

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292485 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.05

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР SGLT2

(31) P-202000042

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.05

Конда Танья, Миртич Янья, Мухич

(33) SI

Шпела, Кораса Клемен, Вречер

(86) PCT/EP2021/055688

Франц, Остерман Ника, Полович

(87) WO 2021/176096 2021.09.10

Алеш, Подгоршек Катя, Добровольц

(71) Заявитель:

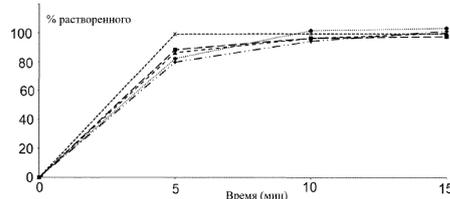
Катарина, Павлин Дарья (SI)

КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Предложены фармацевтические композиции, которые содержат по меньшей мере один ингибитор SGLT2. В частности, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие один или более ингибиторов SGLT2, таких как дапаглифлозин, возможно в комбинации с одним или более другими активными веществами.



A1

202292485

202292485

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР SGLT2

1. Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере один ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2). В частности, в соответствии с настоящим изобретением предложены фармацевтические композиции, содержащие один или более ингибиторов SGLT2, таких как дапаглифлозин, возможно в комбинации с одним или более другими активными веществами. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению являются физически и химически стабильными и простыми в изготовлении. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению представлены в твердой форме, подходящей для перорального введения. В соответствии с настоящим изобретением также предложены способы их получения.

2. Предшествующий уровень техники

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) представляют собой группу пероральных препаратов, используемых для лечения диабета, которые были одобрены с 2013 года. Ингибиторы SGLT2 предотвращают реабсорбцию почками глюкозы обратно в кровь путем переправления в мочевой пузырь. Глюкоза реабсорбируется обратно в кровь через почечные проксимальные канальцы. SGLT2 представляет собой белок, преимущественно экспрессируемый в почечных проксимальных канальцах и, вероятно, является основным транспортером, ответственным за данное поглощение. Глюкозоснижающий эффект ингибиторов SGLT2 проявляется через инсулиннезависимый механизм, преимущественно через глюкозурию за счет увеличения экскреции глюкозы с мочой.

Показано, что лечение ингибиторами SGLT2 пациентов с диабетом II типа снижает уровень HbA1c (гликированный гемоглобин), снижает массу тела, снижает системное артериальное давление (АД) и вызывает небольшое повышение уровней LDL-C и HDL-C.

Ингибиторы SGLT2 ингибируют реабсорбцию натрия и глюкозы из канальцев и, следовательно, большее количество натрия доставляется в плотное пятно, что приводит к расширению артериол, снижению внутриклубочкового давления и снижению гиперфльтрации. Ингибиторы SGLT2 вызывают натрийурез и уменьшение объема внеклеточной жидкости, а также повышение уровней ренина, ангиотензина и альдостерона в крови. Они также снижают альбуминурию и замедляют потерю скорости клубочковой фильтрации (СКФ) посредством механизмов, независимых от гликемии.

Дапаглифлозин представляет собой высокоэффективный и обратимый ингибитор SGLT2, который повышает количество глюкозы, выделяемой с мочой, и улучшает показатели уровней глюкозы в крови как натощак, так и после приема пищи у пациентов с

диабетом 2 типа. В некоторых исследованиях больных сахарным диабетом также было показано, что дапаглифлозин имеет тенденцию снижать содержание жира в печени.

Дапаглифлозин доступен на рынке в форме дапаглифлозина пропандиола моногидрата и продается под торговыми названиями Forxiga или Farxiga в форме 5 таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Кроме того, он доступен на рынке в виде комбинированного продукта с гидрохлоридом метформина, который продается под торговой маркой Xigduo IR или Xigduo XR в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Кроме того, он доступен на рынке в виде комбинированного продукта с гидрохлоридом саксаглиптина, который продается под торговой маркой Qtern в форме 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Кроме того, он доступен на рынке в виде комбинированного продукта с гидрохлоридом саксаглиптина и гидрохлоридом метформина, который продается под торговой маркой Qternmet XR в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Дапаглифлозин в качестве монотерапии и в комбинации с другими активными 15 веществами продемонстрировал свою эффективность в улучшении гликемического контроля и снижении массы тела и артериального давления у широкого спектра пациентов с сахарным диабетом II типа, без ограничений с высоким базовым уровнем HbA1c и у пожилых людей. Наблюдалось также устойчивое снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Дапаглифлозин в качестве дополнительной терапии 20 к корректируемым дозам инсулина обеспечивает значительное улучшение показателей HbA1c, снижение дозы инсулина и снижение массы тела у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

В документах предшествующего уровня техники уже представлены некоторые композиции ингибитора SGLT2 дапаглифлозина.

25 В документе WO 2008116179 раскрыт препарат с немедленным высвобождением в форме готовых гранул или в форме капсулы или таблетки, которая содержит пропиленгликоль-гидрат дапаглифлозина, один или более наполнителей, одно или более связующих веществ и один или более разрыхлителей.

В WO 2011060256 описана двухслойная таблетка, содержащая дапаглифлозин с 30 профилем замедленного высвобождения в одном слое, и метформин в другом слое, тогда как в WO 2011060290 описан препарат дапаглифлозина и метформина с немедленным высвобождением.

WO2012163546 раскрывает фармацевтическую композицию, содержащую циклодекстрин и дапаглифлозин.

35 Сокристаллы дапаглифлозина с лактозой описаны в WO2014178040.

Твердые дисперсионные композиции, содержащие аморфный дапаглифлозин и по меньшей мере один полимер, раскрыты в WO2015011113 и в WO2015128853.

CN103721261 раскрывает комбинацию ингибитора SGLT2 с витаминами, такими как витамин В.

Препарат на основе фармацевтической композиции, содержащей дапаглифлозин L-пролин и метформин и/или ингибитор DPP-IV, раскрыт в WO2018124497.

5 В документе EP2252289A1 предложена комбинация ингибитора SGLT с ингибитором DPP4, демонстрирующая синергетический эффект, заключающийся в повышении уровня активного глюкагоноподобного пептида (GLP-1) в плазме крови по сравнению с уровнем, обеспечиваемым введением только ингибитора SGLT или только ингибитора DPP4.

10 EP2395983A1 относится к фармацевтической композиции, содержащей ингибитор SGLT2, ингибитор DPP4 и третий антидиабетический агент, который подходит для лечения или профилактики одного или более состояний, выбранных из сахарного диабета 1 типа, сахарного диабета 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемии.

15 Однако по разным причинам сохраняется потребность в альтернативных фармацевтических композициях, демонстрирующих требуемую физическую и химическую стабильность. Настоящее изобретение было выполнено, исходя из этих сведений.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению демонстрирует превосходную химическую и физическую стабильность, она стабильна при нормальных
20 условиях хранения и в то же время обеспечивает улучшенную однородность по содержанию. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению демонстрирует высокую стабильность при хранении, что не ограничивается физической или химической нестабильностью активного вещества (активных веществ) или других веществ, присутствующих в композиции. Фармацевтическая композиция по настоящему
25 изобретению хорошо переносится физиологически. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой композицию, содержащую по меньшей мере один ингибитор SGLT2, в частности дапаглифлозин, и возможно одно или более других активных веществ с уровнем чистоты, однородностью и биодоступностью, требуемыми для одобрения надзорными органами. Композицию получают экономичным
30 способом, пригодным для использования при производстве в промышленных масштабах. Неожиданно было обнаружено, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена с помощью простого технологического процесса с использованием грануляции в псевдооживленном слое, или грануляции с большими сдвиговыми усилиями, или роликового уплотнения, или прямого прессования, что
35 приводит к превосходной физической и химической стабильности.

3. Краткое изложение сущности изобретения

В соответствии с настоящим изобретением предложенные фармацевтические композиции для перорального введения предназначены для немедленного или замедленного высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента, который является ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), который предпочтительно представляет собой дапаглифлозин, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в комбинации с одним или более другими активными веществами и фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в преимущественно аморфной форме.

В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, находится в форме пропиленгликоль-гидрата дапаглифлозина.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают с помощью любых способов, известных из уровня техники, таких как прямое прессование, грануляция в псевдооживленном слое, влажная грануляция, сухая грануляция, грануляция с большими сдвиговыми усилиями, роликковое уплотнение, сухое покрытие, и/или покрытие расплавом, и/или дисперсионное покрытие подходящих ядер, таких как гранулы, пилюли и/или таблетки, или любой другой фармацевтически приемлемый способ.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в преимущественно аморфной форме, полученной посредством сухой грануляции.

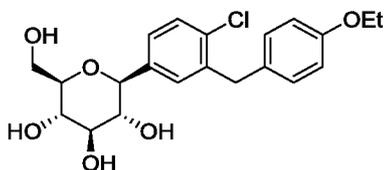
В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в форме аморфной твердой дисперсии, полученной грануляцией в псевдооживленном слое.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в комбинации с метформином, где оба активных ингредиента включены в одну и ту же гранулу или в отдельные гранулы или где дапаглифлозин присутствует во внегранулярной фазе.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в комбинации с ситаглиптином и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент. Предпочтительно композиция по существу не содержит лактозу и гидрофосфат кальция; в частности, композиция может не содержать лактозу и гидрофосфат кальция. В предпочтительном

варианте осуществления композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, возможно дополнительный разбавитель, возможно связующее, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению и смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния.

- В частности, в настоящем документе представлены следующие пункты: 1.
- 5 Фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой дапаглифлозин формулы 1



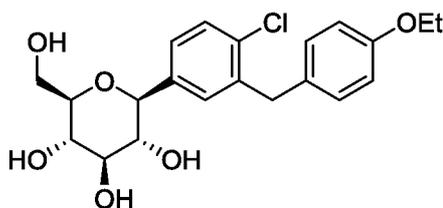
формула 1

- в любых кристаллических или аморфных формах или комплексе сокристаллов или его гидрат, или сольват, или в любых полиморфных формах или любых их смесях и по
- 10 меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, содержащей по меньшей мере одно связующее, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель, по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению и по меньшей мере одно смазывающее
- 15 вещество. 2. Фармацевтическая композиция по п.1 дополнительно содержащая метформин или любые его фармацевтически приемлемые соли. 3. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая ситаглиптин или любые его фармацевтически приемлемые соли. 4. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая метформин или любые его фармацевтически приемлемые соли и ситаглиптин или любые его фармацевтически приемлемые соли. 5. Фармацевтическая композиция по любому из
- 20 предшествующих пунктов, в которой дапаглифлозин находится в аморфной форме. 6. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где дапаглифлозин представляет собой пропиленгликоль-гидрат дапаглифлозина.

4. Подробное описание изобретения

- 25 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один ингибитор SGLT2, возможно в комбинации с одним или более другими активными веществами и одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

- В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по
- 30 настоящему изобретению содержит ингибитор SGLT2, который предпочтительно представляет собой дапаглифлозин, как показано в формуле (1)



Формула 1

или его стереоизомер.

В дополнение к дапаглифлозину, охарактеризованному выше, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать дапаглифлозин в любой кристаллической или аморфной форме или комплексе сокристаллов или его гидрат или его сольват, или любые его полиморфные формы или любые смеси.

Фармацевтически приемлемый сокристалл может быть выбран из группы, состоящей из аминокислоты или карбоновой кислоты, предпочтительно из группы, состоящей из L-пролина, L-триптофана и L-фенилаланина или лимонной кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты.

Термин «гидрат», используемый в контексте данного документа, обозначает кристаллическое соединение, в котором одна или более молекул воды включены в кристаллическую решетку.

Фармацевтически приемлемый сольват может быть выбран из группы, состоящей из спирта, предпочтительно из группы, состоящей из 1,2-пропиленгликоля, 2,3-бутандиола, метанола, 1,4-бутин-диола.

Дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, может находиться в любой известной форме или в любых полиморфных формах, известных из уровня техники, таких как раскрытые в WO2008002824, WO2010022313, WO2013064909, WO2013079501, WO2014139447, CN104045614, WO2015104658, US20150307540, WO2015132803, WO2016018024, CN105524033, WO2016147197, WO2016155578, CN106146446, WO2016178148, CN106543124, US9845303, CN105486767, WO2017118945, CN105503802, WO2017191539, WO2017202264, WO2018014866, CN10851696.

В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, находится в аморфной форме.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в преимущественно аморфной форме, при этом дапаглифлозин в композиции является по меньшей мере на 70% аморфным, предпочтительно, по меньшей мере на 85% аморфным и наиболее предпочтительно, по меньшей мере на 95% аморфным.

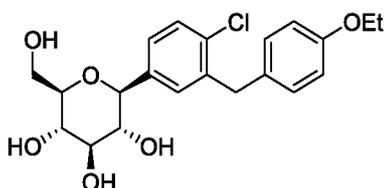
В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, находится в форме пропиленгликоль-гидрата дапаглифлозина.

5 В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, находится в форме (S)-пропиленгликоль-гидрата дапаглифлозина (1:1:1) или (R)-пропиленгликоль-гидрата дапаглифлозина (1:1:1), предпочтительно (S)-пропиленгликоль-гидрата дапаглифлозина (1:1:1).

10 Дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, может быть получен в соответствии с любым способом получения, известным из уровня техники, как, например, WO0127128, WO03099836, WO2004063209, WO2006034489, WO2010022313, WO2012019496, WO2013064909, WO2013068850, WO2013079501, WO2014094544, WO2014159151, WO2014206299, WO2015040571, WO2015044849, WO2015063726, WO2015132803, WO2015155739, 15 WO2016098016, WO2016128995, WO201616178148, WO2017042683, WO2017063617, WO2018029611, WO2018029264, WO2018142422.

Термин «дапаглифлозин», используемый в настоящей заявке, относится к дапаглифлозину во всех формах, как указано выше.

20 Термин «дапаглифлозин», используемый в настоящей заявке, в частности, включает дапаглифлозин формулы 1



формула 1

25 в кристаллической или аморфной форме, его комплекс сокристаллов (который может находиться в кристаллической или аморфной форме или который может представлять собой смесь, содержащую кристаллическую и аморфную форму), его гидрат (который может находиться в кристаллической или аморфной форме или который может представлять собой смесь, содержащую кристаллическую и аморфную форму) или его сольват (который может находиться в кристаллической или аморфной форме или который может представлять собой смесь, содержащую кристаллическую и аморфную форму) и любые их смеси.

30 Дапаглифлозин в соответствии с настоящим изобретением может характеризоваться распределением частиц по размерам (PSD), определяемым способом лазерной дифракции, таким как Malvern Master Sizer.

В одном из вариантов осуществления (S)-пропиленгликоль-гидрат дапаглифлозина (1:1:1), используемый в фармацевтической композиции согласно

настоящему изобретению, имеет значение $d(0,9)$ менее 150 мкм, предпочтительно от 1 мкм до 100 мкм и более предпочтительно от 1 мкм до 50 мкм.

5 В одном из вариантов осуществления (S)-пропиленгликоль-гидрат дапаглифлозина (1:1:1), используемый в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, имеет значение $d(0,5)$ менее 100 мкм, предпочтительно от 1 мкм до 50 мкм и более предпочтительно от 1 мкм до 30 мкм.

10 В одном из вариантов осуществления (S)-пропиленгликоль-гидрат дапаглифлозина (1:1:1), используемый в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, имеет значение $d(0,1)$ менее 50 мкм, предпочтительно от 1 мкм до 30 мкм и более предпочтительно от 1 мкм до 10 мкм.

В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, имеет значение $d(0,9)$ менее 200 мкм, предпочтительно от 1 мкм до 150 мкм и более предпочтительно от 1 мкм до 100 мкм.

15 В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, имеет значение $d(0,5)$ менее 150 мкм, предпочтительно от 1 мкм до 100 мкм и более предпочтительно от 1 мкм до 50 мкм.

20 В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин, используемый в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, имеет значение $d(0,1)$ менее 100 мкм, предпочтительно от 1 мкм до 50 мкм и более предпочтительно от 1 мкм до 25 мкм.

Согласно настоящему изобретению и, если не указано иное, все количественные показатели предоставляются в пересчете на массу или масс/масс соответственно. Если активный фармацевтический ингредиент используется в форме фармацевтически приемлемой соли, следует учитывать массу всей соли, включая массовый компонент противоиона. Если активный фармацевтический ингредиент используется в форме сольвата или гидрата, то не нужно учитывать дополнительную массу, относящуюся к растворителю или водным компонентам в веществе. То есть, в рамках настоящего изобретения необходимо рассчитывать и учитывать теоретическую массу безводного чистого вещества (или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата или сольвата, если применимо).

35 Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дапаглифлозин и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Термин «вспомогательное вещество», используемый в контексте данного документа, относится к любому фармацевтически приемлемому веществу, которое не обладает терапевтической активностью как таковой. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут, например, быть выбраны из разбавителей,

смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, разрыхлителей и связующих. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать любые другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые могут быть выбраны среди любого известного уровня техники для твердых лекарственных форм, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Edited by Loyd V. Allen, Jr, Pharmaceutical Press, 22-е изд., 2012*. Отдельные вспомогательные вещества могут обладать полифункциональными свойствами в фармацевтической композиции согласно изобретению, например, могут проявлять свойства как разрыхлителя, так и связующего, или свойства и смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению, или могут проявлять свойства наполнителя, связующего и разрыхлителя.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать один или более разбавителей (наполнителей). Разбавители выбирают, в частности, из лактозы (например, безводной или гидрата или аморфной (частично или полностью)), полисахаридов (например, крахмалов или целлюлозы), моносахаридов, дисахаридов, олигосахаридов, сахарных спиртов, неорганических солей фосфорной кислоты, неорганических солей и любой их смеси. Крахмал может быть выбран из частично или полностью прежелатинизированного крахмала, кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала, крахмала тапиоки, картофельного крахмала и любой их смеси. Целлюлоза может быть выбрана из порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, подвергнутой совместной обработке с другими вспомогательными веществами, такими как лактоза, крахмал, диоксид кремния, маннит и т.д. и любой их смеси. Моносахариды, дисахариды, олигосахариды и сахарные спирты могут быть выбраны из глюкозы, фруктозы, сахарозы, моногидрата лактозы, безводной лактозы, α -лактозы, β -лактозы, рафинозы, изомальтозы, трегалозы, декстратов, маннита, эритрита, сорбита, мальтита, ксилита, лактита, прессуемых сахаров и их смесей. Неорганические соли могут быть выбраны из карбоната кальция, сульфата кальция, солей фосфата кальция в безводной или гидратированной формах, таких как ангидрит двухзамещенного фосфорнокислого кальция, дигидрат двухзамещенного фосфорнокислого кальция, трехзамещенный фосфат кальция и любая их смесь.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать один или более разрыхлителей. Разрыхлители выбирают из, без ограничений, кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия, модифицированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, карбоксиметилкрахмала, микрокристаллической целлюлозы, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), полакрилина калия,

гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС), альгиновой кислоты или альгинатов, альгината натрия и/или кальция, полиакрилатов, докузата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, камеди и их смесей.

5 Фармацевтическая композиция по изобретению может содержать одно или более связующих. Связующие выбирают из, но не ограничиваются ими, повидона (поливинилпирролидона), соповидона (сополимера винилпирролидона и винилацетата), порошкообразной целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, производных целлюлозы, таких как сложные эфиры целлюлозы или простые эфиры целлюлозы
10 (например, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и гидроксипропилметилцеллюлоза), поливинилового спирта, крахмала (например, кукурузного крахмала, картофельного крахмала или рисового крахмала), α -крахмала, прежелатинизированного крахмала, декстрина, аравийской камеди, пуллулана,
15 поли(мет)акрилатов и любой их смеси.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать одно или более смазывающих веществ. Смазывающие вещества выбирают из, но не ограничиваются ими, жирных кислот (т.е. карбоновых кислот с 12-20 атомами углерода); сложных эфиров жирных кислот, включая сложные эфиры глицеридов, такие как
20 глицерилмоностеарат, глицерилтрибегенат или глицерилдибегенат (например, Compritol® 888); солей металлов и жирных кислот, включая соли магния, кальция, алюминия или цинка и жирных кислот (например, стеарат магния, кальция, алюминия или цинка, пальмитат магния или олеат магния); гидрогенизированного растительного масла, гидрогенизированного касторового масла; восков (например, Sterotex® NF, Lubriwax®
25 [гидрогенизированное растительное масло], медовый воск или спермацеты); борной кислоты; стеарилфумарата натрия; полимеров (например, ПЭГ, макроголы); сложных эфиров сахара, таких как моностеарат сорбитана и монопальмитат сахарозы и любых их смесей.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать одно или
30 более веществ, способствующих скольжению. Вещества, способствующие скольжению, выбирают из коллоидного диоксида кремния (коллоидного кремнезема), талька, трисиликата магния и их смесей, но не ограничиваются ими. Предпочтительными веществами, способствующими скольжению, являются коллоидный диоксид кремния, тальк и любые их смеси.

35 Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать одно или более других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как, например, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы, пластификаторы, носители, регуляторы текучести, замедлители

кристаллизации, солюбилизаторы, полимеры с пролонгированным высвобождением, функциональные полимеры для пролонгированного высвобождения активных фармацевтических ингредиентов, красители и т.п.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой
5 твердую лекарственную форму. Предпочтительные твердые фармацевтические лекарственные формы по изобретению включают, без ограничений, капсулы, порошки, таблетки, минитаблетки, микротаблетки, таблетки, покрытые оболочкой или не покрытые оболочкой, минитаблетки, покрытые оболочкой или не покрытые оболочкой, микротаблетки, покрытые оболочкой или не покрытые оболочкой, многослойные таблетки
10 покрытые оболочкой или не покрытые оболочкой, двуслойные таблетки покрытые оболочкой или не покрытые оболочкой, пеллеты, покрытые оболочкой, пилюли, пастилки и т.п. Предпочтительно фармацевтическая лекарственная форма по изобретению представляет собой таблетку, покрытую оболочкой или не покрытую оболочкой. Предпочтительно фармацевтическая лекарственная форма по изобретению
15 представляет собой двухслойную таблетку, покрытую оболочкой или не покрытую оболочкой. Используемый в контексте данного документа термин «таблетка» охватывает таблетки всех форм и размеров.

В одном из вариантов осуществления таблетка представляет собой таблетку, покрытую оболочкой. В случае, если покрытие наносят на твердый фармацевтический
20 состав, оно состоит из по меньшей мере одного пленкообразующего полимера для покрытия и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, которое может быть выбрано, среди прочего, из пластификаторов, агентов, препятствующих слипанию, пигментов и красителей, порообразователей и любых их смесей. Пленкообразующие полимеры для покрытия
25 выбирают, среди прочего, из простых эфиров целлюлозы, таких как низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза и низкомолекулярная гидроксипропилцеллюлоза, поливинилового спирта, сополимеров винилового спирта и этиленгликоля, таких как Kollicoat® IR и/или Kollicoat® производства BASF. В одном из вариантов осуществления можно использовать готовые к использованию продукты для нанесения пленочного
30 покрытия, такие как Opadry®. В одном из вариантов осуществления пленочное покрытие может содержать поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль.

Толщина покрытия может находиться в диапазоне от 1 до 80 мкм, предпочтительно от 4 до 50 мкм и наиболее предпочтительно от 5 до 40 мкм.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по
35 настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в преимущественно аморфной форме и получена путем сухой грануляции. Неожиданно было показано, что фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму дапаглифлозина, является химически и физически стабильной. В предшествующем уровне техники

попытки обеспечить химически и физически стабильные формы дапаглифлозина заключались в получении сольватов или сокристаллических форм активных ингредиентов или в получении твердых дисперсий с полимерами. У данных подходов имеются недостатки, так как помимо активного ингредиента в терапевтических количествах пациента нагружают некоторым количеством органических соединений, таких как органические растворители и другие органические соединения, которые могут быть токсичными для пациентов. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что аморфная форма, включенная в фармацевтическую композицию, обеспечивает преимущественную стабильность при хранении продукта, которая может находиться по меньшей мере на том же уровне, что и стабильность продукта, содержащего сольватную форму дапаглифлозина, как показано в Экспериментальном разделе.

Было неожиданно показано, что использование определенных разбавителей, т.е. смеси микрокристаллической целлюлозы и лактозы, делает процесс сухой грануляции эффективно применимым для изготовления таблеток на основе дапаглифлозина, демонстрирующих требуемую химическую стабильность, однородность доз, прочность таблеток и характеристики сыпучести.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в форме аморфной твердой дисперсии, полученной грануляцией в псевдооживленном слое.

Авторами настоящего изобретения было установлено, что оптимальная технологичность в процессе сухой грануляции и грануляции в псевдооживленном слое достигается за счет использования конкретного соотношения лактозы и микрокристаллической целлюлозы.

Количество микрокристаллической целлюлозы в фармацевтической композиции как правило находится в диапазоне примерно от 20 до 90 масс. % фармацевтической композиции. Предпочтительно, количество микрокристаллической целлюлозы составляет от 30 до 80 масс. %, в частности – от 40 до 70 масс. % в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Предпочтительно часть количества микрокристаллической целлюлозы включают внутрь гранул, а оставшееся количество микрокристаллической целлюлозы включают во внегранулярную фазу.

Микрокристаллическая целлюлоза (МСС) может быть выбрана из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 10 мкм до 200 мкм, предпочтительно от 20 до 150 мкм и возможно с содержанием влаги $\leq 5\%$. В частности, микрокристаллическая целлюлоза может быть выбрана из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц 20 мкм и содержанием влаги $\leq 5\%$, такой как Avicel PH-105, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц 50 мкм и содержанием влаги $\leq 5\%$, такой как Avicel PH-101 или Vivapur 101 или Ceolus KG-802, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц 50 мкм и содержанием

влаги $\leq 2\%$, такой как Avicel PH-1 13, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 90 до 120 мкм и содержанием влаги $\leq 5\%$, такой как Avicel PH-102 или Vivapur 102, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 90 до 120 мкм и содержанием влаги $\leq 1,5\%$, такой как Avicel PH-1 12, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц 200 мкм и содержанием влаги $\leq 1,5\%$, такой как Avicel PH-200.

Количество лактозы в фармацевтической композиции, как правило, может находиться в диапазоне от 10 до 60 масс.%, предпочтительно от 15 до 50 масс.% от общей массы фармацевтической композиции. Количество микрокристаллической целлюлозы (МСС) в фармацевтической композиции может составлять от 20 до 90 масс.%, предпочтительно от 30 до 80 масс.%, более предпочтительно от 40 до 70 масс.% от общей массы фармацевтической композиции.

Типичное массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и лактозы в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может составлять от 100:1 до 0,5:1, предпочтительно от 20:1 до 0,5:1, более предпочтительно от 5:1 до 1:1. Гранулы, содержащие дапаглифлозин, которые получают путем влажной грануляции (в частности, грануляции в псевдооживленном слое), могут содержать МСС и лактозу в массовом соотношении МСС:лактоза от 1:2 до 2:1, предпочтительно от 1:1,5 до 1:1 в расчете на общую массу гранулы (гранул), содержащей(их) дапаглифлозин. Фармацевтическая композиция, содержащая гранулы, содержащие дапаглифлозин, которые получают путем влажной грануляции, может содержать МСС и лактозу в массовом соотношении МСС:лактоза от 4:1 до 1:2, предпочтительно от 3:1 до 1:1, в частности примерно 1:1. Гранулы, содержащие дапаглифлозин, которые получают посредством влажной грануляции, предпочтительно содержат лактозу в массовом количестве, которое превышает массовое количество МСС, поскольку это может обеспечить чрезвычайно выгодную объемную плотность, обеспечивающую хорошую технологичность при таблетировании.

Фармацевтические композиции, полученные способом, который представляет собой или включает сухую грануляцию, предпочтительно содержат как МСС, так и лактозу, в частности могут содержать МСС и лактозу в массовом соотношении МСС:лактоза от 5:1 до 1:1, предпочтительно от 4:1 до 1:1. Наличие лактозы, а также наличие как лактозы, так и МСС обеспечивает улучшенную способность к уплотнению.

Гранулы, содержащие дапаглифлозин, которые получают посредством сухой грануляции (в частности сухой грануляции, которая представляет собой или включает роликовое уплотнение), предпочтительно содержат как МСС, так и лактозу, в частности могут содержать МСС и лактозу в массовом соотношении МСС:лактоза от 10:1 до 1:1, предпочтительно от 5:1 до 1:1.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать дапаглифлозин и МСС в массовом соотношении от 1:10 до 1:30, предпочтительно от 1:10 до 1:20. Гранулы, содержащие дапаглифлозин, могут содержать дапаглифлозин и МСС в массовом соотношении от 1:10 до 1:30, предпочтительно от 1:10 до 1:20.

5 Для производства таблеток по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы размер частиц всех вспомогательных веществ находился в одном и том же диапазоне размеров частиц, чтобы свести к минимуму сегрегацию компонентов смеси. Средний размер частиц (в частности, средний размер по массе) используемых вспомогательных веществ предпочтительно находится в диапазоне от 20 до 200 мкм, более
10 предпочтительно в диапазоне от 50 до 150 мкм. Основными преимуществами использования вспомогательных веществ с размером частиц одного уровня являются высокая степень однородности состава вследствие незначительной склонности к сегрегации, превосходная способность к уплотнению, дающая постоянный уровень прочности таблеток, хорошая сыпучесть, обеспечивающая высокую степень
15 однородности по массе при различных скоростях таблетирования.

Как можно увидеть из экспериментального раздела, композиции, не содержащие лактозу, дают более высокую вариабельность плотности, а также более низкие уровни профилей растворимости.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция согласно
20 настоящему изобретению может в дополнение к дапаглифлозину дополнительно содержать один или более любых других активных ингредиентов, подходящих для лечения диабета, и любые другие один или более активных ингредиентов, которые демонстрируют оказание полезного эффекта на пациента с диабетом в отношении концентраций глюкозы в крови и/или других патологических проявлений диабета.

25 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может в дополнение к дапаглифлозину дополнительно содержать любой один или более других активных ингредиентов, подходящих для включения в эту же композицию, такие как, например:

- ингибитор SGLT2, не являющийся дапаглифлозином,
- 30 - активные ингредиенты для лечения диабета, такие как, например, бигуаниды, агонисты GLP-1, ингибиторы DPP-4 или любые другие противодиабетические лекарственные средства,
- активные ингредиенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как, например, активные ингредиенты для лечения гипертонии, противотромбозные средства;
- 35 - активные ингредиенты для лечения хронических заболеваний почек,
- активные ингредиенты для липидснижающей терапии, такие как, например, статины,
- активные ингредиенты для лечения ожирения или способствования похудению,

- активные ингредиенты для лечения НАСГ/НАЖБП,
- активные ингредиенты для лечения гиперурикемии или повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может в дополнение к дапаглифлозину дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент, выбранный, среди прочего, из следующего: активные ингредиенты, обладающие противодиабетической активностью у людей, такие как производные сульфонилмочевины, тиазолидиндион, ингибиторы α -глюкозидазы, меглитинид, агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), инсулин, ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы, средства, повышающие секрецию инсулина, выбранные из сульфонилмочевин (таких как глибурид, глипизид и глимепирид) и/или глинидов (таких как натеглинид и/или репаглиниды), сенсбилизаторы инсулина, активаторы глюкокиназы, антагонисты глюкокортикоидов, активаторы АМФ-зависимой киназы, модуляторы инкретинового пути, агонисты рецепторов желчных кислот, такие как агонист TGR5, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы альдозредуктазы, агонисты PPAK γ , агонисты PPAR α , агонисты или антагонисты PPAR δ , двойные агонисты PPAR α/γ , ингибиторы 11- β -HSD-1, ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4), ингибиторы SGLT2, отличные от дапаглифлозина.

Предпочтительно, дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из

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

-бигуанидов; предпочтительно метформина и его физиологически приемлемых солей;

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

— ингибиторов альфа-глюкозидазы; предпочтительно выбран из группы, состоящей из акарбозы, вуглибозы, миглитола и их физиологически приемлемых солей и любых их комбинаций.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дапаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента по меньшей мере один бигуанид.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дапаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента метформин или его физиологически приемлемую соль, предпочтительно гидрохлорид. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в комбинации с метформином, где оба активных ингредиента включены в одну и ту же гранулу или в отдельные гранулы или где дапаглифлозин присутствует во внегранулярной фазе.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дапаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента по меньшей мере один ингибитор DPP-4.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дапаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента ситаглиптин или его физиологически приемлемую соль, предпочтительно фосфат, более предпочтительно фосфат моногидрат. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит дапаглифлозин в комбинации с ситаглиптином или его физиологически приемлемой солью и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент. Предпочтительно композиция по существу не содержит лактозу и гидрофосфат кальция.

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, возможно дополнительный разбавитель, возможно связующее, разрыхлитель, агент, способствующий скольжению и смазывающее вещество, при этом смазывающее вещество представляет собой или содержит стеарат магния.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дапаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента по меньшей мере один бигуанид и по меньшей мере один ингибитор DPP-4.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дапаглифлозин и в качестве дополнительного фармацевтического активного ингредиента метформин или его фармацевтически приемлемую соль и ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дапаглифлозин, предпочтительно аморфный дапаглифлозин или дапаглифлозина пропандиола моногидрат в комбинации с гидрохлоридом метформина и ситаглиптиновым основанием или ситаглиптинфосфатом или моногидратом ситаглиптинфосфата.

Вышеупомянутые компоненты фармацевтической композиции по настоящему изобретению могут присутствовать в относительных количествах, как показано в

следующих таблицах. Количественные показатели в следующих таблицах следует понимать как показатели в массовых долях.

Таблица 1

	Количество в соответствии с одним из вариантов осуществления (масс.%)	Количество в соответствии с одним из вариантов осуществления (масс.%)	Количество в соответствии с одним из вариантов осуществления (масс.%)
дапаглифлозин	0,5-70	1-50	1,5-30
связующее	0,1-20	0,5-15	1-10
разбавитель/наполнитель	1-95	20-95	40-95
разрыхлитель	0,1-50	0,5-30	1-15
вещество, способствующее скольжению	0,025-20	0,05-15	0,1-10
смазывающее вещество	0,025-5	0,05-5	0,1-5
покрытие	0,1-20	0,5-15	0,5-10

5

Таблица 2

	Количество в соответствии с одним из вариантов осуществления (масс.%)	Количество в соответствии с одним из вариантов осуществления (масс.%)	Количество в соответствии с одним из вариантов осуществления (масс.%)
дапаглифлозин	0,05 - 50	0,05-20	0,05 - 10
соединение А	1-95	5-90	10-85
связующее	0,1 - 20	0,5-15	1 - 15
разбавитель/наполнитель	1-95	1-88	1-70
разрыхлитель	0,1-50	0,1-30	0,5-20
вещество, способствующее скольжению	0,025-20	0,05-15	0,1-10
поверхностно-активное вещество	0-20	0-15	0-10
смазывающее вещество	0,025-10	0,05-10	0,05-5
покрытие	0,1-20	0,5-15	0,5-10

Термин «соединение А», используемый выше, обозначает активный ингредиент, отличный от дапаглифлозина, и является таким, как описано выше. Термин "соединение А" может охватывать более одного активного ингредиента, т.е. комбинацию двух или более активных ингредиентов, как определено выше.

Фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно подходит и предназначена для приема внутрь, предпочтительно для перорального введения.

В одном из вариантов осуществления количество дапаглифлозина, используемого в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, составляет от 0,05 % до 70 %, предпочтительно от 0,05 % до 50 % и более предпочтительно от 0,05 % до 30 %.

5 В одном из вариантов осуществления количество активного ингредиента, отличного от дапаглифлозина, используемого в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, составляет от 1% до 95%, предпочтительно от 5% до 90% и более предпочтительно от 10% до 85%.

10 В одном из вариантов осуществления количество метформина или любой его фармацевтически приемлемой соли, используемой в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, составляет от 1% до 95%, предпочтительно от 20% до 90% и более предпочтительно от 50% до 85%.

15 В одном из вариантов осуществления количество ситаглиптина или любой его фармацевтически приемлемой соли, используемой в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, составляет от 1% до 90%, предпочтительно от 5% до 70% и более предпочтительно от 10% до 50%.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает немедленное высвобождение и/или замедленное высвобождение активного(ых) ингредиента(ов), присутствующего(их) в композиции.

20 Как обсуждалось выше, фармацевтическая композиция, содержащая дапаглифлозин в аморфной форме, является наиболее выгодной.

В частности, предложена фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин в аморфной форме, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое
25 вспомогательное вещество, выбранное из группы, содержащей по меньшей мере одно связующее, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель, по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению и по меньшей мере одно смазывающее вещество;

30 при этом предпочтительно указанная фармацевтическая композиция получена способом получения фармацевтической композиции, который представляет собой или включает сухую грануляцию, или способом, который представляет собой или включает влажную грануляцию, в частности грануляцию в псевдооживленном слое. Возможно, указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит микрокристаллическую целлюлозу и возможно один или более
35 дополнительных разбавителей, возможно по меньшей мере один разрыхлитель, возможно по меньшей мере один агент, способствующий скольжению и возможно по меньшей мере одно смазывающее вещество. В одном из вариантов осуществления, где указанная фармацевтическая композиция получена способом, который представляет

собой или включает грануляцию в псевдооживленном слое, фармацевтическая композиция содержит дапаглифлозин в форме аморфной твердой дисперсии, полученной грануляцией в псевдооживленном слое. Указанная фармацевтическая композиция для перорального введения может быть получена специалистом в данной области техники на основе общих знаний в данной области техники или может быть приготовлена в соответствии с любым из способов, раскрытых в настоящем документе. В частности, фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка) может быть получена посредством «способа получения (А)» или «способа получения (В)» или «способа получения (С)» или «способа получения (D)» или «способа получения (Е)», раскрытых в настоящем документе.

Фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин в аморфной форме, предпочтительно дапаглифлозин формулы I в аморфной форме, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, включающей:

- по меньшей мере одно связующее,
- по меньшей мере один разбавитель, предпочтительно указанный по меньшей мере один разбавитель, представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу и по меньшей мере один дополнительный разбавитель, более предпочтительно, указанный по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу и лактозу (в частности, лактозу, которая представляет собой или содержит безводную лактозу),
- по меньшей мере один разрыхлитель,
- по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению и
- по меньшей мере одно смазывающее вещество,

может представлять собой или может содержать дапаглифлозин, содержащий гранулы, полученные путем сухой грануляции (которая предпочтительно представляет собой или включает роликовое уплотнение), предпочтительно может представлять собой или может содержать прессованную смесь (в частности, таблетка), содержащую гранулы, полученные путем сухой грануляции. Указанная фармацевтическая композиция может также содержать дапаглифлозин в форме, отличной от аморфной формы (в частности, в кристаллической форме). Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит дапаглифлозин, который преимущественно находится в аморфной форме, в частности, дапаглифлозин, где по меньшей мере 70%, возможно по меньшей мере 85%, также возможно по меньшей мере 95% дапаглифлозина в фармацевтической композиции представляет собой аморфный дапаглифлозин.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой или может содержать прессованную смесь, в частности таблетку, которая содержит внегранулярную фазу, содержащую микрокристаллическую целлюлозу и гранулы, содержащие дапаглифлозин, причем указанные гранулы, содержащие дапаглифлозин, содержат дапаглифлозин и микрокристаллическую целлюлозу.

Фармацевтическая композиция для перорального введения, которая содержит гранулы, полученные путем сухой грануляции, может быть получена специалистом в данной области техники на основе общих знаний в данной области техники или может быть получена в соответствии с любым из способов, раскрытых в настоящем документе, в частности посредством «способа получения (А)», охарактеризованного в настоящем документе.

Способ (указанный способ также обозначен в настоящем описании как «способ получения (А)») получения фармацевтической композиции (в частности, согласно настоящему изобретению), содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин, включающий сухую грануляцию, может представлять собой способ, включающий следующие стадии, на которых:

а) дапаглифлозин, в частности дапаглифлозин, который представляет собой или содержит дапаглифлозин в аморфной форме, предпочтительно дапаглифлозин формулы I в аморфной форме или дапаглифлозина пропандиола моногидрат, смешивают с разбавителем, предпочтительно указанный разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу и возможно лактозу, возможно с разрыхлителем, предпочтительно указанный возможный разрыхлитель представляет собой или содержит разрыхлитель, выбранный из кросповидона и кроскамеллозы натрия, и возможно с агентом способствующим скольжению, предпочтительно указанный возможный агент способствующий скольжению, представляет собой или содержит коллоидный диоксид кремния, и возможно с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут быть выбраны из ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, метформина и фармацевтически приемлемых солей метформина и возможно с другим(и) фармацевтически приемлемым(и) вспомогательным(и) веществом(ами),

б) полученную порошковую смесь уплотняют, предпочтительно роликовым уплотнением, с получением уплотненной порошковой смеси,

в) возможно крупность уплотненной порошковой смеси (также обозначаемой в настоящем документе как гранулят) уменьшают, предпочтительно путем просеивания или измельчения,

г) полученные гранулы смешивают с разбавителем, предпочтительно указанный разбавитель содержит микрокристаллическую целлюлозу, возможно с разрыхлителем,

предпочтительно указанный возможный разрыхлитель представляет собой или содержит разрыхлитель, выбранный из кросповидона и кроскармеллозы натрия, и возможно с агентом способствующим скольжению, предпочтительно указанный возможный агент способствующий скольжению, представляет собой или содержит коллоидный диоксид кремния, возможно с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут быть выбраны из ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, метформина и фармацевтически приемлемых солей метформина, дапаглифлозина (предпочтительно дапаглифлозина в аморфной форме) и возможно с одним или более другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами,

е) полученную смесь смазывают смазывающим веществом, предпочтительно стеаратом магния,

ф) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки, и

g) возможно наносят покрытие на полученные таблетки.

Термин "смесь смазывают смазывающим веществом" может использоваться в настоящей заявке взаимозаменяемо с термином "смесь смешивают со смазывающим веществом".

Фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин (предпочтительно в аморфной форме), например, дапаглифлозин формулы 1 или дапаглифлозина пропандиола моногидрат, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, содержащей:

- по меньшей мере одно связующее, возможно указанное по меньшей мере одно связующее может представлять собой или содержать связующее, выбранное из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, соповидона и их смесей,

- по меньшей мере один разбавитель, предпочтительно указанный по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу и по меньшей мере один дополнительный разбавитель, более предпочтительно, указанный по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу и лактозу (в частности, лактозу, которая представляет собой или содержит безводную лактозу),

- по меньшей мере один разрыхлитель,

- по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению и

- по меньшей мере одно смазывающее вещество,

может представлять собой или может содержать гранулы, содержащие дапаглифлозин, полученные путем влажной грануляции (предпочтительно грануляции в

псевдооживленном слое), с использованием растворителя, представляющего собой или содержащего этанол (в качестве гранулирующей жидкости), предпочтительно может представлять собой или содержать прессованную смесь (в частности таблетку), включающую гранулы, содержащие дапаглифлозин, полученные путем влажной грануляции (предпочтительно грануляции в псевдооживленном слое). Гранулы, полученные грануляцией в псевдооживленном слое, могут содержать дапаглифлозин в форме аморфной твердой дисперсии. В частности, массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и лактозы в фармацевтической композиции (в частности, таблетке), полученной способом, включающим влажную грануляцию, в частности, грануляцию в псевдооживленном слое, составляет от 4:1 до 1:2, предпочтительно от 3:1 до 1:1. В частности, массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и лактозы в гранулах, содержащих дапаглифлозин, полученных путем влажной грануляции, в частности, грануляции в псевдооживленном слое, может составлять от 1:2 до 2:1, предпочтительно 1:1,5 до 1:1. Фармацевтическая композиция может представлять собой или может содержать прессованную смесь, в частности, таблетку, которая содержит внегранулярную фазу, содержащую микрокристаллическую целлюлозу и гранулы, содержащие дапаглифлозин, причем указанные гранулы, содержащие дапаглифлозин, содержат дапаглифлозин и микрокристаллическую целлюлозу.

В частности, фармацевтическая композиция для перорального введения по настоящему изобретению может представлять собой фармацевтическую композицию, в которой по меньшей мере один активный ингредиент представляет собой или содержит дапаглифлозин и фармацевтически активный ингредиент, выбранный из ситаглиптина и его фармацевтически приемлемой соли, а также метформина и его фармацевтически приемлемой соли. Возможно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может не содержать ситаглиптин или его соль или может не содержать метформин или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтическая композиция для перорального введения, которая содержит гранулы, полученные путем влажной грануляции (предпочтительно грануляции в псевдооживленном слое), может быть приготовлена специалистом в данной области техники на основе общих знаний в данной области техники или может быть получена в соответствии с любым из способов, раскрытых в данном документе, в частности, «способом получения (B)», охарактеризованном в настоящем документе.

Способ получения фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин (указанный способ также обозначен в настоящем документе как «способ получения (B)»), в частности, фармацевтической композиции по настоящему изобретению, может представлять собой способ, включающий следующие стадии, на которых:

а) связующее добавляют к растворителю, который представляет собой или содержит этанол, при этом возможно указанное связующее выбрано из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (в частности, гидроксипропилцеллюлозы SSL или EF, предпочтительно HPC EF),

5 соповидона и их смесей, с получением раствора связующего,

b) возможно растворяют дапаглифлозин в полученном растворе связующего,

с) раствор дапаглифлозина и связующего, полученный на стадии b) или раствор связующего, полученный на стадии а), приводят в контакт (предпочтительно распыляют на смесь) со смесью, содержащей разбавитель и возможно разрыхлитель, и возможно

10 активный ингредиент, выбранный из ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, метформина и фармацевтически приемлемых солей метформина, дапаглифлозина (предпочтительно дапаглифлозина в аморфной форме),

d) полученные гранулы возможно смешивают с по меньшей мере одним из или всем из разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению и разбавителя, и

15 возможным(и) другим(и) вспомогательным(и) веществом(ами), и возможным(и) активным(и) ингредиентом(ами), предпочтительно выбранным из ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, метформина и фармацевтически приемлемых солей метформина, дапаглифлозина, предпочтительно дапаглифлозина в аморфной форме,

20 e) полученную смесь смазывают смазывающим веществом,

f) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,

g) возможно наносят покрытие на полученные таблетки; причем указанная стадия c) может быть осуществлена с использованием гранулятора с псевдооживленным слоем, в частности, указанная стадия c) может представлять собой или включать распыление

25 раствора дапаглифлозина и связующего, полученного на стадии b), или раствора связующего, полученного на стадии а), на смесь в псевдооживленном слое, осуществляя таким образом грануляцию в псевдооживленном слое с получением гранул.

Кроме того, фармацевтическая композиция обеспечивает значительное преимущество, когда по меньшей мере один активный ингредиент представляет собой

30 или содержит дапаглифлозин (в качестве первого активного ингредиента) и метформин или его фармацевтически приемлемую соль (в качестве второго активного ингредиента), и возможно ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, и возможно один или более дополнительных активных ингредиентов.

В частности, предложена фармацевтическая композиция для перорального

35 введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин,

и метформин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, содержащей

5 - по меньшей мере одно связующее, возможно выбранное из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (в частности гидроксипропилцеллюлозы SSL или EF, предпочтительно HPC EF), соповидона и их смесей,

10 - по меньшей мере один разбавитель, предпочтительно указанный по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу,

- по меньшей мере один разрыхлитель,

- по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению, и

- по меньшей мере одно смазывающее вещество,

15 при этом указанная фармацевтическая композиция представляет собой или содержит прессованную смесь (в частности, таблетку), содержащую гранулы, полученные путем грануляции,

20 (i) где указанная фармацевтическая композиция содержит гранулы, каждая из которых содержит в комбинации дапаглифлозин и метформин или его фармацевтически приемлемую соль, которые получены путем влажной грануляции (предпочтительно грануляции в псевдооживленном слое) с использованием предпочтительно растворителя, который представляет собой или содержит этанол (в качестве гранулирующей жидкости), и возможно дополнительно содержит дапаглифлозин во внегранулярной фазе прессовочной смеси, или

25 (ii) где указанная фармацевтическая композиция содержит гранулы, содержащие дапаглифлозин, предпочтительно полученные путем влажной грануляции (предпочтительно грануляции в псевдооживленном слое) с использованием растворителя, который представляет собой или содержит этанол (в качестве гранулирующей жидкости), и гранулы, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно полученные путем влажной грануляции (предпочтительно грануляции в псевдооживленном слое) с использованием растворителя, который представляет собой или содержит этанол (в качестве гранулирующей жидкости), или

30 (iii) где указанная фармацевтическая композиция содержит гранулы, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно полученные путем влажной грануляции (предпочтительно грануляции в псевдооживленном слое) с использованием растворителя, который представляет собой или содержит этанол (в качестве гранулирующей жидкости), и содержит дапаглифлозин во внегранулярной фазе прессовочной смеси.

Растворитель, который представляет собой или содержит этанол (используемый в способах гранулирования, раскрытых в настоящем документе), может представлять собой растворитель, который содержит по меньшей мере 96 масс.% этанола, предпочтительно по меньшей мере, 98 масс.% этанола, более предпочтительно, по меньшей мере 99 масс.% этанола или 100 масс.% этанола. Кроме того, указанный растворитель может содержать менее 4 масс.% воды, предпочтительно менее 1 масс.% воды, в частности, не содержать воду.

Предпочтительно фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин (и возможно метформин или его фармацевтически приемлемую соль), содержит по меньшей мере одно связующее, выбранное из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (в частности гидроксипропилцеллюлозы SSL или EF, предпочтительно HPC EF), соповидона и их смесей; возможно указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит дапаглифлозин во внегранулярной фазе прессовочной смеси.

Гидроксипропилцеллюлоза (HPC) может, например, представлять собой HPC SSL, HPC EF, HPC SL, HPC L, HPC EXF, HPC ELF. Предпочтительно HPC может представлять собой одно из HPC SSL и HPC EF, предпочтительно HPC EF.

Предпочтительная HPC для применения в качестве связующего в настоящем изобретении может иметь молекулярно-массовое распределение, находящееся в диапазоне от 1000 до 400000 г/моль, предпочтительно от 1000 до 300000 г/моль и более предпочтительно от 1000 до 200000 г/моль, и возможно может дополнительно иметь среднемассовую молекулярную массу менее 90000 г/моль, более предпочтительно менее 70000 г/моль и еще более предпочтительно менее 40000 г/моль. Кроме того, обеспечивающая преимущество HPC для использования в качестве связующего в настоящем изобретении может иметь среднечисловую молекулярную массу менее 50000 г/моль, более предпочтительно менее 45000 г/моль и еще более предпочтительно менее 25000 г/моль. Кроме того, обеспечивающая преимущество HPC для использования в качестве связующего в настоящем изобретении может иметь среднечисловую молекулярную массу менее 100000 г/моль, более предпочтительно менее 90000 г/моль и еще более предпочтительно примерно 80000 г/моль.

Среднемассовую молекулярную массу M_w определяют следующим образом

The weight average molar mass, M_w , is defined as

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}, \quad \text{Где } N_i - \text{ число молекул с молекулярной массой } M_i.$$

Среднечисловую молекулярную массу M_n определяют следующим образом

$$M_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}, \quad \text{Где } N_i - \text{ число молекул с молекулярной массой } M_i.$$

Фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин, и метформин или его фармацевтически приемлемую соль, может быть получена специалистом в данной области техники на основе общих знаний или может быть получена с применением одного из способов, раскрытых в настоящем документе. В частности, фармацевтическая композиция для перорального введения (в частности, композиция, раскрытая в настоящем документе), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин и метформин или его фармацевтически приемлемую соль, может быть получена способом (который также обозначен в настоящем описании как «способ получения (С)»). Способ получения фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин (указанный способ также обозначен в данном документе как «способ получения (С)»), в частности, фармацевтической композиции по настоящему изобретению, может представлять собой способ, включающий следующие стадии, на которых:

а)

а-1) связующее добавляют к растворителю, который представляет собой или содержит этанол, при этом возможно указанное связующее выбрано из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (в частности гидроксипропилцеллюлозы SSL или EF), соповидона и их смесей, с получением раствора связующего, и растворяют дапаглифлозин в полученном растворе связующего,

или

а-2) получают раствор, содержащий растворитель, который представляет собой или содержит этанол, и дапаглифлозин,

б) раствор дапаглифлозина и связующего, полученный на стадии а-1) или раствор дапаглифлозина, полученный на стадии а-2), приводят в контакт (предпочтительно распыляют на) с метформинном или его фармацевтически

приемлемой солью и возможно фармацевтически приемлемым(и) вспомогательным веществом(ами), например, фармацевтически приемлемым(и) вспомогательным веществом(ами), содержащим(и) по меньшей мере один из или оба разбавитель и разрыхлитель,

- 5 с) полученные гранулы возможно смешивают по меньшей мере с одним из разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению и разбавителя,
- е) полученную смесь смазывают смазывающим веществом,
- f) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,
- g) возможно наносят покрытие на полученные таблетки; причем указанная
- 10 стадия b) может быть осуществлена с использованием гранулятора с псевдооживленным слоем, в частности, указанная стадия b) может представлять собой или включать распыление раствора дапаглифлозина и связующего, полученного на стадии а-1), или раствора дапаглифлозина, полученного на стадии а-2), на метформин и возможный(е) фармацевтически приемлемый(е)
- 15 вспомогательное(ые) вещество(а) в псевдооживленном слое, тем самым выполняя гранулирование в псевдооживленном слое с получением гранул.

Кроме того, фармацевтические композиции обеспечивают значительное преимущество, когда по меньшей мере один активный ингредиент представляет собой или содержит дапаглифлозин (в качестве первого активного ингредиента) и ситаглиптин

20 или его фармацевтически приемлемую соль (в качестве второго активного ингредиента), и возможно метформин или его фармацевтически приемлемую соль и возможно один или более дополнительных активных ингредиентов.

В частности, предложена фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный

25 ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин (например, дапаглифлозин формулы 1 или дапаглифлозина пропандиола моногидрат), предпочтительно в аморфной форме,

и ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы,

30 включающей:

- по меньшей мере одно связующее,
- по меньшей мере один разбавитель, предпочтительно указанный по
- меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит
- 35 микрокристаллическую целлюлозу,
- по меньшей мере один разрыхлитель,
- по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению и
- по меньшей мере одно смазывающее вещество,

при этом указанная фармацевтическая композиция не содержит лактозу и гидрофосфат кальция.

Кроме того, фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин, предпочтительно в аморфной форме, и ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, может представлять собой фармацевтическую композицию, которая содержит по меньшей мере один разбавитель, возможно по меньшей мере одно связующее, возможно по меньшей мере один разрыхлитель, возможно по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению и возможно по меньшей мере одно смазывающее вещество (которое предпочтительно представляет собой или содержит стеарат магния), при этом указанная фармацевтическая композиция предпочтительно не содержит лактозу и гидрофосфат кальция. Предпочтительно указанный по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу и, возможно, один или более дополнительных разбавителей.

В фармацевтических композициях, содержащих как дапаглифлозин, так и ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно основным вспомогательным веществом является микрокристаллическая целлюлоза. Термин «основное вспомогательное вещество» может обозначать вспомогательное вещество, которое присутствует в наибольшем массовом количестве из всех вспомогательных веществ в фармацевтической композиции. В фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей ситаглиптин или его соль, микрокристаллическая целлюлоза может, например, присутствовать в количестве, составляющем по меньшей мере 50 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 80 масс.% в расчете на общую массу вспомогательных веществ композиции. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, содержащая ситаглиптин или его соль, может содержать микрокристаллическую целлюлозу, например, в количестве от 40 до 90 масс.%, предпочтительно, например, в количестве от 45 до 85 масс.%, в расчете на общую массу композиции.

Фармацевтическая композиция для перорального введения (предпочтительно таблетка), содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин, предпочтительно в аморфной форме, и ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, может быть получена специалистом в данной области техники на основе общих знаний или может быть получена с применением одного из способов, раскрытых в настоящем документе, в частности, «способа получения (D)» или «способа получения (E)».

Способ получения фармацевтической композиции для перорального введения (предпочтительно таблетки) (в частности, композиции, раскрытой в настоящем

документе), содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин и ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, может представлять собой способ (также обозначаемый в настоящем документе как «способ получения(D)»), включающий следующие стадии, на которых:

а) дапаглифлозин (в частности, в аморфной форме) смешивают с разбавителем, при этом предпочтительно указанный разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу, возможно с разрыхлителем, при этом предпочтительно указанный возможный разрыхлитель представляет собой или содержит разрыхлитель, выбранный из кросповидона и кроскармеллозы натрия, и возможно с веществом, способствующим скольжению, при этом предпочтительно указанное вещество, способствующее скольжению, представляет собой или содержит коллоидный диоксид кремния, и с ситаглиптином или фармацевтически приемлемой солью ситаглиптина и, возможно, с другим(и) фармацевтически приемлемым(и) вспомогательным(и) веществом(ами) и, возможно, другим(и) активным(и) ингредиент(ами),

б) полученную порошковую смесь уплотняют, предпочтительно путем роликового уплотнения, с получением уплотненной порошковой смеси (также именуемой в настоящем документе как «гранулы»),

в) крупность уплотненной порошковой смеси уменьшают, предпочтительно путем просеивания или измельчения, с получением гранул,

д) полученные гранулы смешивают с разбавителем, при этом предпочтительно указанный разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу, возможно с разрыхлителем, при этом предпочтительно указанный возможный разрыхлитель представляет собой или содержит разрыхлитель, выбранный из кросповидона и кроскармеллозы натрия, и возможно с веществом, способствующим скольжению, при этом предпочтительно указанное возможное вещество, способствующее скольжению, представляет собой или содержит коллоидный диоксид кремния, возможно с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут быть выбраны из ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, метформина и фармацевтически приемлемых солей метформина, дапаглифлозина (предпочтительно дапаглифлозина в аморфной форме);

е) полученную смесь смазывают смазывающим веществом, предпочтительно стеаратом магния,

ф) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки, и

г) возможно наносят покрытие на полученные таблетки.

Способ получения фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин и ситаглиптин или его соль (указанный способ также обозначен в настоящем документе как «способ получения (E)»), в частности, фармацевтической композиции по настоящему изобретению, может представлять собой способ, включающий следующие стадии, на которых:

а) связующее добавляют к растворителю, который представляет собой или содержит этанол, при этом возможно указанное связующее выбрано из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (в частности, HPC SSL или EF), соповидона и их смесей, с получением раствора связующего,

б) возможно растворяют дапаглифлозин в полученном растворе связующего,

с) раствор дапаглифлозина и связующего, полученный на стадии б) или раствор связующего, полученный на стадии а), приводят в контакт (предпочтительно распыляют на смесь) со смесью, содержащей возможный разбавитель (возможно разбавитель может представлять собой или содержать микрокристаллическую целлюлозу) и по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, дапаглифлозина (предпочтительно дапаглифлозина в аморфной форме) и возможно метформина или его фармацевтически приемлемой соли и возможно с разрыхлителем,

д) полученные гранулы возможно смешивают по меньшей мере с одним или двумя или всем из разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению и разбавителя, возможно с ситаглиптином или его фармацевтически приемлемой солью, возможно с дапаглифлозином и возможными другими вспомогательными веществами,

е) полученную смесь смазывают смазывающим веществом,

ф) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,

г) возможно наносят покрытие на полученные таблетки; причем указанная стадия с) может быть осуществлена с использованием гранулятора с псевдооживленным слоем, в частности, указанная стадия с) может представлять собой или включать распыление раствора дапаглифлозина и связующего, полученного на стадии б) или раствора связующего, полученного на стадии а), на смесь в псевдооживленном слое, осуществляя тем самым грануляцию в псевдооживленном слое с получением гранул.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие дапаглифлозин, могут представлять собой композиции, обеспечивающие немедленное высвобождение дапаглифлозина, т.е. высвобождение более 75% дапаглифлозина менее чем за 1 час, в частности, высвобождение более 75% дапаглифлозина менее чем за 15 минут, предпочтительно высвобождение более 85% дапаглифлозина менее чем за 15

минут, более предпочтительно более 95% за 15 минут (предпочтительно с применением теста на растворение, описанного в настоящем документе). Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие как дапаглифлозин, так и дополнительный активный ингредиент, выбранный из метформина, его фармацевтически приемлемой соли, ситаглиптина и его фармацевтически приемлемой соли, могут быть композициями, обеспечивающими немедленное высвобождение дапаглифлозина и, возможно, указанного дополнительного активного ингредиента, т.е. высвобождение более 75% дапаглифлозина менее чем за 1 час, предпочтительно высвобождение более 85% дапаглифлозина менее чем за 15 минут и возможно высвобождение более 75% указанного дополнительного активного ингредиента менее чем за 1 час, предпочтительно высвобождение более 85% указанного дополнительного активного ингредиента менее чем за 15 минут (предпочтительно с применением теста на растворение, описанного в настоящем документе).

В одном из вариантов осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению применяют в следующих целях:

- предотвращение, замедление прогрессирования, отсрочивание или лечение диабета, в частности сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, нарушения толерантности к глюкозе (IGT), нарушения уровня глюкозы в крови натощак (IFG), гипергликемии, метаболического синдрома, резистентности к инсулину;
- предотвращение, замедление, отсрочивание или устранение прогрессирования от IGT, IFG, резистентности к инсулину и метаболического синдрома до сахарного диабета II типа;
- поддержание и/или улучшение чувствительности к инсулину и/или для лечения или предотвращения гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину;
- лечение состояний, вызванных повышенным уровнем глюкозы в крови – гипергликемией;
- предотвращение, замедление, отсрочивание или лечение дегенерации бета-клеток поджелудочной железы и/или снижения функциональных свойств бета-клеток поджелудочной железы и/или для улучшения и/или восстановления функциональных свойств бета-клеток поджелудочной железы и/или восстановления функционирования секреции инсулина поджелудочной железы;
- предотвращение, замедление, отсрочивание или лечение расстройства/болезненного состояния, относящегося к группе осложнений сахарного диабета, включая микро- и макрососудистые заболевания (такие как нефропатия, ретинопатия, нейропатия, ишемия тканей, диабетическая стопа, атеросклероз, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионная болезнь периферических артерий, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и рестеноз сосудов);

- улучшение гликемического контроля и/или снижение HbA1c, FPG и PPG у пациентов с диагнозами IGT, IFG, резистентность к инсулину, метаболический синдром, диабет 1 или 2 типа или преддиабет;

5 - предотвращение, замедление, отсрочивание или лечение заболеваний, связанных с аномальным накоплением жира в печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), диабетическая жировая дистрофия печени, вызванная алкоголем жировая инфильтрация печени и общая жировая инфильтрация печени;

10 - снижение массы тела и/или уровня жира в организме или предотвращение увеличения массы тела и/или уровня жира в организме или способствование снижению массы тела и/или уровня жира в организме; лечение ожирения;

15 - предотвращение или лечение хронической сердечной недостаточности, снижение риска смерти от сердечно-сосудистой патологии, снижение риска госпитализации по причине сердечной недостаточности, для снижения общей смертности, для снижения риска нового наступления фибрилляции предсердий, для улучшения связанного со здоровьем качества жизни пациента с хронической сердечной недостаточностью; для улучшения функции почек или защиты функции почек у пациента с хронической сердечной недостаточностью;

20 - предотвращение, лечение, снижение риска, отсрочивание наступления или отсрочивание прогрессирования хронического заболевания почек или улучшение почечных исходов, связанных с данным состоянием, для лечения и предотвращения камней в почках;

- снижение уровней мочевой кислоты в сыворотке крови, лечение гиперурикемии и связанных с ней состояний;

25 - лечение гипонатриемии.

30 Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены с помощью любых способов, известных из уровня техники, например, прямого прессования, грануляции в псевдооживленном слое, влажной грануляции, сухой грануляции, грануляции с большим сдвиговым усилием, роликового уплотнения, сухого и/или расплавленного и/или дисперсионного покрытия подходящих ядер, таких как гранулы, пеллеты и/или таблетки, или любого другого фармацевтически приемлемого способа.

35 В частности, способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению включает следующие стадии, на которых:

а) связующее добавляют в растворитель,

б) дапаглифлозин растворяют в полученном растворе связующего,

с) полученный раствор дапаглифлозина и связующего распыляют на смесь разбавителя и разрыхлителя и возможных других вспомогательных веществ,

d) полученные гранулы возможно смешивают с веществом, способствующим скольжению и разбавителем,

5 e) полученную смесь смазывают смазывающим веществом,

f) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,

g) наносят покрытие на полученные таблетки.

Грануляторы с большим сдвиговым усилием или грануляторы с псевдоожиженным слоем могут быть использованы на стадии с).

10 Кроме того, способ по настоящему изобретению может представлять собой способ, включающий следующие стадии, на которых:

a) дапаглифлозин смешивают с разбавителем, разрыхлителем и веществом, способствующим скольжению и возможно другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами,

15 b) полученную порошковую смесь уплотняют,

c) уменьшают крупность гранул,

d) полученные гранулы смешивают с разбавителем, разрыхлителем и веществом, способствующим скольжению,

e) полученную смесь смазывают смазывающим веществом,

20 f) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,

g) наносят покрытие на полученные таблетки.

Кроме того, способ по настоящему изобретению может представлять собой способ, включающий следующие стадии, на которых:

25 a) дапаглифлозин добавляют в растворитель,

b) разбавитель и разрыхлитель предварительно смешивают в грануляторе с большим сдвиговым усилием вместе со связующим,

c) раствор дапаглифлозина стадии a) распыляют на смесь, полученную на стадии b),

30 d) полученный гранулят возможно сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем,

e) полученные гранулы смазывают смазывающим веществом,

f) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,

g) наносят покрытие на полученные таблетки.

35 Грануляторы с большим сдвиговым усилием или грануляторы с псевдоожиженным слоем могут использоваться на стадиях b и c).

Кроме того, способ по настоящему изобретению может представлять собой способ, включающий следующие стадии, на которых:

а) дапаглифлозин смешивают с разбавителем, разрыхлителем и веществом, способствующим скольжению,

5 б) полученную порошковую смесь гранулируют посредством расплавленного/размягченного связующего,

 с) полученный гранулят охлаждают до комнатной температуры и возможно просеивают,

10 д) полученные гранулы смешивают по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, выбранным из разбавителя, разрыхлителя и вещества, способствующего скольжению,

 е) полученную смесь смазывают смазывающим веществом,

 f) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,

 g) наносят покрытие на полученные таблетки.

15 Стадия b) осуществляется либо "*in situ*" расплавленным связующим, либо распылением расплавленного связующего на порошковую смесь, полученную на стадии а).

 Грануляторы с большим сдвиговым усилием или псевдооживленным слоем могут быть использованы на стадии b).

20

Кроме того, способ по настоящему изобретению может представлять собой способ, включающий следующие стадии, на которых:

25 а) дапаглифлозин смешивают со связующим, имеющим температуру плавления или размягчения (температура стеклования) ниже 165°C, предпочтительно ниже 150°C, разбавителем и возможно другими вспомогательными веществами,

 б) однородную смесь переносят в экструдер и расплав подвергают экструзии;

30 с) полученные экструдаты возможно нарезают и охлаждают до комнатной температуры,

 d) полученные гранулы возможно формируют на сферонизаторе,

 е) гранулы гомогенизируют с внегранулярными вспомогательными веществами, выбранными из разбавителей/наполнителей, разрыхлителей и/или веществ, способствующих скольжению,

35 f) полученную смесь смазывают смазывающим веществом,

 g) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,

 h) наносят покрытие на полученные таблетки.

Когда фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит более одного активного ингредиента, композиция может быть в форме монолитных таблеток покрытые пленочной оболочкой или без покрытия, двухслойных таблеток покрытые пленочной оболочкой или без покрытия, многослойных таблеток с покрытием или без 5 покрытия, таблеток с покрытием, капсул или саше.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, при получении фармацевтической композиции с дапаглифлозином и по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом, выбранным из активных фармацевтических ингредиентов, обладающих противодиабетической активностью, 10 указанную твердую фармацевтическую композицию получают путем прямого прессования. Возможно просеянный дапаглифлозин и по меньшей мере один ингибитор DPP-4, за исключением саксаглиптина, и возможно дополнительный активный фармацевтический ингредиент с противодиабетической активностью, гомогенизируют вместе с возможно просеянными/деагломерированными вспомогательными веществами, 15 выбранными из, среди прочего, разбавителей/наполнителей, сухих связующих, таких как гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и/или повидон, разрыхлителями, веществами, способствующими скольжению и смазывающими веществами в современном смесителе, таком как смеситель с большим сдвиговым усилием, контейнерные блендеры разных форм и т.п. Упорядоченное смешивание, 20 известное в уровне техники, например, *Aulton's Pharmaceuticals, 4th Edition, Elsvire Ltd. 2013*, может использоваться для обеспечения приемлемой гомогенности смеси и качества конечного продукта. Полученную гомогенную смесь прессуют в таблетки и, при необходимости, наносят пленочное покрытие.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения получение 25 фармацевтической композиции с дапаглифлозином и по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом включает получение гранулята дапаглифлозина современными способами сухой грануляции, такими как сухое уплотнение или ударное уплотнение.

Дапаглифлозин и по меньшей мере один дополнительный активный 30 фармацевтический ингредиент вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом могут быть уплотнены вместе или по отдельности, что означает, что получают два или более отдельных сухих гранулята с индивидуальными активными фармацевтическими ингредиентами. К полученному сухому грануляту, содержащему по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент 35 с противодиабетической активностью, могут быть примешаны дополнительные активные фармацевтические ингредиенты вместе с внегранулярными вспомогательными веществами, выбранными из, среди прочего, разбавителей/наполнителей, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению и/или смазывающих веществ с

использованием современных смесителей и способов получения однородной смеси, которую прессуют в таблетки и, возможно, дополнительно наносят пленочное покрытие.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения получение фармацевтической композиции с дапаглифлозином включает получение гранулята дапаглифлозина. Стадия грануляции при получении гранулята дапаглифлозина включает растворение или диспергирование дапаглифлозина в гранулирующей жидкости или смешивание по меньшей мере с одним твердым фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и грануляцию с использованием гранулирующей жидкости. Гранулирующая жидкость по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один растворитель, по меньшей мере одно связующее, растворенное в растворителе, и возможные другие вспомогательные вещества, диспергированные в нем.

В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин и по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент, такой как метформин или его соль, могут быть приготовлены в виде одного гранулята, который затем смешивают с внегранулярными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и возможным третьим активным фармацевтическим ингредиентом, таким как ситаглиптин, и прессуют в таблетки, на которые возможно может быть нанесено пленочное покрытие.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения метформин или его соль, возможно смешанный со вторым активным фармацевтическим ингредиентом, выбранным из, без ограничения, ингибиторов DPP-4, за исключением саксаглиптина, гранулируют гранулирующей жидкостью, содержащей растворенный дапаглифлозин, и возможный второй активный фармацевтический ингредиент, выбранный из ингибиторов DPP-4, и связующее, и возможно дополнительные вспомогательные вещества с использованием современного оборудования для грануляции и способов, таких как грануляция в смесителях/грануляторах с большими сдвиговыми усилиями или грануляторы с псевдооживленным слоем. Полученный гранулят может быть возможно высушен и просеян. Полученный сухой гранулят смешивают с внегранулярными вспомогательными веществами, выбранными из разбавителей/наполнителей, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению и/или смазывающих веществ, и прессуют в таблетки. На полученные таблетки возможно может быть нанесено пленочное покрытие.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения дапаглифлозин используют при разработке составов вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из, без ограничения, связующих, разбавителей/наполнителей, разрыхлителей, стабилизаторов, веществ, способствующих скольжению и поверхностно-активных веществ, отдельно в первом грануляте посредством вышеупомянутых способов, и по меньшей мере один другой активный ингредиент вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым

вспомогательным веществом, которое может быть таким же или отличным от используемых для гранулята на основе дапаглифлозина, во втором грануляте, которые затем смешивают с внегранулярными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и прессуют в таблетки, на которые возможно может быть нанесено пленочное покрытие.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения активный ингредиент, который не является дапаглифлозином, такой как, например, метформин или его фармацевтически приемлемая соль, и ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль, готовят в форме гранулята вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из, без ограничения, связующих, разбавителей/наполнителей и разрыхлителей, посредством современных способов. Затем дапаглифлозин и возможный другой активный фармацевтический ингредиент смешивают с полученным гранулятом вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из, без ограничения, разбавителей, связующих, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ, и прессуют в таблетки, на которые возможно может дополнительно быть нанесено пленочное покрытие.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения активный ингредиент, который не является дапаглифлозином, такой как, например, метформин или его фармацевтически приемлемая соль, а также ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль, готовят в форме гранулята вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из, без ограничения, связующих, разбавителей/наполнителей и разрыхлителей. Дапаглифлозин и возможный другой активный ингредиент диспергируют в дисперсии для покрытия, содержащей фармацевтически приемлемый растворитель, по меньшей мере одно связующее и возможно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выбранные из, без ограничения, разбавителей, пластификаторов, смачивающих агентов/поверхностно-активных веществ, стабилизаторов, а затем полученную дисперсию для покрытия наносят на полученный гранулят с использованием современного оборудования для нанесения покрытий и технологических параметров, при этом покрытие из псевдооживленного слоя является предпочтительным. Затем гранулят с покрытием смешивают с дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и прессуют в таблетки, на которые возможно может быть нанесено покрытие, или заполняют в капсулы.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения дапаглифлозин и по меньшей мере один активный ингредиент, который не является дапаглифлозином, готовят в форме многослойных таблеток, предпочтительно двухслойных таблеток, в которых дапаглифлозин и возможный другой активный ингредиент, выбранный из, среди

прочего, ингибиторов DPP-4, готовят вместе с соответствующими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, выбранными из, среди прочего, разбавителей/наполнителей, связующих, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ и т.д. в один слой, а другой активный фармацевтический ингредиент, предпочтительно метформин или его соль, готовят вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, выбранными из, среди прочего, разбавителей/наполнителей, связующих, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ и возможно функциональных полимеров, которые пролонгируют высвобождение другого активного ингредиента, предпочтительно метформина или его соли, во второй слой. Функциональные полимеры могут быть выбраны из, среди прочего, гидрофильных высокомолекулярных полимеров, таких как эфиры целлюлозы, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющей молекулярную массу более 100 кДа и/или гидроксипропилцеллюлозы, имеющей молекулярную массу более 70 кДа, полиэтиленоксидов, имеющих молекулярную массу более 100000, предпочтительно более 1000000, каррагенанов, камеди рожкового дерева, ксантанов или т.п. и/или нерастворимых полимеров, таких как этилцеллюлоза, полиметакрилатов, таких как Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® NE и/или липофильных вспомогательных веществ, таких как жирные спирты, имеющие по меньшей мере 8 атомов углерода, сложные эфиры глицерина, воски.

В одном из вариантов осуществления дапаглифлозин и возможный дополнительный активный фармацевтический ингредиент, обладающий противодиабетической активностью, с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом могут быть нанесены на ядра таблеток или пеллет, содержащих второй активный фармацевтический ингредиент, предпочтительно метформин или его соли и возможно по меньшей мере один ингибитор DPP-4, за исключением саксаглиптина, где кинетика высвобождения второго активного фармацевтического ингредиента, входящего в состав ядер, может представлять собой либо немедленное высвобождение, т.е. более 75% дозы второго активного фармацевтического ингредиента высвобождается менее чем за 1 час, или пролонгированное высвобождение, т.е. когда доза включенного второго активного фармацевтического ингредиента высвобождается в течение по меньшей мере 6 часов, предпочтительно по меньшей мере 10 часов и еще более предпочтительно - в течение по меньшей мере 12 часов. Дапаглифлозин и возможное другое лекарственное средство высвобождаются немедленным или пролонгированным путем, при этом немедленное высвобождение является предпочтительным, что означает, что более 75% дозы дапаглифлозина, входящей в состав покрытия, высвобождается менее чем за 1 час, предпочтительно менее чем за 45 минут и наиболее предпочтительно менее чем за 30 минут.

Стадии грануляции в вышеуказанных раскрытых способах получения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению могут быть выполнены с использованием любого современного оборудования и способа грануляции, которые могут включать сухую грануляцию, влажную грануляцию водными или органическими гранулирующими жидкостями и/или грануляцию из расплава или термопластичную грануляцию. Грануляция из расплава может быть выполнена в грануляторах с большими сдвиговыми усилиями или в грануляторах с псевдооживленным слоем или путем экструзии из расплава. Сухая грануляция может быть выполнена с использованием оборудования для ударного уплотнения или роликового уплотнения. Влажная грануляция может быть выполнена в грануляторах с большими сдвиговыми усилиями и/или в грануляторах с псевдооживленным слоем или в экструдерах с использованием гранулирующих жидкостей на основе водного или органического растворителя.

Предпочтительные конкретные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в следующих примерах. Следует, однако, понимать, что настоящее изобретение не ограничивается этими примерами.

Примеры

Способы

Родственные вещества/примеси дапаглифлозина и ситаглиптина методом ВЭЖХ

Аналитический способ, используемый для определения примесей дапаглифлозина, представлял собой градиентную ВЭЖХ с использованием колонки YMC HydroSphere с неподвижной фазой C18, с УФ-обнаружением при длине волны 223 нм (для примесей дапаглифлозина) и при длине волны 266 нм (для примесей ситаглиптина). Подвижная фаза представляла собой комбинацию воды, ацетонитрила и дигидрофосфата калия.

Профиль растворения

Профили растворения (в частности, для определения немедленного высвобождения) можно определить с помощью теста на растворение, проводимого на тестируемых композициях (таблетках) в соответствии с Главой 711 (Растворение) Фармакопеи США (например, действующей на дату приоритета настоящей заявки), в частности с использованием Устройства 1:

Способ растворения для ДАПАГЛИФЛОЗИНА и ДАПАГЛИФЛОЗИНА/СИТАГЛИПТИНА: Устройство 1, описанное в главе 711 (Растворение) Фармакопеи США, при следующих условиях: Скорость перемешивания:

100 об/мин, Температура: 37°C, Среда растворения: 0,1 М соляная кислота, Средний объем : 900 мл, время растворения: 15 мин, интервал отбора проб: 5 мин.

Способ растворения для ДАПАГЛИФЛОЗИНА/МЕТФОРМИНА: Устройство 1, описанное в главе 711 (Растворение) Фармакопеи США при следующих условиях:
 5 Скорость перемешивания: 100 об/мин, корзинки с размером ячеек 20 меш, Температура: 37°C, Среда растворения: 0,1 М Соляная кислота, Средний объем: 900 мл, Время растворения: 30 мин, интервал отбора проб: 5 мин (например, 5 мин, 10мин, 15 мин, 20 мин и 30 мин).

Профили растворения, показанные на фиг.1-5, определяли, как указано выше, при
 10 температуре: 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$). Для установления профиля растворения проводили забор аликвот через равные промежутки 5 или 10 минут из сосудов для растворения и концентрацию лекарственного средства в них определяли методом ВЭЖХ.

Прочность ядра таблетки (Евр. Фарм. 2.9.8.СОПРОТИВЛЕНИЕ ДРОБЛЕНИЮ ТАБЛЕТОК), **время прохождения потока** (Евр. Фарм. 2.9.16.Сыпучесть), определяются в
 15 соответствии со стандартными процедурами, раскрытыми в Евр. Фарм.

Однородность содержания таблеток характеризуется относительным стандартным отклонением (RSD) и значением приемлемости (AV), которые определяются в соответствии со стандартными процедурами, описанными в Европейской фармакопее (2.9.40. Однородность дозированных единиц). Тест на однородность содержания
 20 препаратов, представленных в дозированных единицах, основан на анализе индивидуального содержания действующего вещества в ряде дозированных единиц.

В следующих примерах термин «Дапаглифлозин аморфный» обозначает дапаглифлозин формулы 1 в аморфной форме. Микрористаллическая целлюлоза может быть сокращена как МСС, гидроксипропилцеллюлоза может быть сокращена как НРС.
 25

Примеры 1 - 4: таблетки на основе дапаглифлозина, покрытые пленочной оболочкой, полученные роликовым уплотнением

Таблица 3

Наименование компонентов	Функция	Пр. 1 на единицу [мг]	Пр. 2 на единицу [мг]	Пр. 3 на единицу [мг]	Пр. 4 на единицу [мг]	Пр. 4А на единицу [мг]	Пр. 4В на единицу [мг]
Внутригранулярная фаза:							
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	10,00	5,00	10,00	-	10,00	10,00
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	-	-	12,30	-	-
МСС 101	разбавитель	175,00	87,50	195,00	171,45	100,00	175,00
МСС 102	разбавитель	-	-	-	-	75,00	-
Маннит	разбавитель	50,00	-	-	-	-	-
Кукурузный	разбавитель	-	25,00	-	-	-	-

крахмал							
лактоза безводная	разбавитель	-	-	-	50,00	40,00	40,00
Кросповидон	разрыхлитель	4,75	2,375	4,75	5,00	-	-
Кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	-	-	-	-	3,75	3,75
Коллоидный диоксид кремния	в-во, способств-е скольжению	1,55	0,775	1,55	1,87	1,87	1,87
Внегранулярная фаза:							
МСС 102	разбавитель	-	-	30,00	-	-	-
лактоза безводная	разбавитель	-	-	-	-	10,00	10,00
Кросповидон	разрыхлитель	4,75	2,375	4,75	5,00	-	-
Кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	-	-	-	-	5,00	5,00
Коллоидный диоксид кремния	в-во, способств-е скольжению	1,55	0,775	1,55	1,88	1,88	1,88
Стеарилфумарат натрия	смазывающее в-во	2,40	-	2,40	-	2,50	2,50
Стеарат магния	смазывающее в-во	-	1,20	-	2,50	-	-
Фаза пленочного покрытия:							
Opadry®		9,85	4,927	9,85	9,85	9,85	9,85
Оксид железа, Желтый		0,15	0,073	0,15	0,15	0,15	0,15
Вода. очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ		260,00	130,00	260,00	260,00	260,00	260,00

Дапаглифлозин просеивали/деагрегировали* с использованием подходящего сита и смешивали с микрокристаллической целлюлозой типа РН 101 и безводной лактозой (пр. 4) или маннитом (пр. 1), или кукурузным крахмалом (пр. 2), кросповидоном и коллоидным диоксидом кремния (кроме пр. 4). Полученную порошковую смесь уплотняли и дробили с получением однородных гранул с использованием подходящего сита.

Гранулы смешивали с МСС (пр. 3), кросповидоном и коллоидным диоксидом кремния (кроме пр. 4) с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеарилфумаратом натрия (пр. 1, пр.3) или стеаратом магния (пр. 2, пр. 4) с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® и желтым оксидом железа обычным способом нанесения покрытия.

*Пример 4А: Получение тритурата (дапаглифлозин и МСС101) и совместное измельчение тритурата: дапаглифлозин смешивали с МСС101 (соотношение 1:10) и подвергали совместному измельчению с использованием сита подходящего размера.

Таблица 3А

Пример	Пр. 4	Пр. 4В	Пр. 4А	Пр. 3
Сила уплотнения	23	18,0	18,0	10

[кН]				
Время прохождения потока [с]	39,1	54,2	28,2	50,6
Основное сжимающее усилие [кН]	11,5	8,6	8,3	5,3
Прочность [Н]	94	99	89	84
Истираемость[%]	0	0	0	0,05
Содержание дапаглифлозина [%]	100,0	100,4	97,7	93,1
AV / RSD	5,3 / 2,2	3,2 / 1,3	3,8 / 1,3	7,9 / 1,1

Таблица 3В

Образец	Стресс-условия/RRt	Примеси дапаглифлозина [%]		
		RRt 0,64	RRt 0,74	Итог
Пр. 4 (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	40°C/75 % RH/6м	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	/	0,06 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 4В (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	0,03 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	40°C/75 % RH/6м	0,04 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,03 = b.r.l.	0,05 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 4А (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	40°C/75 % RH/6м	0,09 = b.r.l.	0,06 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,05 = b.r.l.	0,07 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)

Примечание: b.r.l. = ниже предела отчётности (≤ 0,10 %); / < 0,03 %; Итог = суммарное

5 количество примесей выше предела отчётности (> 0,10 %)

RRT- относительное время удерживания (от англ. "relative retention time"); RH – относительная влажность (от англ. "relative humidity").

Примеры 5–11: Таблетки на основе дапаглифлозина, покрытые пленочной оболочкой, полученные влажной грануляцией

10 Таблица 4:

Наименование компонентов	Функция	Пр. 5	Пр. 6	Пр. 7	Пр. 8	Пр. 9
		на единицу [мг]	на единиц у [мг]	на единиц у [мг]	на единиц у [мг]	на единицу [мг]
Раствор для распыления:						
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	10,00	-	-	10,00

Дапаглифлозин пропандиола моногидрат	АФИ	12,30	-	12,30	12,30	-
НРС SSL	связующее	7,70	-	7,70	6,25	6,25
НРС EF	связующее	-	-	-	-	-
Повидон К30	связующее	-	6,25	-	-	-
Этанол безводный	растворитель	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Внутригранулярная фаза:						
НРС SSL	связующее	-	-	-	-	-
МСС 101	разбавитель	172,50	175,23	192,5	172,93	175,23
Лактозы моногидрат	разбавитель	50,00	50,00	-	-	-
Маннит	разбавитель	-	-	-	-	50,00
Кукурузный крахмал	разбавитель	-	-	-	50,00	-
Кросповидон	разрыхлитель	2,50	6,02	2,50	6,02	6,02
Коллоидный диоксид кремния	в-во способств. скольж-ю	-	-	-	-	-
Внегранулярная фаза:						
МСС 102	разбавитель	-	-	30,00	-	-
Коллоидный диоксид кремния	в-во способств. скольж-ю	-	-	-	-	-
Кросподвидон	разрыхлитель	2,50	-	2,50	-	-
Стеарилфумарат натрия	смазывающее вещество	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Стеарат магния	Смазывающее в-во	-	-	-	-	-
Фаза пленочного покрытия:						
Opadry®		9,85	9,85	9,85	9,85	9,85
Оксид железа, Желтый		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Вода. очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ		260,00	260,00	260,00	260,00	260,00

Таблица 4 (продолжение)

Наименование компонентов	Функция	Пр. 10	Пр. 11	Пр. 10А	Пр. 10В
		на единицу [мг]	на единицу [мг]	на единицу [мг]	на единицу [мг]
Раствор для распыления:					
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	10,00	10,00	10,00
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	12,30	-	-	-
НРС SSL	связующее	12,50	-	7,00	-
НРС EF	связующее	-	-	-	70,,
Повидон К30	связующее	-	-	-	-

Этанол безводный	растворитель	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Внутригранулярная фаза:					
НПС SSL	связующее	-	6,25	-	-
МСС 101	разбавитель	152,70	175,23	102,50	102,50
Моногидрат лактозы	разбавитель	50,00	50,00	102,50	102,50
Маннит	разбавитель	-	-	-	-
Кукурузный крахмал	разбавитель	-	-	-	-
Кросповидон	разрыхлитель	16,25	6,02	2,50	2,50
Коллоидный диоксид кремния	в-во, способств-е скольжению	1,88	-	-	-
Внегранулярная фаза:					
МСС 102	разбавитель	-	-	20,00	23,00
Коллоидный диоксид кремния	в-во, способств-е скольжению	1,87	-	-	-
Кросповидон	разрыхлитель	-	-	3,00	-
Стеарилфумарат натрия	смазывающее в-во	-	-	2,50	2,50
Стеарат магния	смазывающее в-во	2,50	2,50	-	-
Фаза пленочного покрытия:					
Opadry®		9,85	9,85	9,85	9,85
Оксид железа, Желтый		0,15	0,15	0,15	0,15
Вода. очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ		260,00	260,00	260,00	260,00

Примеры 5-10:

Гидроксипропилцеллюлозу SSL (пример 5, примеры 7-10) или повидон К30 (пр. 6) добавляли к безводному этанолу и перемешивали до получения раствора. К полученному 5 раствору добавляли дапаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

Раствор АФИ и связующего (НПС или повидон) распыляли на смесь микрокристаллической целлюлозы типа РН 101 и кросповидона или на смесь микрокристаллической целлюлозы типа РН 101 и кросповидона и моногидрата лактозы (примеры 5-6, пример 10) или маннита (пример 9) или кукурузного крахмала (пример 8) 10 или коллоидного диоксида кремния (пример 10) методом распыления сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш с получением однородных гранул.

Гранулы смешивали с МСС (пример 7), коллоидным диоксидом кремния (пример 10) с получением смеси, которую затем смазывали стеарилфумаратом натрия (пример 5, 15 примеры 7-9) или стеаратом магния (пример 6, пример 10) с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® и желтым оксидом железа обычным способом нанесения покрытия.

20 Пример 11

Дапаглифлозин добавляли к безводному этанолу и перемешивали до получения раствора. Микрокристаллическую целлюлозу 101, моногидрат лактозы и кросповидон предварительно смешивали в грануляторе с большими сдвиговыми усилиями вместе с гидроксипропилцеллюлозой SSL. Раствор дапаглифлозина распыляли на

5 приготовленную порошковую смесь при перемешивании и проводили грануляцию влажной массы с получением влажного гранулята.

Гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем и просеивали через сито с размером ячеек 800 меш с получением однородных гранул. Гранулы смазывали стеаратом магния с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

10 Таблетки покрывали Opadry® и желтым оксидом железа обычным способом нанесения покрытия.

Таблица 4А

Пример	Пр. 7	Пр. 5	Пр. 10А	Пр. 10В	Пр. 6
	Только МСС	МСС : лактоза = 4,5:1	МСС : лактоза = 1:1	МСС : лактоза = 1:1	Повидон К30
Насыпной объем [мл/г]	3,85	3,57	3,23	3,80	3,01
Время прохожде- ния потока [с]	86,4	82,1	39,9	42,0	83,2
RSD по массе [%]	2,31	1,21	0,45	0,88	0,75
Основное сжимающе е усилие [кН]	6,5	6,5	6,7	5,8	6,0
Прочность [Н]	90	95	103	94	88
RSD по прочности[%]	12,78	7,75	4,47	5,22	5,96
Истираемо сть[%]	0	0	0	0	0,28
Содерже- дапаглифл озина [%]	102,8	101,0	98,8	99,9	99,6
AV / RSD	5,3/1,6	4,4/1,8	1,7/0,7	2,1/0,9	1,9/0,8

15

Таблица 4В

Образец	Стресс-условия/RRt	Примеси дапаглафлозина [%]		
		RRt 0,64	RRt 0,74	Итог
Пр. 6 (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	n.a.	n.a.	b.r.l. (≤ 0,10)
	50 °C/75 % RH/1м	n.a.	n.a.	b.r.l. (≤ 0,10)

Пр. 5 (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	40°C/75 % RH/6м	0,03 = b.r.l.	0,04 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,03 = b.r.l.	0,05 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 7 (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	n.a.	n.a.	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	n.a.	n.a.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 5А (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,03 = b.r.l.	0,04 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 10В (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	40°C/75 % RH/6м	0,03 = b.r.l.	0,06 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,03 = b.r.l.	0,06 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 10А (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	40°C/75 % RH/6м	0,03 = b.r.l.	0,04 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,03 = b.r.l.	0,04 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)

Примечание: b.r.l. = ниже предела отчётности (≤ 0,10 %); / : < 0,03 % ; Итог = суммарное количество примесей выше предела отчётности (> 0,10 %)

- 5 Примеры 12 -16: Таблетки на основе дапаглифлозина/ситаглиптина, покрытые пленочной оболочкой, полученные роликовым уплотнением

Таблица 5

10

		Пр. 12	Пр. 13	Пр. 14	Пр. 15	Пр. 16	Пр. 16А	Пр. 16В
Наименование компонентов	Функция	на единицу [мг]						
Внутригранулярная фаза:								
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-		10,00	10,00		10,00	10,00
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат			12,30			12,30	-	-
Ситаглиптина фосфата моногидрат	АФИ	128,48	-	-	128,48	128,48	128,48	128,48
Ситаглиптиновое	АФИ	-	100,00	-	-	-	-	-

основание								
МСС 101	разбавитель	183,22	164,95	187,25	185,52	123,46	-	-
МСС 802	разбавитель	-	-	-	-	-	162,06	226,81
Маннит	разбавитель	50,00	-	-	-	-	-	-
Кукурузный крахмал	разбавитель	-	50,00	-	-	-	-	-
Лактоза безводная	разбавитель	-	-	-	40,00	-	-	-
Гидрофосфат кальция	разбавитель	-	-	-	-	123,76	-	-
Кросповидон (Коллидон CL-F)	разрыхлитель	8,00	7,00	7,00	8,00	-	8,00	10,00
Кроскармеллоза натрия	разрыхлитель				-	8,00	-	-
Коллоидный диоксид кремния	в-во способств. скольз-ю	3,00	2,63	2,63	3,00	-	3,00	3,75
Стеарат магния	смазывающее в-во	-	-	-	1,33	1,33	2,67	3,33
Внегранулярная фаза:								
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	12,30	-	-	-	-	-	-
Ситаглиптиновое основание	АФИ	-	-	100,00	-	-	-	-
МСС 102	разбавитель	-	-	30,00	-	-	-	-
МСС 200	разбавитель	-	-	-	-	-	69,46	92,21
Лактоза безводная	разбавитель	-	-	-	10,00	-	-	-
Гидрофосфат кальция	разбавитель	-	-	-	-	-	-	-
Кросповидон (Коллидон CL-F)	разрыхлитель	8,00	7,00	7,00	8,00	-	-	-
Кросповидон (Коллидон CL)	разрыхлитель	-	-	-	-	-	8,00	10,00
Кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	-	-	-	-	-	-	-
Коллоидный диоксид кремния	в-во способств. скольз-ю	3,00	2,62	2,62	3,00	-	3,00	3,75
Стеарат магния	смазывающее в-во	4,00	3,50	3,50	2,67	2,67	5,33	6,67
Фаза пленочного покрытия:								
Opadry®		16,00	14,00	14,00	16,00	16,00	16,00	20
Вода, очищенная		д.к.						
Σ (сухих)		416,00	364,00	364,00	416,00	416,00	416,00	520,00

компонентов)								
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Дапаглифлозин (кроме примера 12) и/или ситаглиптин (кроме примера 14) просеивали с использованием подходящего сита и смешивали с МСС типа РН 101 или маннитом (пример 12), или безводной лактозой (пример 15), или кукурузным крахмалом (пример 13), или гидрофосфатом кальция (пример 16) или с МСС типа РН 802 (пример 16А, 16В), кросповидоном (кроме примера 16) или кроскармеллозой натрия (пример 16), коллоидным диоксидом кремния (примеры 12–15, 16А, 16В) и смазывали стеаратом магния (примеры 15-16В).

Полученную порошковую смесь уплотняли и просеивали с получением однородных гранул с использованием подходящего сита.

Гранулы смешивали с дапаглифлозином (пример 12) или ситаглиптином (пример 14), кросповидоном (примеры 12–15, 16А, 16В), коллоидным диоксидом кремния (примеры 12–15, 16А, 16В), безводной лактозой (пример 15), МСС РН 102 (пример 14) и МСС РН 200 (примеры 16А, 16В) с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® обычным способом нанесения покрытия.

В примерах 16А и 16В представлены лучшие составы по сравнению с другими представленными примерами по следующим причинам:

- Как показано в таблице 5С (стабильность), лактоза и гидрофосфат кальция являются менее подходящими разбавителями в композиции из-за увеличения количества примесей, таким образом, в качестве разбавителя можно использовать предпочтительно МСС, кроме того, она обеспечивает соответствующие технологические характеристики смеси для таблетирования.

- Кроме того, тип МСС, выбранной при роликовом уплотнении (МСС KG-802) и во внешней фазе смеси для таблетирования (МСС РН 200), выгодным образом способствует обработке данных составов без других разбавителей. МСС Ceolus KG-802 может превосходить другие типы МСС при роликовом уплотнении благодаря превосходному балансу между уплотняемостью и свойствами разрыхления, возникающему вследствие формы частиц (палочковидная форма), что позволяет проводить роликовое уплотнение с преимущественным формированием гранул. При этом МСС РН 200 была выбрана в качестве разбавителя в смеси для таблетирования из-за более широкого диапазона размеров частиц, который сравним с диапазоном размеров полученного гранулята и, таким образом, обеспечивает надлежащие свойства сыпучести без сегрегации, что может быть связано с улучшенными характеристиками сыпучести смесей, различающихся по крупности.

- По той же причине, что и MCC PH 200, Kollidon CL (вместо Kollidon CL-F) также может быть выбран в качестве разрыхлителя во внешней фазе из-за более крупного и, следовательно, более подходящего размера частиц.

5 - В качестве предпочтительного смазывающего вещества выбран стеарат магния из-за его высокой смазывающей способности, а также совместимости с АФИ.

- Предпочтительная концентрация стеарата магния составляет от 1,5 до 2,5%, что обеспечивает надлежащие свойства сыпучести, не влияя на профили высвобождения состава.

10 - Различия между примерами 16А и 16В заключаются в конечной массе таблетки (ядро таблетки: 400 мг в сравнении в 500 мг) и % вспомогательных веществ; большая масса ядра таблетки может привести к более высокому содержанию вспомогательных веществ и более низкому содержанию АФИ, что демонстрирует превосходные свойства сыпучести и улучшенную таблетуемость, что также проявляется в более низких значениях AV (критерий приемлемости) полученных таблеток.

15

Таблица 5 А: композиции примеров 16А и 16В с учетом их %

		Пр. 16А	%	Пр. 16В	%
Наименование компонентов	Функция	на единицу [мг]		на единицу [мг]	
Внутригранулярная фаза:					
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	10,00	2,50	10,00	2,00
Ситаглиптина фосфата моногидрат	АФИ	128,48	32,12	128,48	25,70
MCC 802	разбавитель	162,06	40,52	226,81	45,36
Кросповидон (Kollidon CL)	разрыхлитель	8,00	2,00	10,00	2,00
Коллоидный диоксид кремния	в-во способствующ скольжению	3,00	0,75	3,75	0,75
Стеарат магния	смазывающее в-во	2,67	0,67	3,33	0,67
Внегранулярная фаза:					
MCC 200	разбавитель	69,46	17,37	92,21	18,44
Кросповидон (Kollidon CL)	разрыхлитель	8,00	2,00	10,00	2,00
Коллоидный диоксид кремния	в-во способствующ скольжению	3,00	0,75	3,75	0,75
Стеарат магния	смазывающее в-во	5,33	1,33	6,67	1,33
Фаза пленочного					

покрытия:					
Opadry®		16,00		20	
Вода, очищенная		д.к.		д.к.	
Σ (сухих компонентов)		416,00		520,00	

Экспериментальные результаты, приведенные в таблице ниже, показывают, что требуемая прочность таблеток была достигнута при допустимом основном сжимающем усилии с соответствующим выталкивающим усилии, где опять-таки в примере 16В продемонстрированы превосходные свойства (относительно большей массы таблетки сжимающее усилии и выталкивающее усилии сравнительно малы).

Таблица 5В

Пример	Пр. 15	Пр. 16	Пр. 16А	Пр. 16В
Основное сжимающее усилии	11,5	13	9,2	11
Выталкивающее усилии	270	240	250	190
Прочность (ядер таблетки)	107	126	121	131
Содержание (%) СИТАГЛИПТИНА	97,1	96,6	99,3	98,7
AV	1,9	3,0	2,2	1,0
Содержание (%) ДАПАГЛИФЛОЗИНА	102,7	98,6	99,8	101,5
AV	5,0	4,8	3,7	3,0

10 Следующая страница - Таблица 5С: Таблица с обнаруженными примесями в Примере 15 (лактоза); Примере 16 (Са-гидрофосфат), Примере 16А (только МСС в качестве разбавителя).

15 Примечание: b.r.l. = ниже предела отчётности ($\leq 0,10\%$); / : $< 0,03\%$; Итог = суммарное количество примесей выше предела отчётности ($> 0,10\%$); закрытый флакон≈ ОПА/Ал/ПВХ.

Образец	Стресс-условие/RRt	Примеси дапаглифлозина [%]					Примеси ситаглиптина [%]					
		RRt 0,84	RRt 0,91	RRt 0,99	RRt 1,12	Итог	RRt 0,71	RRt 0,97	RRt 1,72	RRt 1,74	RRt 1,78	Итог
Пример 15 (закрытый флакон)	t0	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,06 = b.r.l.	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	0,03 = b.r.l.	0,07 = b.r.l.	/	0,04 = b.r.l.	0,06 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пример 15 (ПВХ/ПВДХ)	t0	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,18	0,13	/	/	0,31	0,18	0,33	0,38	0,15	0,24	1,28
Пример 15 (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,07 = p,m,n,	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	0,03 = b.r.l.	0,06 = b.r.l.	/	0,04 = b.r.l.	0,03 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пример 16 (закрытый флакон)	t0	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,08 = b.r.l.	/	0,48	0,91	1,39	0,03 = b.r.l.	/	/	/	0,04 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пример 16А (ПВХ/ПВДХ)	t0	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,17	0,10 = b.r.l.	/	/	0,17	0,22	/	/	0,07 = b.r.l.	0,14	0,36
Пример 16А (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,09 = b.r.l.	0,05 = b.r.l.	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	0,05 = b.r.l.	/	/	0,04 = b.r.l.	0,07 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)

Как показано на фиг. 1, достигаются сравнимые профили растворения обоих лекарственных средств, дапаглифлозина и ситаглиптина, из коммерчески доступного исходного продукта и из нового разработанного продукта на основе дапаглифлозина/ситаглиптина (Пример 16А), при этом более 85% лекарственного средства растворяется за менее чем 15 минут.

На фиг. 1 показан профиль высвобождения примера 16А по сравнению с исходными монопродуктами в 0,1 М соляной кислоте.

Пример 17 – Таблетки на основе дапаглифлозина/ситаглиптина, покрытые пленочной оболочкой, полученные прямым прессованием

Таблица 6

Наименование компонентов	Функция	Пр. 17 На единицу [мг]
Дапаглифлозин пропандиола моногидрат	АФИ	12,30
Ситаглиптина фосфат моногидрат	АФИ	128,48
МСС 102	разбавитель	123,46
Гидрофосфат кальция	разбавитель	123,76
кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	8,00
Стеарат магния	Смазывающее в-во	4,00
Пленочное покрытие:		
Opadry®		16,00
Вода. Очищенная		д.к.
Σ (сухих компонентов)		416,00

Дапаглифлозин и ситаглиптин просеивали с помощью подходящего сита и смешивали с МСС типа РН 102. Приготовленный порошок смешивали с гидрофосфатом кальция и кроскармеллозой натрия с получением смеси, которую затем смазывали стеаратом магния с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® обычным способом нанесения покрытия.

Примеры 18 – 22: Таблетки на основе дапаглифлозина/ситаглиптина, покрытые пленочной оболочкой, полученные влажной грануляцией

Таблица 7

Наименование компонентов	Функция	Пр. 18 на единицу [мг]	Пр. 19 на единицу [мг]	Пр. 20 на единицу [мг]	Пр. 21 на единицу [мг]	Пр. 22 на единицу [мг]
Раствор для распыления:						
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	10,00	-	-	10,00

Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	12,30	-	-	-	-
НРС SSL	связующее	20,00	-	20,00	20,00	20,00
Повидон К30	связующее	-	20,00	-	-	-
НРС EF	связующее					
Этанол безводный	растворитель	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Внутригранулярная фаза:						
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	-	12,30	-	-
Ситаглиптина фосфат моногидрат	АФИ	128,48	-	128,48	-	-
Ситаглиптиновое основание	АФИ	-	-	-	100,00	100,00
МСС 101	разбавитель	163,22	171,52	189,22	191,70	194,00
лактозы моногидрат	разбавитель	50,00	50,00	-	-	-
Маннит	разбавитель	-	-	-	-	50,00
Кукурузный крахмал	разбавитель	-	-	-	50,00	-
Кросповидон (Коллидон CL-F)	разрыхлитель	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Коллоидный диоксид кремния	в-во способствующую скольжению	3,00	-	-	3,00	3,00
Внегранулярная фаза:						
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	-	-	12,30	-
Ситаглиптина фосфат моногидрат	АФИ	-	128,48	-	-	-
МСС 102	разбавитель	-	-	30,00	-	-
МСС 112	разбавитель	-	-	-	-	-
Кросповидон (Коллидон CL)	разрыхлитель	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	-	-	-	-	-
Коллоидный диоксид кремния	в-во способст	3,00	-	-	3,00	3,00

	вующ скольж-ю					
Стеарат магния	Смазывает в-во	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Пленочное покрытие:						
Opadry®		16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Вода, очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ (сухих компонентов)		416,00	416,00	416,00	416,00	416,00

Таблица 7 (продолжение)

Наименование компонентов	Функция	Пр.22А на единиц у [мг]	Пр.22В на единиц у [мг]	Пр.22С на единиц у [мг]	Пр. 22D на единицу [мг]	Пр.22Е на единиц у [мг]
Раствор для распыления:						
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	-	-	-	-
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	12,30	12,30	12,30	12,30	12,30
НПС SSL	связующее	-	-	-	-	-
Повидон К30	связующее	-	-	-	-	-
НПС EF	связующее	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Этанол, Безводный	растворитель	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Внутригранулярная фаза:						
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	-	-	-	-
Ситаглиптина фосфат моногидрат	АФИ	128,48	128,48	128,48	128,48	128,48
Ситаглиптиновое основание	АФИ	-	-	-	-	-
МСС 101	разбавитель	111,45	143,65	140,85	140,85	140,85
Моногидрат лактозы	разбавитель	50,00	-	-	-	-
Маннит	разбавитель	-	-	-	-	-
Кукурузный крахмал	разбавитель	-	-	-	-	-

Кросповидон (Collidon CL-F)	разрыхлитель	8,00	8,00	12,00	12,00	12,00
Коллоидный диоксид кремния	в-во способствующую скольжению	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Внегранулярная фаза:						
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	-	-	-	-
Ситаглиптина фосфат моногидрат	АФИ	-	-	-	-	-
МСС 102	разбавитель	47,77	61,57	60,37	60,37	-
МСС 112	разбавитель	-	-	-	-	60,37
Кросповидон (Collidon CL)	разрыхлитель	8,00	12,00	12,00	-	12,00
Кроскамеллоза натрия	разрыхлитель	-	-	-	12,00	-
Коллоидный диоксид кремния	в-во способствующую скольжению	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Стеарат магния	Смазывающ в-во	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Пленочное покрытие:						
Opady [®]		16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Вода, очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ (сухих компонентов)		416,00	416,00	416,00	416,00	416,00

НПС SSL (пример 18, примеры 20-22) или Повидон К30 (пример 19), или НПС ЕF (примеры 22А – 22Е) добавляли к этанолу и перемешивали до получения прозрачного раствора. Дапаглифлозин (пример 18, пример 19 и примеры 22, 22А – 22D) добавляли к полученному раствору связующего и перемешивали до полного растворения.

Раствор дапаглифлозина и связующего или раствор связующего распыляли на смесь дапаглифлозина (пример 20) и/или ситаглиптина (пример 18, примеры 20-22, 22А-22Е), микрокристаллической целлюлозы типа РН 101, моногидрата лактозы (примеры 18-19, 22А) или кукурузного крахмала (пример 21), или маннита (пример 22), коллоидного диоксида кремния (пример 18, примеры 21-22, 22А-22D) и кросповидона путем распыления сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш с получением однородных гранул.

Гранулы смешивали с дапаглифлозином (пример 21) или ситаглиптином (пример 19), MCC PH 102 (пример 20, 22A-22D), MCC PH 112 (пример 22E), кросповидоном (кроме примера 22D), кроскармеллозой натрия (пример 22D) и коллоидным диоксидом кремния (пример 18, примеры 21-22, 22A-22E) с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® обычным способом нанесения покрытия.

Результаты по стабильности (таблица 7B) показывают, что предпочтительным является выбор связующих НРС. В данном случае сначала использовали НРС SSL (пример 18). Дальнейшую грануляцию проводили с использованием НРС EF как с более вязким полимером, имеющим более высокую молекулярную массу, что дало еще лучшие свойства гранулята с улучшенными характеристиками сыпучести (в таблице ниже показано самое продолжительное время прохождения потока для гранулята с НРС SSL, тогда как использование НРС EF дало более короткое время прохождения потока). Превосходство НРС EF в качестве связующего также проявляется в значениях AV (значение приемлемости) (таблица ниже), которые являются самыми низкими для составов с НРС EF в качестве связующего. Опять-таки, по аналогии с составами для роликового уплотнения, в некоторых вариантах осуществления лактоза в качестве наполнителя была удалена из состава, а, в частности, MCC различных сортов обеспечивает весьма выгодные свойства таблетирования. MCC PH 101, использовали при влажной грануляции в качестве предпочтительной MCC для влажной грануляции, а MCC PH 102 и PH 112 в качестве разбавителей внешней фазы, оба из которых имеют схожий размер и обеспечивают надлежащее распределение по размерам полученного гранулята, что обеспечивает надлежащие свойства сыпучести без сегрегации, что может быть связано с улучшенными свойствами сыпучести смесей, отличающихся по крупности.

Таблица 7А

Пример	Пр. 18	Пр. 19)	Пр.22А	Пр.22В	Пр.22С	Пр. 22D	Пр.22Е
Дифференцировка	<i>НПС SSL в качестве связующего (низкая вязкость)</i>	<i>Повидон К30 в качестве связующего</i>	<i>НПС ЕF в качестве связующего, большее кол-во Mg-стеарата)</i>	<i>Без лактозы в качестве разбавителя, повышенное кол-во разрыхлителя</i>	<i>Повышенное кол-во разрыхлителя</i>	<i>Кроскамелллоза натрия в качестве разрыхлителя</i>	<i>МСС 112 в качестве разбавителя</i>
Время прохождения потока (с)	72,9	45,2	37,3	45	41,3	42	36
Основное сжимающее усилие (кН)	7,0	7,7	10,3	10,0	9,5	9,5	9,5
Выталкивающее усилие (N)	/	190	190	110	115	100	115
Прочность (N) (ядер таблеток)	124	116	126	121	119	121	117
Содержание (%) СИТАГЛИПТИНА	99,5	101,7	101,1	99,8	99,3	98,9	101,6
AV	3,5	1,8	2,1	1,9	0,9	1,5	1,0
Содержание (%) ДАПАГЛИФЛОЗИНА	99,3	97,5	100,2	98,7	99,8	100,9	99,9
AV	3,8	2,8	1,6	1,4	1,4	1,6	2,0

Опять-таки, все примеры (с результатами, показанными в таблице выше) демонстрируют преимущественные свойства таблетирования, что позволяет нам достичь выгодную прочность таблеток при приемлемом сжимающем усилии и выталкивающем усилии. МСС РН 112 и МСС РН 102 используются взаимозаменяемо и не влияют на технологичность.

Таблица 7В: Таблица с обнаруженными примесями в Примере 19 (PVP K30), Примере 22А (лактоза), Примере 22В (только МСС в качестве разбавителя).

Образец	Стресс-условие/RRt	Примеси дапаглифлозина [%]			Примеси ситаглиптина [%]					
		RRt 0,84	RRt 0,91	Итог	RRt 0,71	RRt 0,97	RRt 1,72	RRt 1,74	RRt 1,78	Итог
Пр.19 (ПВХ/ПВДХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50 °C/75 % RH/1м	0,20	0,10 = b.r.l.	0,20	0,12	0,69	0,46	0,17	0,36	1,80
Пр.19 (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50 °C/75 % RH/1м	0,04 = b.r.l.	0,03 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)	0,03 = b.r.l.	0,04 = b.r.l.	/	0,04 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 22А (ПВХ/ПВДХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50 °C/75 % RH/1м	0,12	0,04 = b.r.l.	0,12	0,14	0,33	0,31	0,16	0,26	1,20
Пр. 22А (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50 °C/75 % RH/1м	0,05 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	0,06 = b.r.l.	/	0,04 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр.22В (ПВХ/ПВДХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50 °C/75 % RH/1м	0,12	0,06 = b.r.l.	0,12	0,15	/	/	0,13	0,17	0,45
Пр.22В (ОПА/Ал/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50 °C/75 % RH/1м	0,05 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)	/	/	/	0,05 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)

Примечание: b.r.l. = ниже предела отчётности (≤ 0,10 %); / : < 0,03 % ; Итог = суммарное количество примесей выше предела отчётности (> 0,10 %)

Как показано на фиг. 2, достигаются сравнимые профили растворения обоих лекарственных средств, дапаглифлозина и ситаглиптина, из коммерчески доступного

исходного продукта и из нового разработанного продукта на основе дапаглифлозина/ситаглиптина (Пример 22Е), при этом более 85% лекарственного средства растворяется за менее чем 15 минут.

На фиг. 2 показан профиль высвобождения примера 22Е по сравнению с исходными монопродуктами в 0,1 М соляной кислоте.

Примеры 23 – 27: Таблетки на основе дапаглифлозина/ситаглиптина, покрытые пленочной оболочкой, полученные влажной грануляцией

Таблица 8

Наименование компонентов	Функция	Пр. 23 на единицу [мг]	Пр. 24 на единицу [мг]	Пр. 25 на единицу [мг]	Пр. 26 на единицу [мг]	Пр. 27 на единицу [мг]
Раствор для распыления:						
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	-	-	-	10,00
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	-	-	12,30	-
НПС SSL	связующее	20,00	-	20,00	-	-
Повидон К30	связующее	-	20,00	-	-	-
Этанол, безводный	растворитель	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Внутригранулярная фаза:						
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	10,00	-	-	-
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	12,30	-	-	-	-
Ситаглиптина фосфата моногидрат	АФИ	128,48	-	128,48	-	-
Ситаглиптиновое основание	АФИ	-	-	-	100,00	-
МСС 101	разбавитель	163,22	171,52	189,22	191,70	194,00
Моногидрат лактозы	разбавитель	50,00	50,00	-	-	-
НПС SSL	связующее	-	-	-	20,00	-
Повидон К30	связующее	-	-	-	-	20,00
Маннит	разбавитель	-	-	-	-	50,00
Кукурузный крахмал	разбавитель	-	-	-	50,00	-
Кросповидон	разрыхлитель	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Коллоидный диоксид кремния	в-во способств скольж-ю	3,00	-	-	3,00	3,00
Внегранулярная фаза:						
Ситаглиптина фосфата моногидрат	АФИ	-	128,48	-	-	-
Ситаглиптиновое основание	АФИ	-	-	-	-	100,00
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	-	12,30	-	-

МСС 102	разбавитель	-	-	30,00	-	-
Кросповидон	разрыхлитель	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Коллоидный диоксид кремния	в-во способств скольж-ю	3,00	-	-	3,00	3,00
Стеарат магния	lubricant	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Фаза пленочного покрытия:						
Opadry®		16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Вода, очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ (сухих компонентов)		416,00	416,00	416,00	416,00	416,00

НПС SSL (пример 23, пример 25) или повидон К30 (пример 24) добавляли к этанолу и перемешивали до получения прозрачного раствора, или дапаглифлозин (пример 26-27) добавляли к безводному этанолу и перемешивали до получения прозрачного раствора.

Дапаглифлозин (примеры 23-24) и/или ситаглиптин (пример 23, примеры 25-26) предварительно смешивали в грануляторе с большими сдвиговыми усилиями вместе с гидроксипропилцеллюлозой SSL (пример 26) или повидоном К30 (пример 27), МСС РН 101, моногидратом лактозы (примеры 23-24) или маннитом (пример 27), или кукурузным крахмалом (пример 26), кросповидоном и коллоидным диоксидом кремния (пример 23, примеры 26-27). Раствор дапаглифлозина или раствор связующего распыляли на приготовленную порошковую смесь при перемешивании и проводили грануляцию влажной массы с получением влажного гранулята. Гранулят сушили в сушилке с псевдооживленным слоем и просеивали через сито с размером ячеек 800 меш с получением однородных гранул.

Гранулы смешивали с ситаглиптином (пример 24 и пример 27), дапаглифлозином (пример 25) и МСС (пример 25), кросповидоном и коллоидным диоксидом кремния (пример 23, примеры 26-27) с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® обычным способом нанесения покрытия.

Примеры 28 – 32 и 36 - 38: Таблетки на основе дапаглифлозина/метформина, покрытые пленочной оболочкой, полученные влажной грануляцией

25 **Таблица 9**

		Пр. 28	Пр. 29	Пр. 30	Пр. 31
Наименование компонентов	Функция	на единицу [мг]	на единицу [мг]	на единицу [мг]	на единицу [мг]
Раствор для распыления:					

Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	5,00	-	-
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	6,15	-	6,15	6,15
Повидон К30	связующее	170,40			
НРС SSL	связующее	-	96,60	114,00	-
Соповидон	связующее	-	-	-	-
НРМС	связующее	-	-	-	
Этанол, безводный	растворитель	-	д.к.	д.к.	д.к.
Вода, очищенная	растворитель	д.к.	-	-	-
Внутригранулярная фаза:					
НРС SSL	связующее	-	-	-	114,00
Повидон К90	связующее	-	-	-	-
Метформин HCl	АФИ	1000,00	850,00	1000,00	1000,00
Крахмалгликолят натрия	разрыхлитель	114,00	-	-	-
Внегранулярная фаза:					
Маннит	разбавитель	-	-	-	164,70
МСС 102	разбавитель	105,31	150,90	164,70	-
Крахмалгликолят натрия	разрыхлитель	-	-	-	114,00
Кросповидон	разрыхлитель	-	96,60	-	-
Кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	-	-	114,00	-
Стеарат магния	в-во способствующ. скольж-ю	24,14	-	-	21,30
Стеарилфумарат натрия	в-во способствующ. скольж-ю	-	7,30	21,30	-
Фаза пленочного покрытия:					
Opadry®		48,85	42,60	48,85	48,85
Оксид железа, желтый		1,00	1,00	1,00	1,00
Вода, очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ (сухих компонентов)		1470,00	1250,00	1470,00	1470,00

Таблица 9 (продолжение)

Наименование компонентов	Функция	Пр. 32	Пр. 30А	Пр. 30В	Пр. 30С
		на единицу [мг]	на единицу [мг]	на единицу [мг]	на единицу [мг]
Раствор для распыления:					
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	-	-	-
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	6,15	6,15	6,15	6,15
Повидон К30	связующее		170,40	-	-
НРС SSL	связующее	-	-	-	-
Соповидон	связующее	-	-	-	170,40
НРМС	связующее	-	-	114,00	-
Этанол, безводный	растворитель	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Вода, очищенная	растворитель	-	-	q, s,	-
Внутригранулярная фаза:					
НРС SSL	связующее	-	-	-	-
Повидон К90	связующее	114,00	-	-	-
Метформин HCl	АФИ	1000,00	1000,00	1000,00	1000,00

Крахмалгликолят натрия	разрыхлитель	-	114,00	114,00	114,00
Внегранулярная фаза:					
Маннит	разбавитель	-	-	-	-
МСС 102	разбавитель	164,70	105,31	161,71	105,31
Крахмалгликолят натрия	разрыхлитель	-	-	-	-
Кросповидон	разрыхлитель	114,00	-	-	-
Кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	-	-	-	-
Стеарат магния	в-во способствующ. скольж-ю	-	24,14	24,14	24,14
Стеарилфумарат натрия	в-во способствующ. скольж-ю	21,30	-	-	-
Фаза пленочного покрытия:					
Opadry®		48,85	49,00	49,00	49,00
Оксид железа, желтый		1,00	1,00	1,00	1,00
Вода, очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ (сухих компонентов)		1470,00	1470,00	1470,00	1470,00

Примеры 28-30

НПС SSL (примеры 29-30) или повидон К90 (пример 28) добавляли к безводному этанолу и перемешивали до получения прозрачного раствора. К полученному раствору добавляли дапаглифлозин и перемешивали до полного растворения.

Раствор дапаглифлозина и связующего распыляли на метформин методом распыления сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш с получением однородных гранул.

Гранулы смешивали с маннитом (пример 28) или микрокристаллической целлюлозой типа PH 102 (примеры 29-30) и крахмалгликолятом натрия (пример 28) или кросповидоном (пример 29), или кроскармеллозой натрия (пример 30) с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния (пример 28) или стеарилфумаратом натрия (примеры 29-30) с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® и желтым оксидом железа с помощью обычного процесса покрытия.

Примеры 31-32:

Дапаглифлозин добавляли к безводному этанолу и перемешивали до получения раствора.

Пример	Пр. 30А	Пр. 30В	Пр. 30С	Пр. 28
--------	---------	---------	---------	--------

	Повидон К30	HPMC	Соповидон	Повидон К30 Вода
Насыпной объем [мл/г]	2,36	2,30	2,3	2,57
Время прохождения потока [с]	23,5	24,8	24,9	35,7
RSD по массе [%]	0,25	0,40	0,6	0,51
Основное сжимающее усилие [кН]	26,4	27,3	29,6	25,8 ⁵
Прочность [Н]	197	244	239	191
RSD по прочности[%]	2,2	2,32	3,31	4,12
Истираемость[%]	0,17	0,16	0,11	0,05
Содержание дапаглифлозина [%]	95,4	98,6	99,1	73,5
AV/RSD	4,2 / 0,5	1,1 / 0,5	1,3 / 0,5	27,7 / 1,5
Содержание метформина [%]	100,2	99,7	99,3	95,8 ¹⁰

Таблица 9А

М
етформин
предварительно

тельно смешивали в грануляторе с большими сдвиговыми усилиями вместе с гидроксипропилцеллюлозой SSL (пример 31) или повидоном К90 (пример 32). Раствор дапаглифлозина распыляли на приготовленную порошковую смесь при перемешивании и проводили грануляцию влажной массы с получением влажного гранулята.

- 15 Гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем и просеивали через сито с размером ячеек 800 мкм с получением однородных гранул. Гранулы смешивали с маннитом (пример 31) или микрокристаллической целлюлозой типа РН 102 (пример 32) и крахмалгликолятом натрия (пример 31) или кросповидоном (пример 32) с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния (пример 31) или
- 20 стеарилфумаратом натрия (пример 32) с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® и желтым оксидом железа обычным способом нанесения покрытия.

Таблица 9В

Образец	Стресс-условие/RRt	Примеси дапаглифлозина [%]		
		RRt 0,69	RRt 0,90	Итог
Пр. 30А (ПВХ/ПВДХ/ПВХ)	t0	0,03 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	40°C/75 % RH/3м	0,04 = b.r.l.	0,03 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,04 = b.r.l.	0,05 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 30В (ПВХ/ПВДХ/ПВХ)	t0	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	40°C/75 % RH/3м	/	/	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,03 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)
Пр. 30С (ПВХ/ПВДХ/ПВХ)	t0	0,03 = b.r.l.	/	b.r.l. (≤ 0,10)

	40°C/75 % RH/3м	0,04 = b.r.l.	0,03 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)
	50°C/75 % RH/1м	0,04 = b.r.l.	0,04 = b.r.l.	b.r.l. (≤ 0,10)

Примечание: b.r.l. = ниже предела отчётности (≤ 0,10 %); / < 0,03 % ; Итог = суммарное количество примесей выше предела отчётности (> 0,10 %)

Таблица 9С

		Пр. 36	Пр. 37	Пр. 38	Пр. 39
Наименование компонентов	Функция	на единицу [мг]	на единицу [мг]	на единицу [мг]	на единицу [мг]
Раствор для распыления:					
Повидон К30	связующее	170,40	-	-	-
Соповидон	связующее	-	-	170,40	170,40
НРМС	связующее	-	114,00	-	-
Этанол, безводный	растворитель	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Внутригранулярная фаза:					
Метформин-НСI	АФИ	1000,00	1000,00	1000,00	1000,00
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	6,15	6,15	6,15
МСС 101	разбавитель	-	-	61,5	52,6
Крахмалгликолят натрия	разрыхлитель	114,00	-	-	-
Кросповидон	разрыхлитель	-	114,00	-	-
кроскармеллоза натрия	разрыхлитель	-	-	114,00	114,00
Внегранулярная фаза:					
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	6,15	-	-	-
МСС 102	разбавитель	105,31	161,71	43,81	52,71
Стеарат магния	смазывающее в-во	24,14	-	24,14	-
Стеарилфумарат натрия	смазывающее в-во	-	24,14	-	24,14
Фаза пленочного покрытия:					
Opady®		49,00	49,00	49,00	49,00
Оксид железа, желтый		1,00	1,00	1,00	1,00
Вода, очищенная		д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Σ (сухих компонентов)		1470,00	1470,00	1470,00	1470,00

5

Примеры 36-39

Повидон К30 (пример 36) или НРМС (пример 37), или соповидон (пример 38, пример 39) добавляли к безводному этанолу и перемешивали до получения прозрачного

раствора. Раствор связующего распыляли на метформин (пример 36) или приготовленный тритурат метформина и дапаглифлозина (пример 37) или метформин, приготовленный тритурат из микрокристаллической целлюлозы типа РН 101 и дапаглифлозина (пример 38) или приготовленный тритурат из метформина, дапаглифлозина и микрокристаллической целлюлозы типа РН 101 (пример 39) и разрыхлитель (примеры 36-39) методом распыления сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш с получением однородных гранул.

Гранулы смешивали с дапаглифлозином (пример 36) и микрокристаллической целлюлозой типа РН 102 с получением смеси, которую дополнительно смазывали стеаратом магния (пример 36, пример 38, пример 39) или стеарилфумаратом натрия (пример 37) с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали Opadry® и желтым оксидом железа обычным способом нанесения покрытия.

Пример	Пр. 36	Пр. 38
RSD по массе [%]	0,35	0,34
Основное сжимающее усилие [кН]	31,1	28,6
Прочность [Н]	244	216
RSD по прочности [%]	2,49	4,02
Истираемость [%]	0,16	0,21

Примеры 33 - 35: Таблетки на основе дапаглифлозина/ситаглиптина/метформина, покрытые пленочной оболочкой, полученные влажной грануляцией

Таблица 10

Наименование компонентов	Функция	Пр. 33 на единицу [мг]	Пр. 34 на единицу [мг]	Пр. 35 на единицу [мг]
Раствор для распыления:				
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	6,15	-	-
Повидон К30	связующее	91,00	91,00	91,00
Этанол, безводный	растворитель	д.к.	д.к.	д.к.
Внутригранулярная фаза:				
Метформин НСI	АФИ	1000,00	1000,00	1000,00
Дапаглифлозина пропандиола моногидрат	АФИ	-	-	6,15
Ситаглиптиновое основание	АФИ	-	-	50,00

Внегранулярная фаза:				
Ситаглиптиновое основание	АФИ	50,00	50,00	-
Дапаглифлозин аморфный	АФИ	-	5,00	-
Маннит	разбавитель	55,77	55,77	55,77
МСС 101	разбавитель	65,63	64,13	65,63
Тексапон К 12 Р РН	ПАВ	6,45	6,45	6,45
Стеарат магния	Смазывающее в-во	20,00	20,00	20,00
Фаза пленочного покрытия:				
Орадру®		33,50	33,50	33,50
Оксид железа, красный		1,50	1,50	1,50
Вода, очищенная		д.к.	д.к.	д.к.
Σ (сухих компонентов)		1330,00	1330,00	1330,00

Примеры 33-35

Повидон К30 добавляли к безводному этанолу и перемешивали до получения прозрачного раствора. К полученному раствору добавляли дапаглифлозин (пример 33) и перемешивали до полного растворения.

Раствор дапаглифлозина и связующего (пример 33) или раствор связующего (примеры 34, 35) распыляли на метформин, дапаглифлозин (пример 35) и ситаглиптин (пример 35) методом распыления сверху с получением сухого гранулята, который просеивали через сито с размером ячеек 800 меш с получением однородных гранул. Гранулы смешивали с ситаглиптином (примеры 33-34), дапаглифлозином (пример 34), маннитом, микрокристаллической целлюлозой типа РН 101 и лаурилсульфатом натрия с получением смеси, которую затем смазывали стеаратом магния с получением смеси для прессования, которую прессовали в таблетки. Таблетки покрывали Opadry® и красным оксидом железа обычным способом нанесения покрытия.

Пример 36

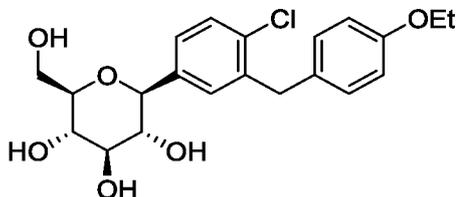
На фигурах 3 и 4 показано, что таблетки на основе дапаглифлозина, покрытые пленочной оболочкой, полученные влажной грануляцией или полученные сухой грануляцией, имеют профиль растворения, обеспечивающий преимущество. На фигуре 3 показано, что композиция с аморфным дапаглифлозином, полученная путем сухой грануляции, сохраняет превосходный профиль растворения также после хранения в условиях ускоренного старения при 40°C/75% относительной влажности в течение 3 месяцев. Это подтверждает, что дапаглифлозин в данной композиции физически и химически стабилен. В частности, на фигуре 4 показано растворение дапаглифлозина из таблеток на основе дапаглифлозина, покрытых пленочной оболочкой, в 0,1 М соляной кислоте и относится к следующим примерам.

- 
 Таблетки на основе 10 мг дапаглифлозина, покрытые пленочной оболочкой
(В.№: Пр. 5)
- 
 Таблетки на основе 10 мг дапаглифлозина, покрытые пленочной оболочкой
(В.№: Пр. 5А)
- 
 Таблетки на основе 10 мг дапаглифлозина, покрытые пленочной оболочкой
(В.№: Пр. 10А)
- 
 Таблетки на основе 10 мг дапаглифлозина, покрытые пленочной оболочкой
(В.№: Пр. 10В)
- 
 Таблетки на основе 10 мг дапаглифлозина, покрытые пленочной оболочкой
(В.№: Пр. 6)

5 Фигура 5 относится к таблеткам на основе дапаглифлозина/метформина, покрытым пленочной оболочкой. Профили растворения показывают, что композиции, содержащие метформин и дапаглифлозин по изобретению, с использованием этанола в качестве растворителя для грануляции, не чувствительны к использованию различных связующих. Профиль растворения дапаглифлозина и метформина одинаков независимо от типа используемого связующего.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин формулы 1



формула 1

в одной или более кристаллических или аморфных формах или комплексе сокристаллов, или его гидрат или его сольват, или в одной или более полиморфных формах, или любые их смеси, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, содержащей

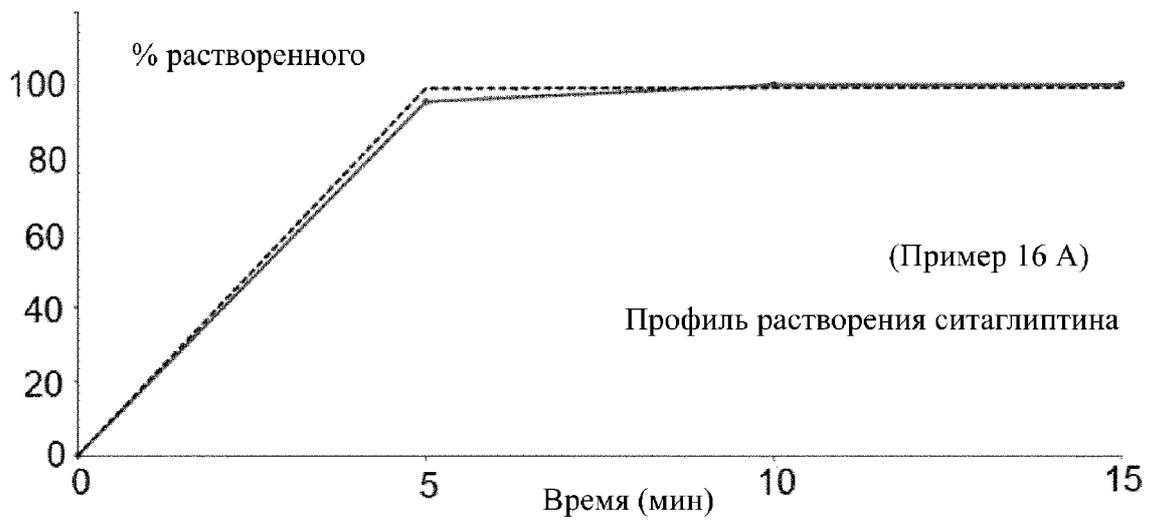
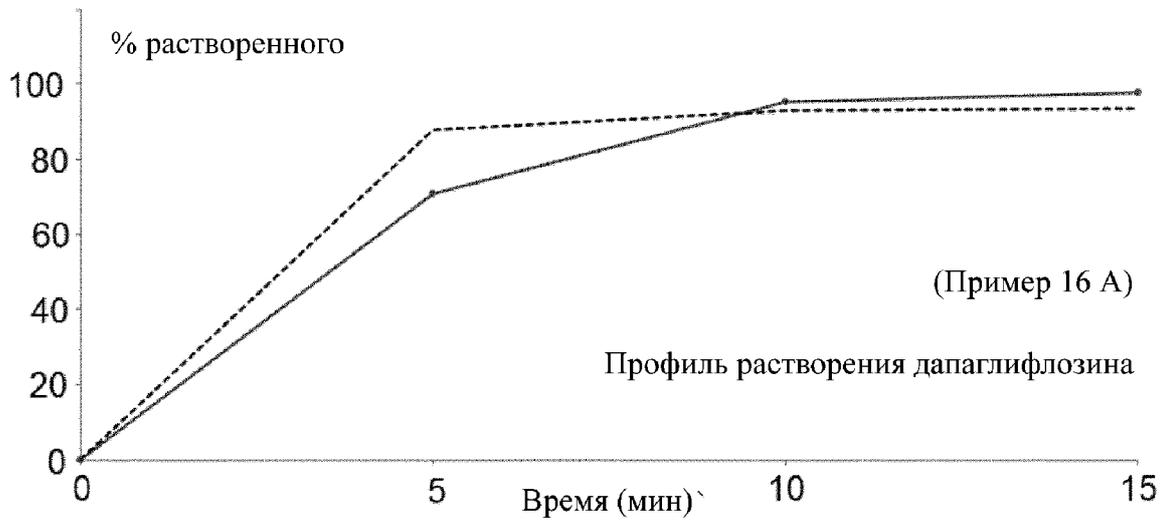
- по меньшей мере одно связующее,
- по меньшей мере один разбавитель,
- по меньшей мере один разрыхлитель,
- по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению и
- по меньшей мере одно смазывающее вещество.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой дапаглифлозин представляет собой дапаглифлозин формулы 1 или его комплекс сокристаллов, или его гидрат, или его сольват, или их смесь.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, в которой дапаглифлозин представляет собой или содержит дапаглифлозин в аморфной форме, или в которой дапаглифлозин представляет собой или содержит дапаглифлозин в кристаллической форме, или в которой дапаглифлозин представляет собой смесь, содержащую дапаглифлозин в кристаллической форме и дапаглифлозин в аморфной форме.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, дополнительно содержащая метформин или одну или более его фармацевтически приемлемых солей.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, дополнительно содержащая ситаглиптин или одну или более его фармацевтически приемлемых солей.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, дополнительно содержащая метформин или одну или более его фармацевтически приемлемых солей, и ситаглиптин или одну или более его фармацевтически приемлемых солей.
7. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой дапаглифлозин находится в аморфной форме.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой дапаглифлозин представляет собой пропиленгликоль-гидрат дапаглифлозина.
9. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанная фармацевтическая композиция включает гранулы, содержащие дапаглифлозин, полученные путем сухой грануляции, при этом дапаглифлозин в указанной фармацевтической композиции представляет собой дапаглифлозин, который преимущественно находится в аморфной форме, в частности, дапаглифлозин, где по меньшей мере 70% дапаглифлозина в указанной фармацевтической композиции представляет собой аморфный дапаглифлозин.
10. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанный по меньшей мере один активный ингредиент представляет собой или содержит дапаглифлозин в аморфной форме, и где указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере один разбавитель, который представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу и лактозу.
11. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой или содержит гранулы, содержащие дапаглифлозин, причем указанные гранулы, содержащие дапаглифлозин, получены путем влажной грануляции, предпочтительно грануляции в псевдооживленном слое, с использованием растворителя, который представляет собой или содержит этанол, и где указанная фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу и лактозу, при этом указанная фармацевтическая композиция дополнительно характеризуется тем, что:
 - (i) массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и лактозы составляет от 4:1 до 1:2, предпочтительно от 3:1 до 1:1, илиуказанная фармацевтическая композиция дополнительно характеризуется тем, что:
 - (ii) гранулы, содержащие дапаглифлозин, полученные путем влажной грануляции, предпочтительно грануляции в псевдооживленном слое, содержат микрокристаллическую целлюлозу и лактозу, причем массовое соотношение микрокристаллической целлюлозы и лактозы в указанных гранулах, содержащих дапаглифлозин, составляет от 1:2 до 2:1, предпочтительно 1,5:1. до 1:1.
12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, которая представляет собой или содержит прессованную смесь, в частности таблетку, причем указанная прессованная смесь включает внегранулярную фазу, содержащую микрокристаллическую целлюлозу, и гранулы, содержащие дапаглифлозин, причем указанные гранулы, содержащие дапаглифлозин, содержат дапаглифлозин и микрокристаллическую целлюлозу.

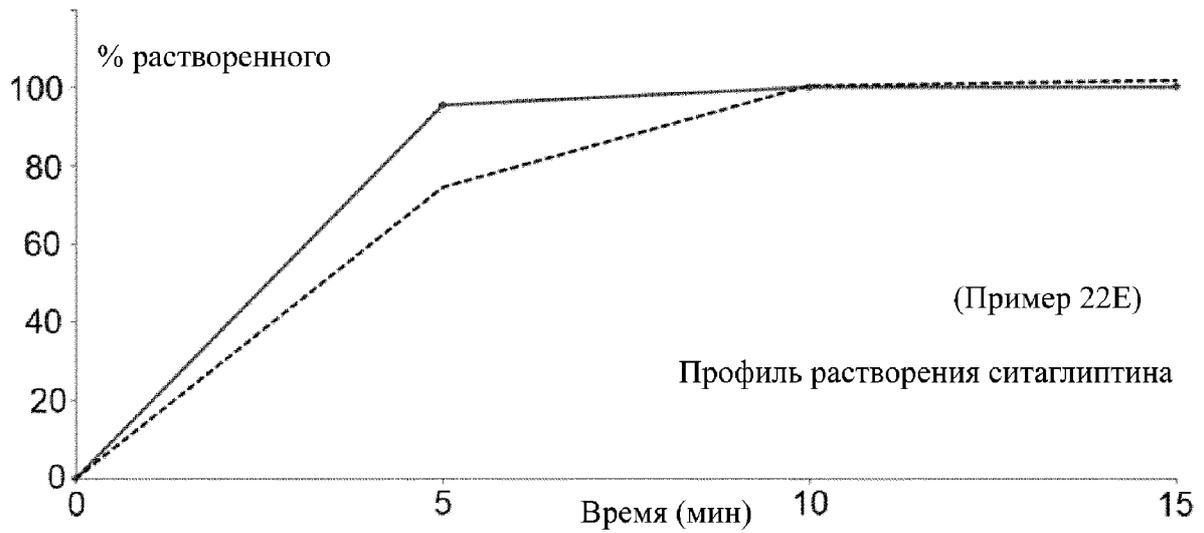
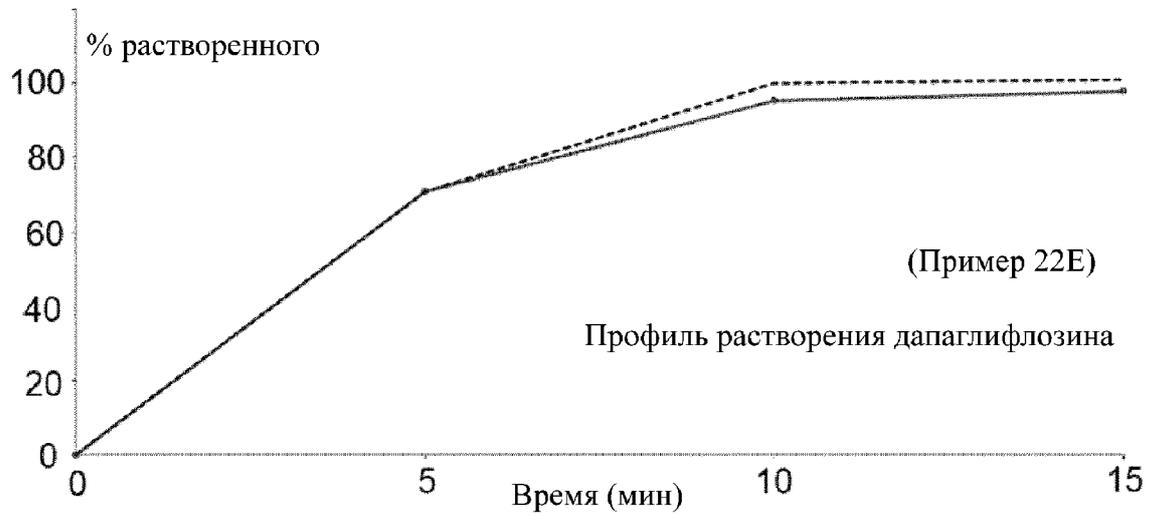
13. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере одно связующее, выбранное из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, соповидона и их смесей, и по меньшей мере один разбавитель.
14. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанный по меньшей мере один активный ингредиент представляет собой или содержит дапаглифлозин и ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанная фармацевтическая композиция не содержит лактозу и не содержит гидрофосфат кальция, и/или где указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере один разбавитель, предпочтительно указанный по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит микрокристаллическую целлюлозу и возможно один или более дополнительных разбавителей.
15. Способ получения фармацевтической композиции, в частности, по любому из предшествующих пп., содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, который представляет собой или содержит дапаглифлозин, причем указанный способ включает следующие стадии, на которых:
- a) связующее добавляют к растворителю, который представляет собой или содержит этанол, при этом возможно указанное связующее выбрано из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, соповидона и их смесей, с получением раствора связующего,
 - b) возможно растворяют дапаглифлозин в полученном растворе связующего,
 - c) раствор дапаглифлозина и связующего, полученный на стадии b) или раствор связующего, полученный на стадии a), приводят в контакт со смесью, предпочтительно распыляют на смесь, содержащую разбавитель и возможно разрыхлитель, и возможно активный ингредиент, выбранный из ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, метформина и фармацевтически приемлемых солей метформина, дапаглифлозина, предпочтительно дапаглифлозина в аморфной форме,
 - d) полученные гранулы возможно смешивают с по меньшей мере одним из или всем из разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению и разбавителя, и возможным(и) другим(и) вспомогательным(и) веществом(ами), и возможным(и) активным(и) ингредиентом(ами), предпочтительно выбранным(и) из ситаглиптина, фармацевтически приемлемых солей ситаглиптина, метформина и фармацевтически приемлемых солей метформина, дапаглифлозина, предпочтительно дапаглифлозина в аморфной форме,
 - e) полученную смесь смазывают смазывающим веществом,

- f) полученную смесь для прессования прессуют в таблетки,
- g) возможно наносят покрытие на полученные таблетки.



— Таблетки на основе 10 мг Forxiga + 100 мг Januvia, покрытые пленочной оболочкой
- - - Таблетки на основе Дапаглифлозина/Ситаглиптина 10/100 мг, покрытые пленочной оболочкой (В.Но. Пример 16А)

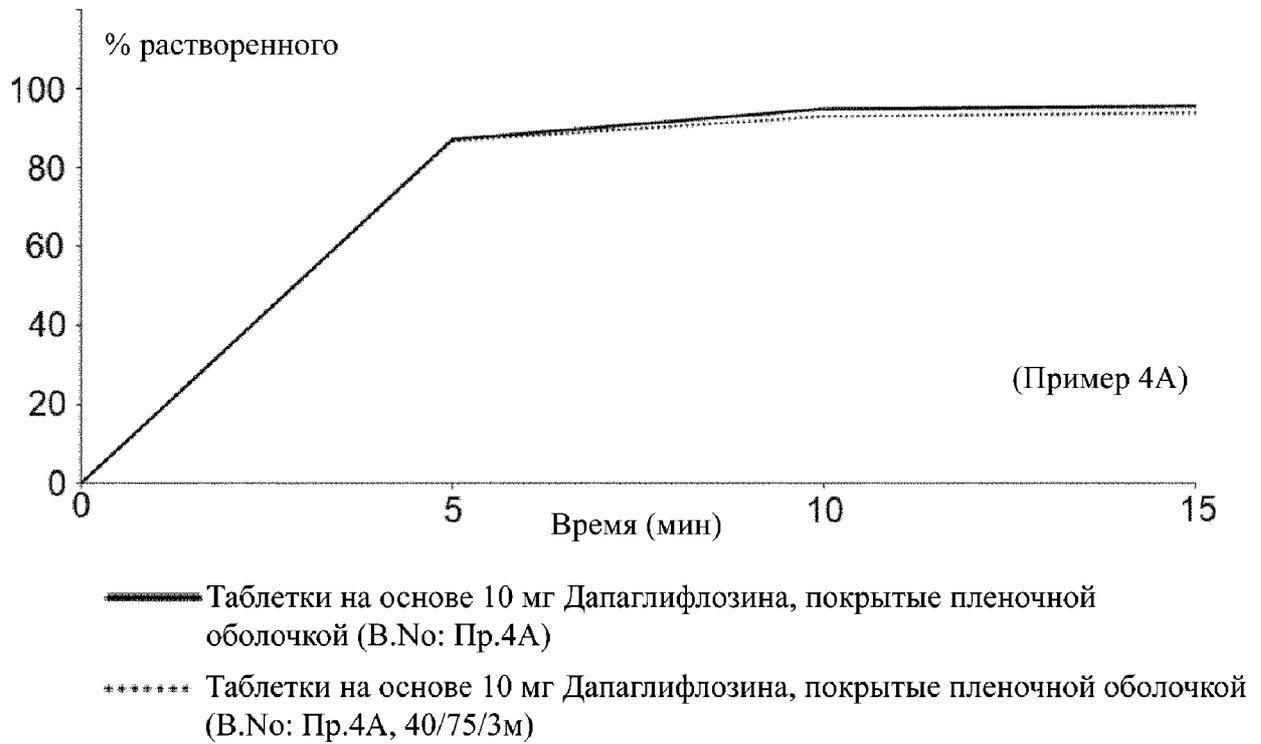
ФИГ. 1



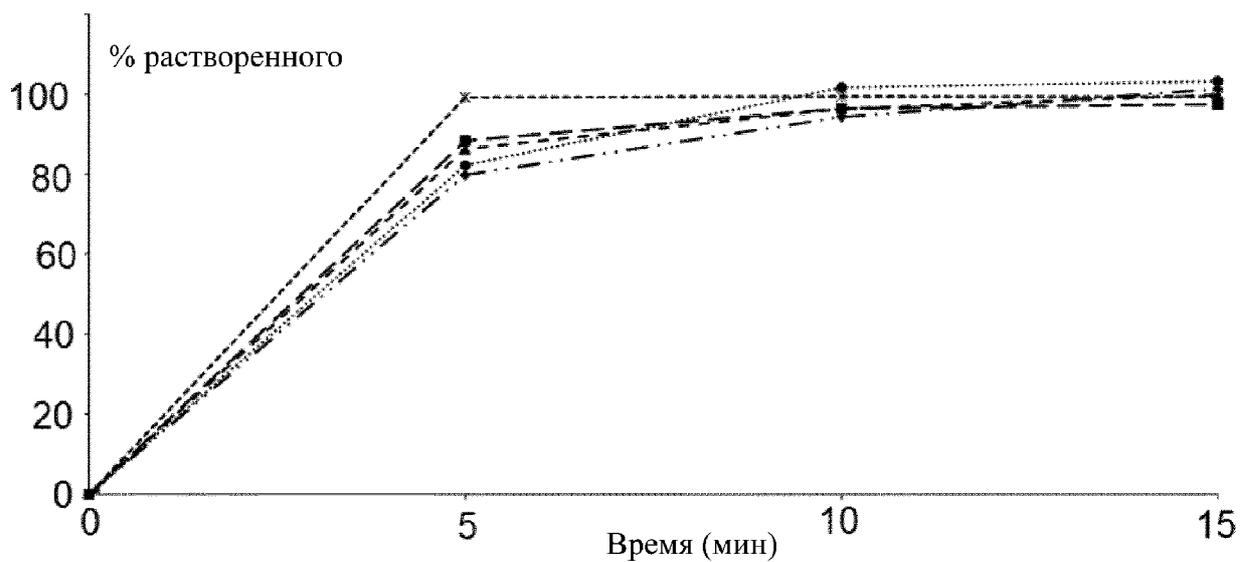
— Таблетки на основе 10 мг Forxiga + 100 мг Januvia, покрытые пленочной оболочкой
- - - Таблетки на основе Дапаглифлозина/Ситаглиптина 10/100 мг, покрытые пленочной оболочкой (В.№. Пример 22Е)

ФИГ. 2

Профили растворения Дапаглифлозина из таблеток на основе Дапаглифлозина, покрытых пленочной оболочкой, в 0,1 М соляной кислоте

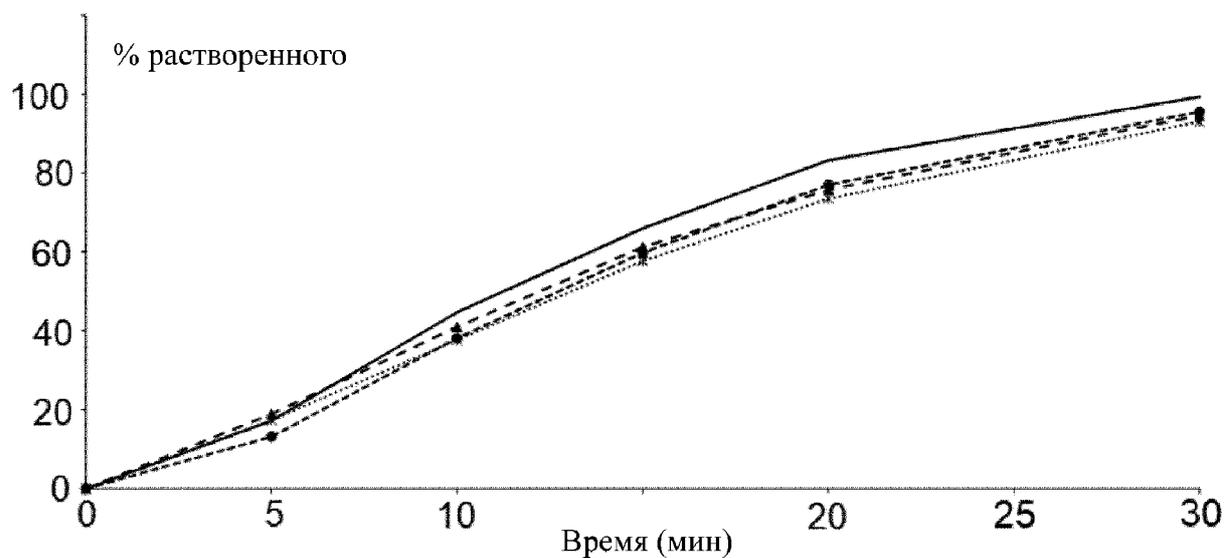


ФИГ. 3

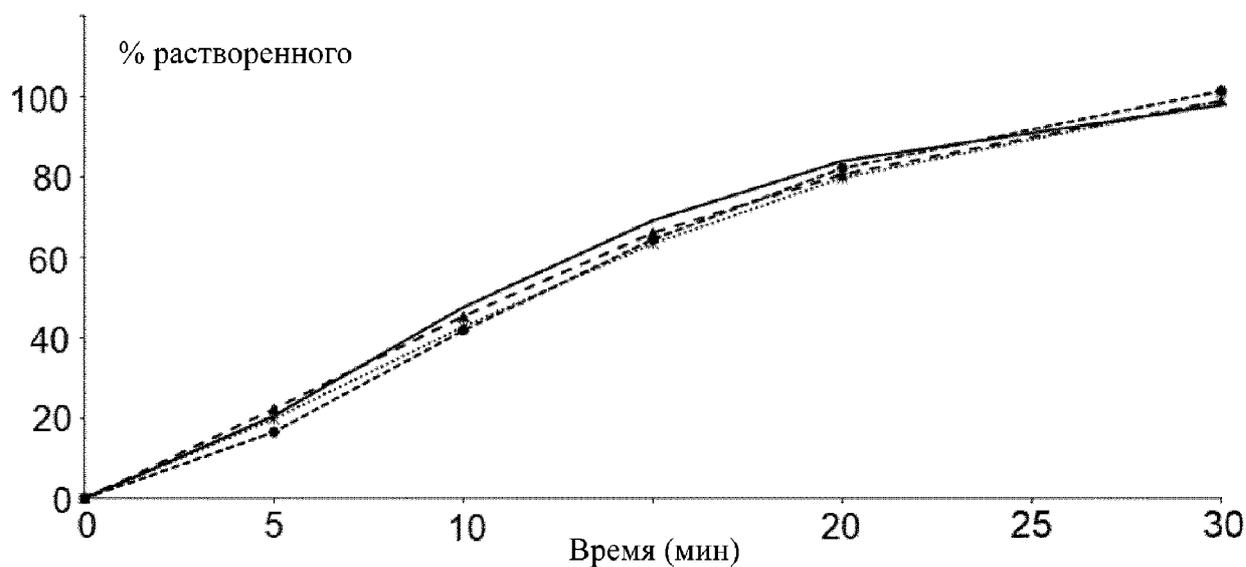


ФИГ. 4

Профили растворения дапаглифлозина из таблеток на основе Дапаглифлозина/Метформина, покрытых пленочной оболочкой, в 0,1 М соляной кислоте



Профили растворения метформина из таблеток на основе Дапаглифлозина/Метформина, покрытых пленочной оболочкой, в 0,1 М соляной кислоте



- Таблетки на основе Дапаглифлозина/Метформина 5/1000 мг, покрытые пленочной оболочкой (В.№. Пр. 28)
- ▲- Таблетки на основе Дапаглифлозина/Метформина 5/1000 мг, покрытые пленочной оболочкой (В.№. Пр. 30А)
- ◆- Таблетки на основе Дапаглифлозина/Метформина 5/1000 мг, покрытые пленочной оболочкой (В.№. Пр. 30В)
- *** Таблетки на основе Дапаглифлозина/Метформина 5/1000 мг, покрытые пленочной оболочкой (В.№. Пр. 30С)

ФИГ. 5