25 предпочтительно саксаглиптингидрохлорид, наполнитель, связующее и необязательно смазывающее вещество; предпочтительно, если содержащий саксаглиптин гранулят состоит из саксаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно саксаглиптингидрохлорида, наполнителя, связующего и необязательно смазывающего вещества. В другом варианте  
30 осуществления содержащий дапаглифлозин гранулят объединяют с метформинном или его фармацевтически приемлемой солью, предпочтительно метформингидрохлоридом, и с саксаглиптином или его фармацевтически приемлемой солью, предпочтительно саксаглиптингидрохлоридом.

В этом варианте осуществления, фармацевтическая дозированная форма состоит из содержащего дапаглифлозин гранулята, содержащего метформин гранулята и содержащего саксаглиптин гранулята.

5 В одном варианте осуществления фармацевтическая дозированная форма представляет собой таблетку.

Ядро таблетки при использовании в настоящем изобретении означает не содержащую покрытие спрессованную таблетку, которая непосредственно получена путем прессования композиции гранулята.

10 Указанное ядро таблетки само по себе может представлять собой обычную, готовую, не содержащую покрытие дозированную форму в виде таблетки или, альтернативно, на указанное ядро таблетки можно нанести слой пленочного покрытия и получить дозированную форму в виде таблетки с пленочным покрытием. В другом варианте осуществления одну или большее количество содержащих или не содержащих покрытие таблеток можно поместить в капсулу  
15 и получить дозированную форму в виде капсулы.

В одном варианте осуществления фармацевтическая дозированная форма представляет собой таблетку с пленочным покрытием, включающую ядро таблетки и нанесенной на него слой пленочного покрытия.

20 Слой пленочного покрытия не предназначен для обеспечения какого-либо модифицированного высвобождения активного ингредиента, точнее, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой препарат немедленного высвобождения.

25 Функцией, которую выполняет слой пленочного покрытия таблетки, если он содержится, является, например, улучшение внешнего вида продукта, облегчение проглатывания или улучшение стабильности таблетки.

30 Как это хорошо известно в данной области техники, нанесение пленочного покрытия включает нанесение, обычно проводимое путем распыления жидкой образующей покрытие смеси или тонкой пленки композиции на основе полимера на поверхность ядра таблетки. Помимо образующего пленочное покрытие полимера слой пленочного покрытия также может содержать вспомогательные инертные наполнители, такие как агенты, уменьшающие клейкость, пластификаторы и/или красители. Агент, уменьшающий клейкость, представляет собой вещество, способное уменьшать или предотвращать слипание частиц.

Пластификаторы обычно можно добавить для улучшения эластичности покрытия.

Подходящие пленкообразующие полимеры включают, например, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллоза, ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (ПВП), поливиниловый спирт (ПВС) или коповидон. В качестве образующего пленочное покрытие полимера также можно использовать твердые полиэтиленгликоли или их можно использовать в качестве пластификатора в комбинации с пленкообразующим полимером. Другими подходящими пластификаторами, в частности, являются, например, пропиленгликоль, диэтилфталат или триэтилцитрат.

Обычными агентами, уменьшающими клейкость, которые можно добавить в смесь для образования покрытия, являются, например, силикат кальция, силикат магния, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, стеарат кальция, оксид магния или тальк.

Кроме того, смесь для образования покрытия также может содержать фармацевтически приемлемые красители, например, в частности, пигменты на основе оксида железа или диоксид титана.

Готовые к применению смеси для образования покрытия также имеются в продаже, например, выпускающиеся под торговым названием Opadry<sup>®</sup> (Colorcon).

Масса слоя покрытия обычно равна от примерно 3 до примерно 8% от массы ядра таблетки (т. е. до нанесения указанного слоя покрытия).

В одном варианте осуществления фармацевтическая дозированная форма представляет собой капсулу.

Наполняющий материал для капсулы означает композицию, капсулированную в оболочку капсулы.

Капсула обычно представляет собой капсулу с твердой оболочкой, включающую оболочку капсулы, изготовленную из желатина, и обычно также включает другие второстепенные ингредиенты, такие как, например, вода, пластификаторы и красители. Альтернативно, твердая оболочка капсулы может быть изготовлена из гипромеллозы. Оболочки капсул разных размеров имеются в продаже.

Готовые капсулы изготавливают путем заполнения оболочек капсул содержащим дапаглифлозин гранулятом, необязательно объединенным со вторым активным ингредиентом, проводимого по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

5           Альтернативно, капсулы можно заполнить предварительно изготовленными минитаблетками, а не необработанной композицией гранулята. При этом содержащий дапаглифлозин гранулят предварительно прессуют с получением минитаблеток, которые затем помещают в капсулу, как это хорошо известно в данной области техники. Термин "минитаблетки" означает обычные таблетки, 10 обладающие таким небольшим размером, который позволяет поместить их в капсулу, и размер которых регулируют в соответствии с дозировкой и предъявляемыми к продукту требованиями. Количество минитаблеток, помещенных в каждую капсулу, обычно может находиться в диапазоне, например, от 2 до 12, при этом полная доза разделена на меньшие дозы, 15 содержащиеся в каждой минитаблетке. Все минитаблетки обычно содержат одинаковое количество активного ингредиента, при этом дозу в капсуле можно регулировать путем добавления подходящего количества минитаблеток. В случае комбинаций фиксированных доз минитаблетки, содержащие каждый активный ингредиент, можно объединить внутри капсулы или минитаблетки, 20 содержащие один компонент, можно объединить, например, с композицией гранулята, содержащей второй компонент.

Каждая дозированная форма в виде таблетки или капсулы содержит терапевтически эффективное количество дапаглифлозина.

25           В случае препаратов, представляющих собой комбинации фиксированных доз, каждая дозированная форма в виде таблетки или капсулы содержит терапевтически эффективные объединенные количества дапаглифлозина и второго активного ингредиента.

30           В случае дозированных форм, содержащих одно лекарственное средство - дапаглифлозин, каждая таблетка или каждая капсула обычно содержит от 3 до 30 мг дапаглифлозина. В одном варианте осуществления каждая таблетка или каждая капсула содержит примерно 5 мг дапаглифлозина. В другом варианте осуществления каждая таблетка или каждая капсула содержит примерно 10 мг дапаглифлозина.

В случае дозированных форм, представляющих собой комбинации фиксированных доз, содержащие дапаглифлозин и метформин, каждая таблетка или каждая капсула обычно содержит от 1,5 до 20 мг дапаглифлозина, предпочтительно примерно 2,5 мг или примерно 5 мг, или примерно 10 мг дапаглифлозина и от 400 до 1200 мг метформингидрохлорида, предпочтительно примерно 500 мг или примерно 850 мг, или примерно 1000 мг метформингидрохлорида. Так, например, можно использовать следующие комбинации дапаглифлозин/метформингидрохлорид: 5 мг/500 мг, 5 мг/850 мг, 5 мг/1000 мг, 2,5 мг/500 мг, 2,5 мг/850 мг, 2,5 мг/1000 мг, 10 мг/500 мг, 10 мг/850 мг или 10 мг/1000 мг.

В случае дозированных форм, представляющих собой комбинации фиксированных доз, содержащие дапаглифлозин и саксаглиптин, каждая таблетка или каждая капсула обычно содержит от 1,5 до 20 мг дапаглифлозина, предпочтительно примерно 5 мг или примерно 10 мг дапаглифлозина и от 1,5 до 10 мг саксаглиптина, предпочтительно примерно 5 мг саксаглиптина. Так, например, можно использовать следующие комбинации дапаглифлозин/саксаглиптин: 5 мг/5 мг и 10 мг/5 мг.

В случае дозированных форм, представляющих собой комбинации фиксированных доз, содержащие дапаглифлозин, саксаглиптин и метформин, каждая таблетка или каждая капсула обычно содержит от 1,5 до 20 мг дапаглифлозина, предпочтительно примерно 2,5 мг или примерно 5 мг, или примерно 10 мг дапаглифлозина, от 1,5 до 10 мг саксаглиптина, предпочтительно примерно 2,5 мг или примерно 5 мг саксаглиптина и от 400 до 1200 мг метформингидрохлорида, предпочтительно примерно 1000 мг метформингидрохлорида. Так, например, можно использовать следующие комбинации дапаглифлозин/саксаглиптин/метформингидрохлорид: 2,5 мг/2,5 мг/1000 мг, 5 мг/2,5 мг/1000 мг, 5 мг/5 мг/1000 мг и 10 мг/5 мг/1000 мг.

Фармацевтическая дозированная форма, т. е. таблетка или капсула, может быть упакована в блистеры, обычно в блистеры из алюминиевой фольги. Так, например, блистером одного возможного типа, который используют, является блистер Al//ПА-Al-ПВС (алюминиевая фольга толщиной 20 мкм//полиамидная пленка толщиной 25 мкм-алюминиевая фольга толщиной 45 мкм-поливинилхлоридная пленка толщиной 60 мкм). Другими подходящими

блистерами являются, например, блистеры из полихлортрифторэтилена (ПХТФЭ).

Получение гранулята и фармацевтической дозированной формы

Получение композиции содержащего дапаглифлозин гранулята, предлагаемой в настоящем изобретении, обычно включает только сухие методики, например, стадии обычного размола, смешивания и прессования, и не включает, например, использование растворителей. Оно также не включает какую-либо методику плавления.

Так, например, подходящий способ получения композиции гранулята, предлагаемой в настоящем изобретении, включает следующие стадии:

- i) смешивание дапаглифлозина, 50-100%, предпочтительно 60-100%, более предпочтительно 70-100% наполнителя и 30-70%, предпочтительно 40-60%, более предпочтительно примерно 50% агента, придающего скользкость, и сухое гранулирование этой смеси; и
- ii) смешивание гранул, полученных на стадии i), с оставшимся количеством наполнителя, если он остался, с оставшимся количеством агента, придающего скользкость, и со смазывающим веществом, если оно содержится.

Характеристики, содержания и различные варианты осуществления, относящиеся к каждому из ингредиентов, используемых в указанном способе, раскрыты в приведенном выше разделе "Композиция гранулята".

В одном варианте осуществления на стадии i) добавляют все количество наполнителя, при этом способ получения композиции гранулята включает следующие стадии:

- i) смешивание дапаглифлозина, наполнителя и 30-70%, предпочтительно 40-60%, более предпочтительно примерно 50% агента, придающего скользкость, и сухое гранулирование этой смеси; и
- ii) смешивание гранул, полученных на стадии i), с оставшимся количеством агента, придающего скользкость, и со смазывающим веществом, если оно содержится.

В частности, если наполнителем является смесь микрокристаллической целлюлозы и маннита, то предпочтительно, если на стадии i) добавляют весь наполнитель.

В другом варианте осуществления на стадии i) добавляют только часть наполнителя, при этом способ получения композиции гранулята включает следующие стадии:

- 5 i) смешивание дапаглифлозина, 50-90%, предпочтительно 60-85%, более предпочтительно 70-80% наполнителя и 30-70%, предпочтительно 40-60%, более предпочтительно примерно 50% агента, придающего скользкость, и сухое гранулирование этой смеси; и
- 10 ii) смешивание гранул, полученных на стадии i) с оставшимся количеством наполнителя, с оставшимся количеством агента, придающего скользкость, и со смазывающим веществом, если оно содержится.

В частности, если наполнителем является только микрокристаллическая целлюлоза или только маннит, то предпочтительно, если наполнитель добавляют двумя порциями: в качестве внутри- и внегранулярного компонента.

15 Стадия i) способа включает сухое гранулирование. Как это хорошо известно в данной области техники, при проведении сухого гранулирования порошкообразные частицы объединяют при высоком давлении, или путем сдавливания, т. е. прессования порошкообразной смеси с получением большой таблетки, или путем продавливания порошкообразной смеси между двумя

20 вальцами (вальцовое прессование) с получением листа (или ленты). Указанные промежуточные продукты разрушают и размалывают с получением гранул. Размолотые гранулы обычно просеивают через сито с отверстиями подходящего размера.

Размер гранул не является критически важным и он может составлять, например, от примерно 10 до примерно 1500 мкм, предпочтительно от примерно

25 50 до примерно 1000 мкм.

В одном варианте осуществления на стадии i) сухое гранулирование проводят путем вальцового прессования.

На стадии ii) гранулы, полученные на стадии i). смешивают с внегранулярными ингредиентами, т. е. с оставшимся количеством наполнителя,

30 если он остался, с оставшимся количеством агента, придающего скользкость, и со смазывающим веществом, если оно содержится.

Содержащий дапаглифлозин гранулят можно применять для изготовления фармацевтической дозированной формы, а именно, таблетки или капсулы.

Альтернативно, содержащий дапаглифлозин гранулят можно поместить в содержащие одну дозу пакетики-саше. Обычно композицию гранулята прессуют с получением ядра таблетки или помещают в капсулу. На ядро таблетки необязательно можно нанести покрытие.

5 Для изготовления каждой капсулы или каждой таблетки используют количество содержащего дапаглифлозин гранулята, подходящее для изготовления фармацевтической дозированной формы, содержащей терапевтически эффективную дозу дапаглифлозина.

10 Альтернативно, в случае получения комбинации фиксированных доз, содержащей дапаглифлозин и второй, и необязательно дополнительный активные ингредиенты, содержащий дапаглифлозин гранулят объединяют со вторым и необязательно дополнительным активными ингредиентами, обычно находящимися в форме второго и дополнительного гранулятов.

15 Содержащие второй и необязательно дополнительный активные ингредиенты грануляты можно получить по методикам сухого гранулирования, аналогичным раскрытым выше для содержащих дапаглифлозин гранулятов, или их можно получить по методикам мокрого гранулирования, например, гранулирования в псевдооживленном слое, которые также хорошо известны специалистам в данной области техники.

20 Грануляты смешивают для прессования с получением однослойной таблетки или их помещают в капсулу, или их объединяют с получением двухслойной или многослойной таблетки. В случае получения содержащих фиксированные дозы однослойных комбинированных таблеток смазывающее вещество, входящее в состав содержащего дапаглифлозин гранулята, 25 альтернативно, можно добавить позднее, после смешивания гранулятов, обычно в комбинации со смазывающим веществом, соответствующим дополнительному грануляту, в качестве последней стадии процедуры смешивания, непосредственно перед прессованием.

30 Таблетки можно изготовить с использованием любого обычного таблетирующего пресса, например, ротационного таблетирующего пресса. Капсулы также можно изготовить с использованием любого обычного устройства для заполнения капсул.

Изготовление таблеток с пленочным покрытием можно провести с использованием обычных методик, обычно путем проводимого в устройстве для нанесения покрытий распыления подходящей смеси для образования покрытия, описанной выше, на поверхность таблетки (ядро таблетки).

5           Процедуры, использующиеся для получения композиции гранулята и дозированных форм, предлагаемых в настоящем изобретении, являются обычными хорошо известными специалистам в области фармацевтической технологии процедурами и они раскрыты в известных в данной области техники справочниках, например, в справочнике *Aulton's Pharmaceutics. The design and*  
10 *manufacture of medicines*, M.E. Aulton and K.M.G. Taylor, editors, Churchill Livingstone Elsevier, Fourth Edition, 2013; или в справочнике *Remington Essentials of Pharmaceutics*, 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.

15           Применение фармацевтической дозированной формы

          Фармацевтическая дозированная форма для перорального введения, изготовленная с применением содержащего дапаглифлозин гранулята, предлагаемого в настоящем изобретении, содержащего аморфный несольватированный дапаглифлозин, обладает хорошей биологической  
20 доступностью и, в частности, таблетки являются биоэквивалентными имеющимся в продаже таблеткам форксига<sup>®</sup>, как это описано в примере 6. Поэтому она является подходящей для таких же случаев применения в терапии, как и эталонное лекарственное средство.

          Кроме того, содержащий дапаглифлозин гранулят, предлагаемый в  
25 настоящем изобретении, является готовым для прессования в таблетки или помещения в капсулы, например, он обладает простым составом и не требуется получение какого-либо адсорбата, твердой дисперсии или комплекса с циклодекстрином, например, как это описано в предшествующем уровне техники. Кроме того, как это описано в примере 9, неожиданно обнаружено, что  
30 таблетки, изготовленные с применением этого гранулята, обладают меньшим временем распада, чем эталонный продукт, несмотря на то, что они не содержат какой-либо разрыхляющий агент, такой как кросповидон, который содержится в таблетках форксига<sup>®</sup>.

Этот простой состав обеспечивает возможность изготовления содержащих дапаглифлозин таблеток, обладающих такой же дозой, как и таблетки форксига<sup>®</sup>, но обладающих меньшей полной массой, в частности, можно обеспечить уменьшение массы, составляющее примерно 20%. Так, например, содержащие 5 мг таблетки с пленочным покрытием примеров 1 и 2 обладают массой, равной 104 мг, по сравнению с аналогичными таблетками форксига<sup>®</sup>, обладающими массой, равной 130 мг, и содержащие 10 мг таблетки с пленочным покрытием примеров 1 и 2 обладают массой, равной 208 мг, по сравнению с аналогичными таблетками форксига<sup>®</sup>, обладающими массой, равной 260 мг. Этот результат может являться благоприятным в отношении соблюдения пациентом режима и схемы лечения, в особенности, в случае пожилых пациентов и пациентов, страдающих дисфагией, поскольку при меньшей массе композиции, необходимой для заданной дозы активного ингредиента, можно уменьшить размер дозированных форм и в виде таблеток, и в виде капсул.

Кроме того, это уменьшение массы, обеспеченное с помощью содержащей дапаглифлозин композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обеспечивает особенно существенное преимущество при приготовлении продуктов, представляющих собой комбинации фиксированных доз, т. е. содержащие дапаглифлозин и дополнительный активный ингредиент, поскольку использование таких комбинированных продуктов, очевидно, включает проглатывание более существенного количества продукта.

Кроме того, разработанный препарат не содержит лактозу, которая в противоположность этому раскрыта в предшествующем уровне техники, как особенно предпочтительный наполнитель для изготовления содержащих дапаглифлозин таблеток. Исключение лактозы может обеспечить дополнительное преимущество для пациентов, страдающих непереносимостью лактозы.

Кроме того, как это показано в примере 8, композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает высокой стабильностью при условиях проведения ускоренного исследования стабильности. В частности, таблетки с пленочным покрытием, упакованные в блистеры из алюминиевой фольги (Al) и в блистеры из полихлортрифторэтилена (ПХТФЭ), после хранения при 40°C и ОВ равной 75%, в течение 6 месяцев удовлетворяют требованиям, предъявляемым к

стабильности. В этом отношении неожиданно было обнаружено, что дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, также является стабильной, если она упакована с использованием более проницаемого упаковочного материала, такого как блистеры из ПХТФЭ. Этот результат обеспечивает дополнительное преимущество при изготовлении продукта и уменьшение затрат на упаковку.

По указанным выше причинам фармацевтическая дозированная форма, изготовленная с применением содержащего дапаглифлозин гранулята, предлагаемого в настоящем изобретении, является особенно подходящей для применения в терапии, в частности, для лечения сахарного диабета.

Поэтом другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая дозированная форма, включающая содержащий дапаглифлозин гранулят, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначенная для применения в терапии. В частности, дозированная форма является подходящей для применения для лечения сахарного диабета. Ее можно применять для лечения сахарного диабета типа 2 в виде монотерапии или в дополнение к другим лекарственным препаратам, предназначенным для лечения сахарного диабета типа 2. Ее можно применять для лечения недостаточно контролируемого сахарного диабета типа I, в качестве средства, использующегося в дополнение к инсулину.

В объем настоящего изобретения входят приведенные ниже варианты осуществления:

1. Композиция гранулята, предназначенная для помещения в капсулы или для формирования таблеток, отличающаяся тем, что композиция гранулята в основном состоит из:

- a) дапаглифлозина;
- b) наполнителя, выбранного из числа следующих: маннит, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси;
- c) агента, придающего скользкость; и
- d) необязательно смазывающего вещества.

2. Композиция гранулята, соответствующая варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что дапаглифлозин является аморфным.

3. Композиция гранулята, соответствующая варианту осуществления 1 или 2, отличающаяся тем, что количество дапаглифлозина равно от 2 до 10 мас.%, предпочтительно равно от 3 до 8 мас.%, более предпочтительно равно от 4 до 6 мас.% и еще более предпочтительно равно примерно 5 мас.% в пересчете на полную массу композиции гранулята.

4. Композиция гранулята, соответствующая варианту осуществления 1 или 2, отличающаяся тем, что количество дапаглифлозина равно от 1 до 5 мас.% и предпочтительно равно от 1,5 до 3 мас.% в пересчете на полную массу гранулята.

5. Композиция гранулята, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-4, отличающаяся тем, что количество наполнителя равно от 80 до 97 мас.%, предпочтительно равно от 85 до 96 мас.% и более предпочтительно равно от 90 до 95 мас.% в пересчете на полную массу композиции гранулята.

6. Композиция гранулята, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-5, отличающаяся тем, что наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза.

7. Композиция гранулята, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-5, отличающаяся тем, что наполнителем является смесь микрокристаллической целлюлозы и маннита, где предпочтительно, если массовое отношение микрокристаллическая целлюлоза:маннит составляет от 5:1 до 1:1, более предпочтительно составляет от 4,5:1 до 2:1, более предпочтительно составляет от 4:1 до 3:1 и еще более предпочтительно равно примерно 3,5:1.

8. Композиция гранулята, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-5, отличающаяся тем, что наполнителем является маннит.

9. Композиция гранулята, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-8, отличающаяся тем, что агент, придающий скользкость, выбран из числа следующих: диоксид кремния, оксид магния, силикат магния, трисиликат магния, тальк и их смеси; предпочтительно, если агентом, придающим скользкость, является диоксид кремния.

10. Композиция гранулята, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-9, отличающаяся тем, что количество агента, придающего скользкость, равно от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно равно от 0,5 до 5 мас.% в пересчете на полную массу композиции гранулята.

11. Композиция гранулята, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-10, отличающаяся тем, что композиция содержит смазывающее вещество.

5 12. Композиция гранулята, соответствующая варианту осуществления 11, отличающаяся тем, что смазывающее вещество выбрано из числа следующих: стеарат кальция, глицеринмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, стеарат магния, пальмитиновая кислота, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, стеарат цинка и их смеси, предпочтительно, если смазывающим веществом является  
10 стеарат магния.

13. Композиция гранулята, соответствующая вариантам осуществления 11-12, отличающаяся тем, что количество смазывающего вещества равно от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно равно от 0,5 до 3,5 мас.% в пересчете на полную массу композиции гранулята.

15 14. Фармацевтическая дозированная форма, включающая композицию гранулята, соответствующую любому из вариантов осуществления 1-13.

15. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая варианту осуществления 14, отличающаяся тем, что она выбрана из числа следующих: таблетка и капсула.

20 16. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая варианту осуществления 15, отличающаяся тем, что ядро таблетки или наполняющий материал для капсулы состоит из композиции гранулята, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-13.

25 17. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая варианту осуществления 15, отличающаяся тем, что ядро таблетки или наполняющий материал для капсулы состоит из композиции гранулята, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-13, и по меньшей мере одного дополнительного активного ингредиента, предпочтительно выбранного из числа  
30 следующих: метформин или его фармацевтически приемлемая соль и саксаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный дополнительный активный ингредиент предпочтительно находится в форме гранулята.

18. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая варианту осуществления 17, отличающаяся тем, что ядро таблетки или наполняющий материал для капсулы состоит из композиции гранулята, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-13, и дополнительного гранулята, выбранного из числа следующих: содержащий метформин гранулят, содержащий саксаглиптин гранулят и комбинация содержащего метформин гранулята и содержащего саксаглиптин гранулята.

19. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая варианту осуществления 18, отличающаяся тем, что ядро таблетки или наполняющий материал для капсулы состоит из композиции гранулята, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-13, и содержащего метформин гранулята.

20. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что содержащий метформин гранулят состоит из метформингидрохлорида; наполнителя, выбранного из числа следующих: микрокристаллическая целлюлоза, маннит и их смеси, и предпочтительно представляющего собой микрокристаллическую целлюлозу; связующего, предпочтительно выбранного из числа следующих: коповидон, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, повидон и сахароза, и предпочтительно представляющего собой коповидон; и необязательно смазывающего вещества, которое выбрано из числа следующих: стеарат кальция, глицеринмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, стеарат магния, пальмитиновая кислота, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, стеарат цинка и их смеси, предпочтительно представляющего собой стеарат магния.

21. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая варианту осуществления 16, отличающаяся тем, что каждая таблетка или каждая капсула включает от 3 до 30 мг дапаглифлозина, предпочтительно, если каждая таблетка или каждая капсула включает примерно 5 мг дапаглифлозина или примерно 10 мг дапаглифлозина.

22. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая любому из вариантов осуществления 19 или 20, отличающаяся тем, что каждая таблетка или каждая капсула включает от 1,5 до 20 мг дапаглифлозина, предпочтительно примерно 2,5 мг или примерно 5 мг, или примерно 10 мг дапаглифлозина и от

400 до 1200 мг метформингидрохлорида, предпочтительно примерно 500 мг или примерно 850 мг, или примерно 1000 мг метформингидрохлорида.

23. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая любому из вариантов осуществления 15-22, отличающаяся тем, что она представляет собой капсулу.

24. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая любому из вариантов осуществления 15-22, отличающаяся тем, что она представляет собой таблетку, предпочтительно, таблетку с пленочным покрытием.

25. Способ получения композиции гранулята, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

i) смешивание дапаглифлозина, 50-100%, предпочтительно 60-100%, более предпочтительно 70-100% наполнителя и 30-70%, предпочтительно 40-60%, более предпочтительно примерно 50% агента, придающего скользкость, и сухое гранулирование этой смеси; и

ii) смешивание гранул, полученных на стадии i), с оставшимся количеством наполнителя, если он остался, с оставшимся количеством агента, придающего скользкость, и со смазывающим веществом, если оно содержится.

26. Способ получения композиции гранулята, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

i) смешивание дапаглифлозина, наполнителя и 30-70%, предпочтительно 40-60%, более предпочтительно примерно 50% агента, придающего скользкость, и сухое гранулирование этой смеси; и

ii) смешивание гранул, полученных на стадии i), с оставшимся количеством агента, придающего скользкость, и со смазывающим веществом, если оно содержится.

27. Способ получения композиции гранулята, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

i) смешивание дапаглифлозина, 50-90%, предпочтительно 60-85%, более предпочтительно 70-80% наполнителя и 30-70%, предпочтительно 40-60%, более

предпочтительно примерно 50% агента, придающего скользкость, и сухое гранулирование этой смеси; и

ii) смешивание гранул, полученных на стадии i) оставшимся количеством наполнителя, с оставшимся количеством агента, придающего скользкость, и со смазывающим веществом, если оно содержится.

28. Фармацевтическая дозированная форма, соответствующая любому из вариантов осуществления 14-24, предназначенная для применения в терапии.

29. Фармацевтическая дозированная форма, предназначенная для применения, соответствующего варианту осуществления 28, отличающаяся тем, что она предназначена для лечения диабета.

#### Примеры

Пример 1: Изготовление содержащих дапаглифлозин таблеток

Таблетки, содержащие дозу дапаглифлозина, равную 5 мг и 10 мг, изготавливали с использованием МКЦ в качестве наполнителя, с использованием ингредиентов, указанных в таблице I:

ТАБЛИЦА I

Ингредиент	мг/таблетка (таблетка, содержащая 5 мг)	мг/таблетка (таблетка, содержащая 10 мг)	%
Дапаглифлозин (аморфный)	5,00	10,00	5,00
Микрокристаллическая целлюлоза	92,50	185,00	92,50
Коллоидный диоксид кремния	1,50	3,00	1,50
Стеарат магния	1,00	2,00	1,00
Полная масса ядра таблетки	100,00	200,00	100,00
Смесь для покрытия	4,00	8,00	
Полная масса таблетки с пленочным покрытием	104,00	208,00	

Таблетки, содержащие дозу, равную 5 мг и 10 мг, изготавливали по одной и той же методике. Для изготовления таблеток отвешивали, просеивали и смешивали дапаглифлозин, примерно 78% микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и половину коллоидного диоксида кремния. Эту смесь подвергали сухому гранулированию в вальцовом прессе и гранулы размалывали и просеивали. Затем полученные гранулы смешивали с внегранулярными ингредиентами, т. е. с оставшимся количеством коллоидного диоксида кремния,

оставшимся количеством МКЦ и стеаратом магния, и тщательно перемешивали. Полученный содержащий дапаглифлозин гранулят прессовали в таблетки с использованием ротационного таблетующего пресса. На таблетки наносили покрытие в барабанном устройстве для нанесения покрытий с использованием готовой к применению смеси для образования покрытия (содержащей поливиниловый спирт, диоксид титана, макрогол 3350, тальк и желтый оксид железа) и получали таблетки с пленочным покрытием.

Пример 2: Изготовление содержащих дапаглифлозин таблеток

Таблетки, содержащие дозу дапаглифлозина, равную 5 мг и 10 мг, изготавливали с использованием смеси МКЦ и маннита в качестве наполнителя, с использованием ингредиентов, указанных в таблице II:

ТАБЛИЦА II

Ингредиент	мг/таблетка (таблетка, содержащая 5 мг)	мг/таблетка (таблетка, содержащая 10 мг)	%
Дапаглифлозин (аморфный)	5,00	10,00	5,00
Микрокристаллическая целлюлоза	72,50	145,00	72,50
Маннит	20,00	40,00	20,00
Коллоидный диоксид кремния	1,50	3,00	1,50
Стеарат магния	1,00	2,00	1,00
Полная масса ядра таблетки	100,00	200,00	100,00
Смесь для покрытия	4,00	8,00	
Полная масса таблетки с пленочным покрытием	104,00	208,00	

Отвешивали, просеивали и смешивали дапаглифлозин, МКЦ, маннит и половину коллоидного диоксида кремния. Эту смесь подвергали сухому гранулированию в вальцовом прессе и гранулы размалывали и просеивали. Затем полученные гранулы смешивали с внегранулярными ингредиентами, т. е. с оставшимся количеством коллоидного диоксида кремния и стеаратом магния, и тщательно перемешивали. Полученную смесь прессовали в таблетки с использованием ротационного таблетующего пресса. На таблетки наносили покрытие в барабанном устройстве для нанесения покрытий с использованием готовой к применению смеси для образования покрытия (содержащей

поливиниловый спирт, диоксид титана, макрогол 3350, тальк и желтый железа) и получали таблетки с пленочным покрытием.

Пример 3: Изготовление содержащих дапаглифлозин капсул

Капсулы, содержащие дозу дапаглифлозина, равную 5 мг и 10 мг, изготавливали с использованием МКЦ в качестве наполнителя, с использованием таких же ингредиентов и их количеств, как использовавшиеся для получения ядер таблеток примера 1, указанные в таблице I.

Содержащий дапаглифлозин гранулят получали с использованием аморфного дапаглифлозина, МКЦ, коллоидного диоксида кремния и стеарата магния по методике, аналогичной описанной в примере 1, и полученный гранулят помещали в капсулы из твердого желатина, каждая из которых содержала 5 мг или 10 мг дапаглифлозина.

Пример 4: Изготовление содержащих дапаглифлозин капсул

Капсулы, содержащие дозу дапаглифлозина, равную 5 мг и 10 мг, изготавливали с использованием МКЦ и маннита в качестве наполнителя, с использованием таких же ингредиентов и их количеств, как использовавшиеся для получения ядер таблеток примера 2, указанные в таблице II.

Содержащий дапаглифлозин гранулят получали с использованием аморфного дапаглифлозина, МКЦ, маннита, коллоидного диоксида кремния и стеарата магния по методике, аналогичной описанной в примере 2, и полученный гранулят помещали в капсулы из твердого желатина, каждая из которых содержала 5 мг или 10 мг дапаглифлозина.

Пример 5: Изготовление таблеток, содержащих комбинацию дапаглифлозин-метформин

Изготавливали комбинированную таблетку, содержащую 5 мг дапаглифлозина и 850 мг метформингидрохлорида, с использованием ингредиентов, указанных в таблице III:

ТАБЛИЦА III

Ингредиент	Содержащий дапаглифлозин гранулят (мг)	Содержащий метформин гранулят (мг)	Ядро таблетки, %
Дапаглифлозин (аморфный)	5,00	-	0,43
Метформингидрохлорид	-	850,00	73,78
Микрористаллическая	72,50	108,50	15,71

Ингредиент	Содержащий дапаглифлозин гранулят (мг)	Содержащий метформин гранулят (мг)	Ядро таблетки, %
целлюлоза			
Маннит	20,00	-	1,74
Коповидон	-	77,5	6,73
Коллоидный диоксид кремния	1,50		0,13
Стеарат магния	17,00		1,48
Полная масса ядра таблетки	1152,00		100,00
Смесь для покрытия	48,00		
Полная масса таблетки с пленочным покрытием	1200,00		

Содержащий дапаглифлозин гранулят получали так, как это раскрыто в примере 2, но без добавления стеарата магния.

5 Содержащий метформин гранулят получали путем обычного гранулирования в псевдооживленном слое. Сначала смешивали метформингидрохлорид и микрокристаллическую целлюлозу и эту смесь гранулировали путем распыления среды для гранулирования, содержащей коповидон, растворенный в очищенной воде, и затем полученные влажные гранулы сушили.

10 Содержащий дапаглифлозин гранулят и содержащий метформин гранулят смешивали и объединяли с 17 мг стеарата магния. Полученную смесь прессовали в таблетки с использованием ротационного таблетующего пресса и овальных пуансонов. На полученные таблетки наносили покрытие в барабанном устройстве для нанесения покрытий с использованием 48 мг готовой к  
15 применению смеси для образования покрытия (содержащей поливиниловый спирт, диоксид титана, макрогол 3350, тальк и желтый оксид железа) и получали таблетки с пленочным покрытием, масса каждой из которых составляла 1200 мг.

20 Комбинированные таблетки, содержащие 5 мг дапаглифлозина и 1000 мг метформингидрохлорида, изготавливали аналогичным образом. Содержащий дапаглифлозин гранулят получали с использованием таких же ингредиентов и по такой же методике, как раскрытые выше. Содержащий метформин гранулят также получали по методике, аналогичной раскрытой выше, путем гранулирования в псевдооживленном слое, но с использованием 1000 мг

метформингидрохлорида, 128 мг микрокристаллической целлюлозы и 91 мг коповидона. Оба гранулята смешивали, объединяли с 20 мг стеарата магния и прессовали в таблетки. Масса каждой комбинированной таблетки составляла 1338 мг. На таблетки наносили покрытие с использованием 54 мг смеси для образования покрытия и получали таблетки с пленочным покрытием, масса каждой из которых составляла 1392 мг.

Пример 6: Сравнительное исследование биологической доступности

Проводили сравнительное исследование биологической доступности с использованием приведенных ниже содержащих дапаглифлозин дозированных форм:

- содержащие дозу дапаглифлозина, равную 10 мг, таблетки с пленочным покрытием примера 1 (А)
- содержащие дозу дапаглифлозина, равную 10 мг, таблетки с пленочным покрытием примера 2 (В)
- содержащие дозу, равную 10 мг, таблетки с пленочным покрытием форксига® (сравнительный продукт, С).

Сравнительное исследование биологической доступности/биоэквивалентности проводили с участием 15 здоровых добровольцев, которым натошак вводили одну дозу каждого препарата, период вымывания между введениями составлял 7 дней и образцы крови отбирали в течение 48 ч.

Сопоставление результатов сравнительного исследования биологической доступности (ППК (площадь под кривой),  $C_{\text{макс}}$  и  $T_{\text{макс}}$ ), полученные для таблетки примера 1 (введение А) и форксига® (введение С), представлены в таблице IV (А:С):

ТАБЛИЦА IV

Параметр	Введение	Среднее арифметическое значение (КВ*, %)	Среднее геометрическое значение	Отношение А:С (%)	90% Доверительный интервал	Intra-Sbj, КВ (%)
ППК <sub>t</sub> (ч×нг/мл)	А	568,463 (24)	552,856	99,27	97,35-101,23	3
	С	570,655 (23)	556,905			
ППК <sub>беск.</sub> (ч×нг/мл)	А	596,102 (23)	581,064	100,52	97,92-103,20	4
	С	592,056 (22)	578,035			
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	А	157,660 (27)	151,749	96,24	85,82-107,94	18
	С	161,533 (24)	157,670			
		Медианное значение	Диапазон			
$T_{\text{макс}}$ (ч)	А	0,83	0,50-1,33			
	С	1,00	0,50-2,00			

\*КВ - коэффициент вариации

На фиг. 1 представлено сопоставление зависимостей средней концентрации дапаглифлозина в плазме (нг/мл) от времени (ч) для введения А и С.

5 Сопоставление результатов сравнительного исследования биологической доступности, полученные для таблетки примера 2 (введение В) и форксига<sup>®</sup> (введение С), представлены в таблице V (В:С):

ТАБЛИЦА V

Параметр	Введение	Среднее арифметическое значение (КВ, %)	Среднее геометрическое значение	Отношение В:С (%)	90% Доверительный интервал	Intra-Sbj, КВ (%)
ППК <sub>t</sub> (ч×нг/мл)	В	580,383 (24)	564,216	101,31	99,23-103,44	3
	С	570,655 (23)	556,905			
ППК <sub>беск.</sub> (ч×нг/мл)	В	603,246 (25)	586,237	101,42	98,87-104,03	4
	С	592,056 (22)	578,035			
С <sub>макс.</sub> (нг/мл)	В	171,000 (20)	167,921	106,50	99,66-113,81	10
	С	161,533 (24)	157,670			
		Медианное значение	Диапазон			
Т <sub>макс.</sub> (ч)	В	0,83	0,50-1,67			
	С	1,00	0,50-2,00			

10 В всех случаях количество участвующих в исследовании субъектов составляло 15 (n=15). КВ означает коэффициент вариации.

На фиг. 2 представлено сопоставление зависимостей средней концентрации дапаглифлозина в плазме (нг/мл) от времени (ч) для введения В и С.

15 Неожиданно было обнаружено, что композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержащая аморфный дапаглифлозин, обладающая обычным простым составом, не содержащая какого-либо разрыхлителя или агента, улучшающего растворимость, является биоэквивалентной таблеткам форксига<sup>®</sup>.

Пример 7: Исследование стабильности аморфного дапаглифлозина, содержащегося в фармацевтической композиции по отношению к полиморфизму

20 Задачей исследования являлось подтверждение того, что находящийся в аморфной форме дапаглифлозин в ходе процедуры приготовления и во время хранения не превращается в кристаллический дапаглифлозин.

25 Сначала для исследования возможного влияния различных факторов во время проведения способа получения фармацевтической композиции на стабильность аморфного дапаглифлозина по отношению к полиморфизму образцы аморфного дапаглифлозина обрабатывали следующим образом:

I. прессование с помощью гидравлического пресса (при силе, равной 3 т, в течение 2 с),

II. смачивание водой, проводимое путем перемешивания в ступке дапаглифлозина и воды в течение 30 мин, и последующая сушка при 40°C,

5 III. смачивание этанолом, проводимое путем перемешивания в ступке дапаглифлозина и этанола в течение 30 мин, и последующая сушка при 40°C.

Полиморфные формы дапаглифлозина до обработки (образец 0) и после обработки I, II или III исследовали с помощью ПРРГ. Результаты приведены на фиг. 3. По оси X указан угол  $2\theta$  и по оси Y указана интенсивность.

10 После проведения обработок не обнаружено изменение полиморфной формы, т. е. дапаглифлозин оставался в аморфном состоянии, это подтверждало стабильность аморфной формы.

Кроме того, стабильность аморфного дапаглифлозина, содержащегося в композиции, по отношению к полиморфизму также исследовали при проведении 15 исследования стабильности фармацевтических композиций, а именно, содержащих дозу, равную 10 мг, таблеток с пленочным покрытием примеров 1 и 2, упакованных с использованием двух разных упаковочных материалов: блистеров из алюминиевой фольги (Al) и блистеров из полихлортрифторэтилена (ПХТФЭ), после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев.

20 Стабильность по отношению к полиморфизму также исследовали с помощью ПРРГ. Анализировали приведенные ниже образцы:

a1	содержащие 10 мг таблетки примера 1, упакованные в блистеры из Al, после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев
a2	содержащие 10 мг таблетки примера 1, упакованные в блистеры из ПХТФЭ, после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев
a3	содержащие 10 мг таблетки примера 2, упакованные в блистеры из Al, после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев
a4	содержащие 10 мг таблетки примера 2, упакованные в блистеры из ПХТФЭ, после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев
b1	таблетки-плацебо, соответствующие препарату примера 1, т. е. содержащие МКЦ, стеарат магния и коллоидный диоксид кремния
b2	таблетки-плацебо, соответствующие препарату примера 2, т. е. содержащие МКЦ, маннит, стеарат магния и коллоидный диоксид кремния
c	аморфный дапаглифлозин

d	кристаллическая форма А гидрата дапаглифлозина (описанная в заявке на патент WO 2013/079501-A1)
---	---

Сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм представлено на фиг. 4-7, где по оси X указан угол  $2\theta$  и по оси Y указана интенсивность.

5 На фиг. 4 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм образцов a1, b1, c и d.

На фиг. 5 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм образцов a2, b1, c и d.

На фиг. 6 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм образцов a3, b2, c и d.

10 На фиг. 7 представлено сопоставление полученных с помощью ПРРГ рентгенограмм образцов a4, b2, c и d.

Установлено, что пики, соответствующие кристаллической фазе, полученные в случае образцов a1, a2 a3 и a4, являются такими же, как и пики, полученные для инертных наполнителей, содержащихся в препаратах-плацебо b1 и b2, и не обнаружены дополнительные пики, соответствующие кристаллическому дапаглифлозину. Поэтому результаты проводимого в течение 6 месяцев исследования стабильности подтвердили, что находящийся в аморфной форме дапаглифлозин, содержащийся в таблетках, не превращается в кристаллическую форму А гидрата.

20 Пример 8: Исследования стабильности

Стабильность таблеток, полученных в примере 1 и примере 2 (содержащих дозу, равную 10 мг), изучали путем проведения ускоренного исследования стабильности путем определения содержания активного ингредиента и выраженного в процентах количества примесей в начале (исходное) и после хранения при  $40^{\circ}\text{C}$  и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев (конечное) в препаратах, упакованных с использованием двух разных упаковочных материалов:

- А: блистеры из алюминиевой фольги (А1)

- В: блистеры из полихлортрифторэтилена (ПХТФЭ)

Результаты приведены в таблице VI:

ТАБЛИЦА VI

Продукт	Упаковка	Содержание дапаглифлозина (%)		Полное количество примесей (%)	
		исходное	конечное	исходное	конечное
Пример 1	A	100,5	100,6	0,03	0,03
	B	100,5	100,5	0,03	0,06
Пример 2	A	100,2	101,8	0,03	0,03
	B	100,2	100,9	0,03	0,03

Пример 9: Сопоставление времени распада таблеток

5           Время распада в воде при 37°C содержащих дозу, равную 10 мг, таблеток с пленочным покрытием примера 1 и примера 2, и аналогичных содержащих дозу, равную 10 мг, имеющих в продаже таблеток форксига® ("сравнительный продукт") определяли в соответствии с методикой, раскрытой в Европейской Фармакопее (2.9.1. *Disintegration of Tablets and Capsules*). Время распада  
10 (максимальное для одной таблетки) определяли в начале (начальное) и после хранения при 40°C и ОВ, равной 75%, в течение 6 месяцев (конечное).

Таблетки с пленочным покрытием примера 1 и примера 2 упаковывали с использованием двух разных упаковочных материалов:

- А: блистеры из алюминиевой фольги (АI)
- 15 - В: блистеры из полихлортрифторэтилена (ПХТФЭ)

Таблетки форксига® (сравнительный продукт) были упакованы в блистеры из алюминиевой фольги (АI).

Результаты приведены в таблице VII:

ТАБЛИЦА VII

Продукт	Упаковка	Время распада (мм:сс)	
		исходное	конечное
Пример 1	A	00:30	00:46
	B	00:30	00:30
Пример 2	A	00:52	01:08
	B	00:52	00:44
Сравнительный	A	04:56	02:50
	B	00:30	00:46

## ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция гранулята, предназначенная для помещения в капсулы или для формирования таблеток, **отличающаяся тем**, что композиция гранулята в основном состоит из:

- а) дапаглифлозина;
- б) наполнителя, выбранного из числа следующих: маннит, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси;
- в) агента, придающего скользкость; и
- д) необязательно смазывающего вещества.

2. Композиция гранулята по п. 1, **отличающаяся тем**, что дапаглифлозин является аморфным.

3. Композиция гранулята по п. 1 или 2, **отличающаяся тем**, что количество дапаглифлозина равно от 2 до 10 мас.%, предпочтительно равно от 3 до 8 мас.%, более предпочтительно равно от 4 до 6 мас.% и еще более предпочтительно равно примерно 5 мас.% в пересчете на полную массу композиции гранулята.

4. Композиция гранулята по любому из п.п. 1-3, **отличающаяся тем**, что количество наполнителя равно от 80 до 97 мас.%, предпочтительно равно от 85 до 96 мас.% и более предпочтительно равно от 90 до 95 мас.% в пересчете на полную массу композиции гранулята.

5. Композиция гранулята по любому из п.п. 1-4, **отличающаяся тем**, что наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза.

6. Композиция гранулята по любому из п.п. 1-4, **отличающаяся тем**, что наполнителем является смесь микрокристаллической целлюлозы и маннита, где предпочтительно, если массовое отношение микрокристаллическая целлюлоза:маннит составляет от 5:1 до 1:1, более предпочтительно составляет от 4,5:1 до 2:1, более предпочтительно составляет от 4:1 до 3:1 и еще более предпочтительно равно примерно 3,5:1.

7. Композиция гранулята по любому из п.п. 1-6, **отличающаяся тем**, что агент, придающий скользкость, выбран из числа следующих: диоксид кремния, оксид магния, силикат магния, трисиликат магния, тальк и их смеси;  
5 предпочтительно, если агентом, придающим скользкость, является диоксид кремния.

8. Композиция гранулята по любому из п.п. 1-7, **отличающаяся тем**, что количество агента, придающего скользкость, равно от 0,1 до 10 мас.%,  
10 предпочтительно равно от 0,5 до 5 мас.% в пересчете на полную массу композиции гранулята.

9. Композиция гранулята по любому из п.п. 1-8, **отличающаяся тем**, что композиция содержит смазывающее вещество, которое предпочтительно  
15 выбрано из числа следующих: стеарат кальция, глицеринмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, стеарат магния, пальмитиновая кислота, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, стеарат цинка и их смеси, и более предпочтительно, если им является  
20 стеарат магния.

10. Фармацевтическая дозированная форма, выбранная из числа  
следующих: таблетка и капсула, где ядро таблетки или наполняющий материал для капсулы состоит из композиции гранулята по любому из п.п. 1-9.

25 11. Фармацевтическая дозированная форма, выбранная из числа следующих: таблетка и капсула, где ядро таблетки или наполняющий материал для капсулы состоит из композиции гранулята по любому из п.п. 1-9 и содержащего метформин гранулята.

30 12. Фармацевтическая дозированная форма по п. 11, **отличающаяся тем**, что содержащий метформин гранулят состоит из метформингидрохлорида; наполнителя, выбранного из числа следующих: микрокристаллическая целлюлоза и маннит, связующего и необязательно смазывающего вещества.

13. Фармацевтическая дозированная форма по п. 10, **отличающаяся тем**, что каждая таблетка или каждая капсула включает от 3 до 30 мг дапаглифлозина, предпочтительно, если каждая таблетка или каждая капсула включает примерно 5 мг дапаглифлозина или примерно 10 мг дапаглифлозина.

14. Фармацевтическая дозированная форма по п.п. 11 или 12, **отличающаяся тем**, что каждая таблетка или каждая капсула включает от 1,5 до 20 мг дапаглифлозина, предпочтительно примерно 2,5 мг или примерно 5 мг, или примерно 10 мг дапаглифлозина и от 400 до 1200 мг метформингидрохлорида, предпочтительно примерно 500 мг или примерно 850 мг, или примерно 1000 мг метформингидрохлорида.

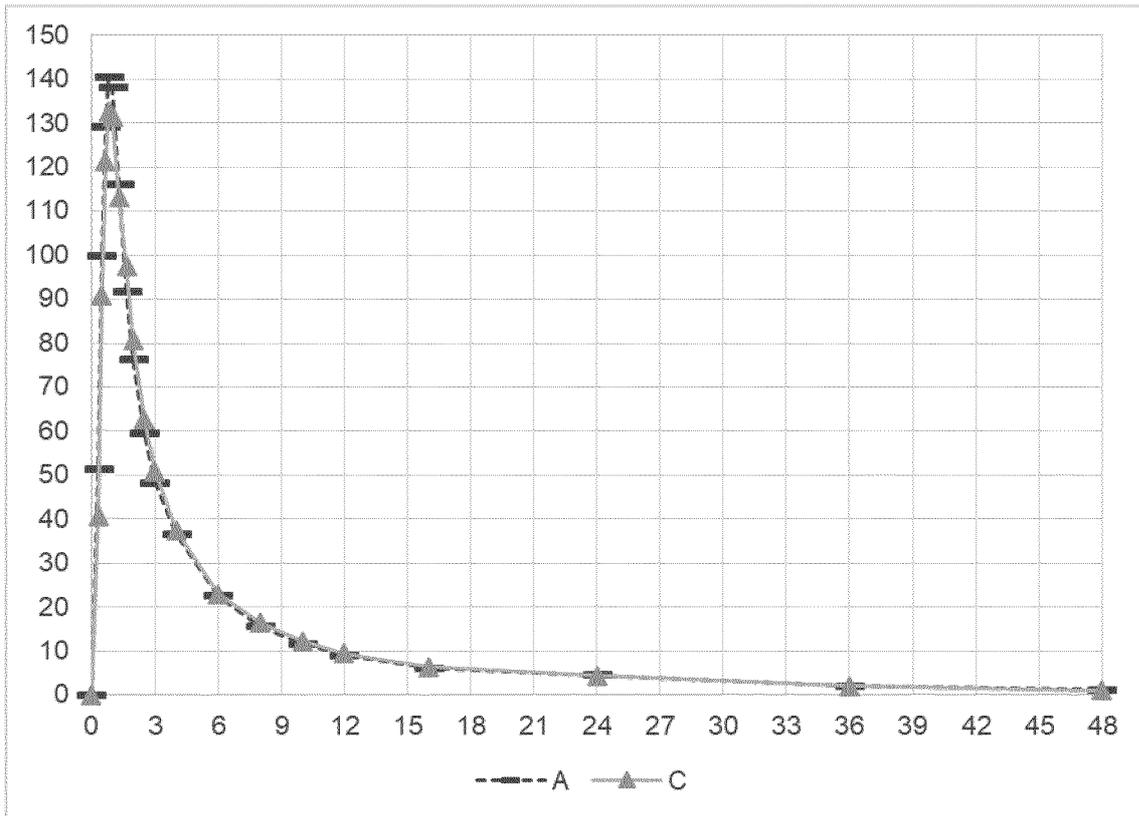
15. Фармацевтическая дозированная форма по любому из п.п. 10-14, **отличающаяся тем**, что она представляет собой таблетку, предпочтительно таблетку с пленочным покрытием.

16. Способ получения композиции гранулята по любому из п.п. 1-9, **отличающийся тем**, что он включает следующие стадии:

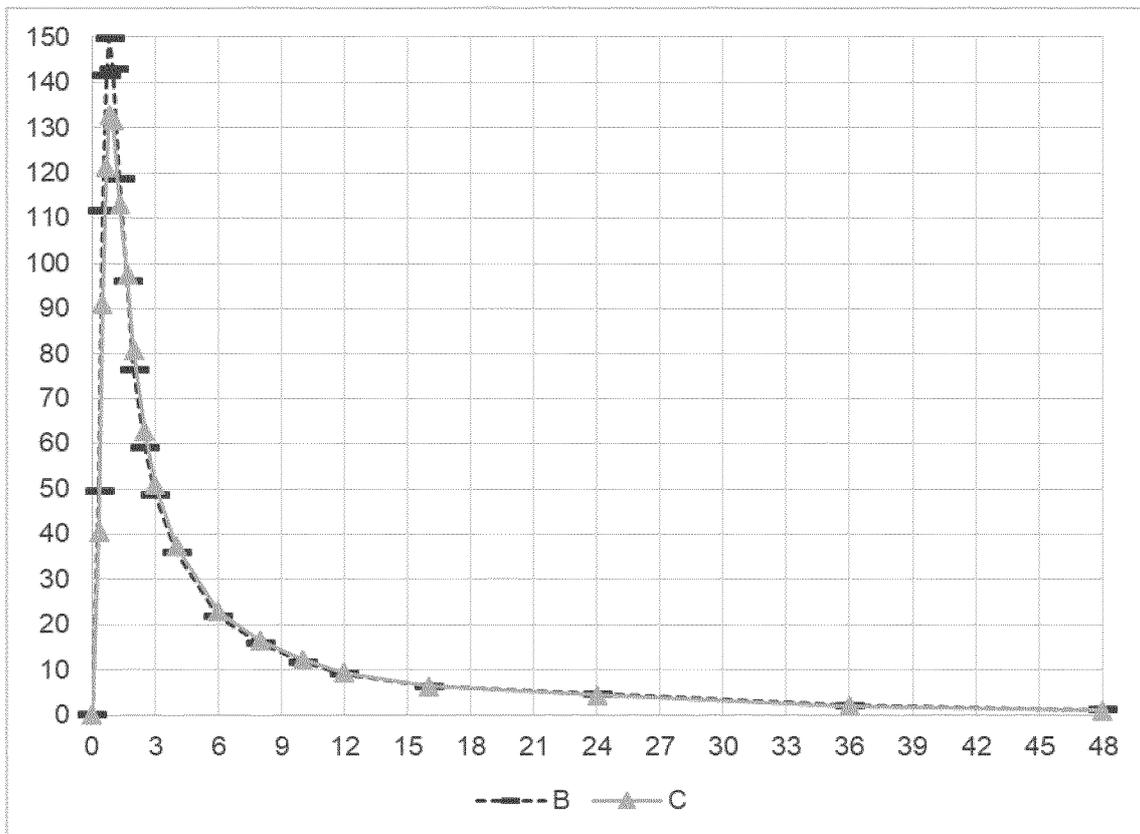
20 i) смешивание дапаглифлозина, 50-100%, предпочтительно 60-100%, более предпочтительно 70-100% наполнителя и 30-70%, предпочтительно 40-60%, более предпочтительно примерно 50% агента, придающего скользкость, и сухое гранулирование этой смеси; и

25 ii) смешивание гранул, полученных на стадии i), с оставшимся количеством наполнителя, если он остался, с оставшимся количеством агента, придающего скользкость, и со смазывающим веществом, если оно содержится.

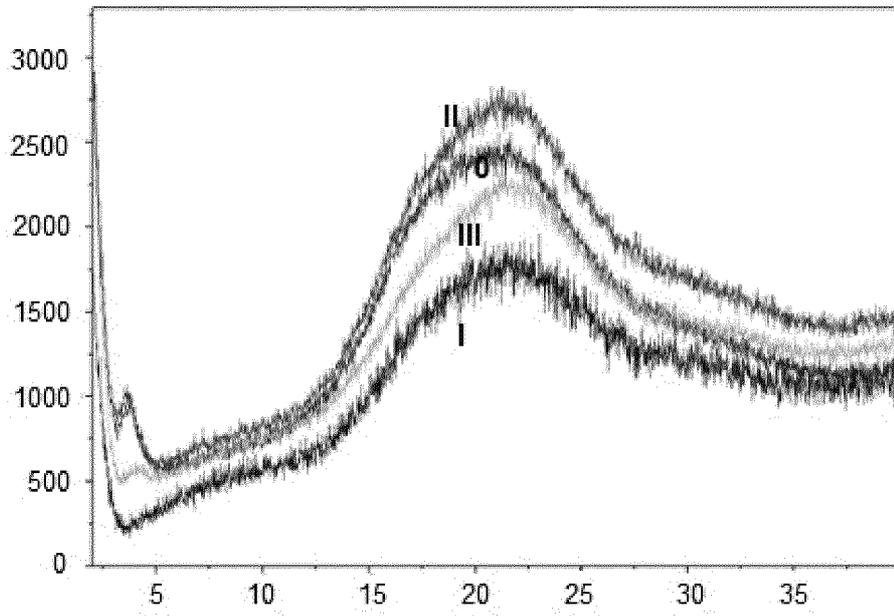
17. Фармацевтическая дозированная форма по любому из п.п. 10-15 для применения в терапии.



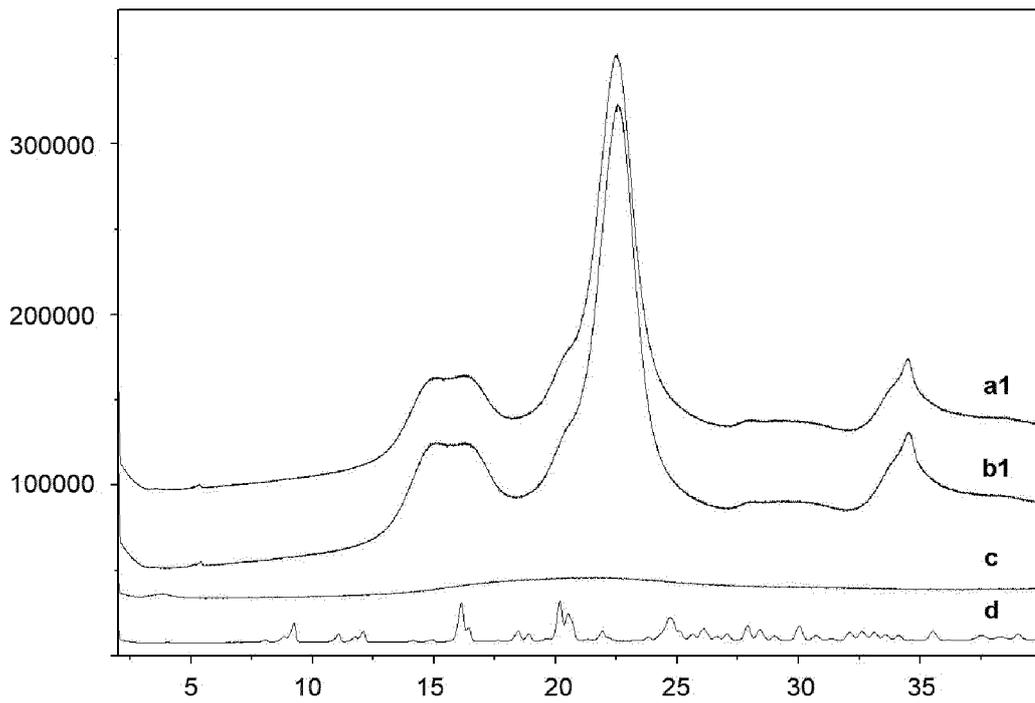
Фиг. 1



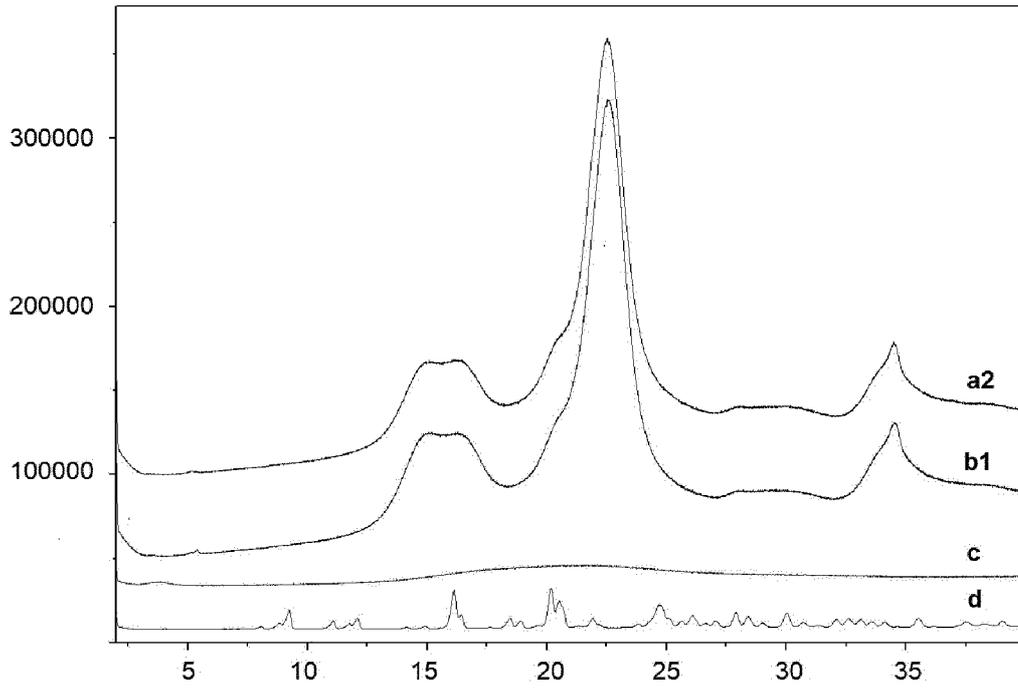
Фиг. 2



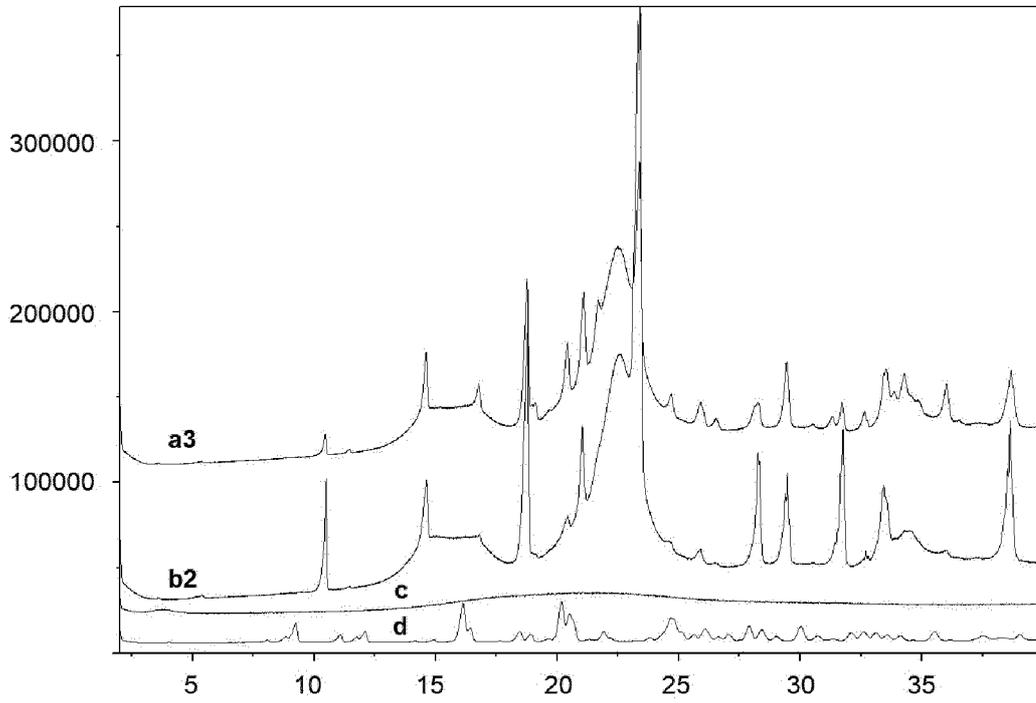
Фиг. 3



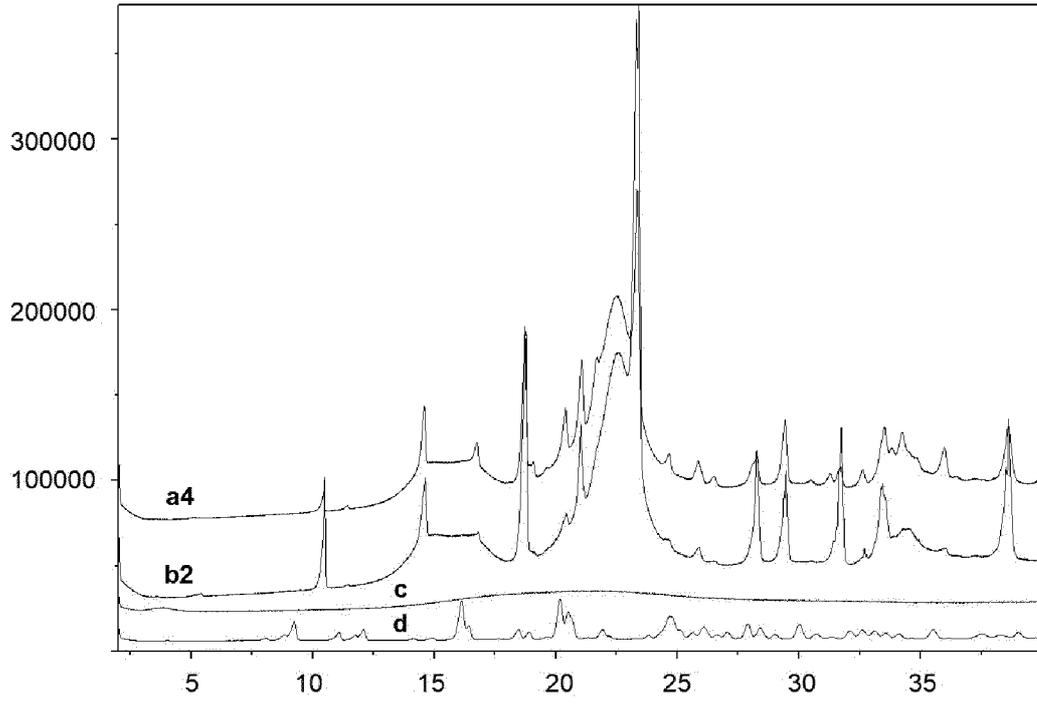
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7