

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291553** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.19

(22) Дата подачи заявки
2020.12.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

**(54) КОМПЛЕКСНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СИТАГЛИПТИН И
ДАПАГЛИФЛОЗИН, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **10-2019-0174277; 10-2020-0038569**

(32) **2019.12.24; 2020.03.30**

(33) **KR**

(86) **PCT/KR2020/018871**

(87) **WO 2021/133023 2021.07.01**

(71) Заявитель:
ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:
**Чан Сын Хун, Ли Кван Ён, Ким Дже
Хо, Чо Джун Хён, Ким Ён Иль (KR)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Предлагается комплексная композиция, содержащая ситаглиптин и дапаглифлозин, и способ ее получения.

Сравнение внешнего вида хлопьев и таблеток в зависимости от наличия стеарата магния

	Рецептура 3 (ситаглиптин и дапаглифлозин комбинированный ингредиент)	Рецептура 4 (Комбинированный ингредиент + стеарат магния исключен)
Сравнение внешнего вида спрессован- ных хлопьев		
Сравнение прилипа- ния таблеток после таблетиро- вания		

A1

202291553

202291553

A1

PCT/KR2020/018871

МПК: *A61K 9/20* (2006.01)*A61K 31/4985* (2006.01) *A61K 31/7034* (2006.01)*A61K 31/155* (2006.01) *A61P 3/10*(2006.01)

КОМПЛЕКСНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СИТАГЛИПТИН И ДАПАГЛИФЛОЗИН, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники

Настоящая заявка относится к комбинированной композиции, содержащей ситаглиптин и дапаглифлозин, и способу ее получения, и, более конкретно, к комбинированной композиции, которая обладает превосходными стабильностью, продуктивностью, скоростью растворения и совместимостью соединений и может быть сформирована с уменьшенным размером, а также к способу ее получения.

Предшествующий уровень техники

Как правило, пациенты с диабетом 2 типа страдают избыточным весом, абдоминальным ожирением и высоким кровяным давлением, и поэтому диабет известен как заболевание, которое вызывает вторичные хронические заболевания или метаболические синдромы, такие как гипертония, гиперлипидемия, инфекция миокарда и инсульт. Согласно медицинским рекомендациям Корейской диабетической ассоциации, для улучшения симптомов активно рекомендуется комбинированная медикаментозная терапия. В частности, недавно научными кругами было доказано, что комбинированное применение препаратов-ингибиторов DPP-4 и препаратов-ингибиторов SGLT-2 обладает превосходной эффективностью при лечении диабета, а лечение тремя лекарственными средствами с метформином также находится в стадии исследования.

Ситаглиптин (название продукта: таблетка JANUVIA) представляет собой препарат-ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), и название его соединения является следующим: (R)-3-амино-1-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он.

Ситаглиптин регулирует уровень сахара в крови путем ингибирования расщепления желудочно-кишечных гормонов, называемых инкретинами, что позволяет инкретинам, которые регулируют уровень инсулина и глюкагона, хорошо функционировать в организме. Известно, что при пероральном введении ситаглиптина пациенту с диабетом 2 типа уровни HbA1c значительно снижаются, и уровень сахара в крови натощак и секреция сахара в крови после приема пищи снижаются.

Дапаглифлозин (название продукта: таблетка FORXIGA) представляет собой препарат-ингибитор натрий-глюкозо-связанного транспортера 2 (SGLT-2), и название его соединения является следующим: (2S, 3R, 4R, 5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил]-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол.

Дапаглифлозин избирательно ингибирует SGLT2 в почках и увеличивает выведение глюкозы с мочой, тем самым улучшая чувствительность к инсулину и задерживая начало диабетических осложнений и, таким образом, нормализуя уровень глюкозы в плазме. Дапаглифлозин в настоящее время продается на рынке оригинальным разработчиком AstraZeneca AB в форме таблеток (FORXIGA tablet), содержащих дапаглифлозина пропиленгликоль гидрат в качестве активного ингредиента.

Ситаглиптин и дапаглифлозин оказывают основное действие на снижение уровня сахара в крови без риска низкого уровня сахара в крови. Кроме того, ситаглиптин обладает эффектами защиты бета-клеток поджелудочной железы и увеличения GLP-1, а дапаглифлозин обладает эффектами снижения веса и кровяного давления и он также был внесен на рассмотрение с клиническими результатами, где комбинация двух активных ингредиентов имеет синергический эффект. Кроме того, в случае больных сахарным диабетом, по мере прогрессирования диабета становится трудно контролировать уровень сахара в крови, что приводит к осложнениям. В частности, пожилые пациенты с сахарным диабетом чаще страдают от высокого кровяного давления, ожирения и гиперлипидемии. Из-за этих особенностей пациентов с сахарным диабетом соблюдение режима приема лекарств является очень важным фактором, снижение соблюдения режима приема лекарств не только снижает качество жизни пациента, но и снижает уровень лечения пациента, увеличивая личные медицинские расходы и ухудшая финансовые показатели страхования. Поэтому необходимо разработать комбинированный препарат, включающий ситаглиптин и дапаглифлозин.

Однако разработка комбинированной композиции еще не предпринималась из-за многочисленных накопившихся проблем, таких как физические свойства активных фармацевтических ингредиентов (API), размер таблетки и тому подобное. Для ситаглиптина в качестве активного ингредиента существуют проблемы, связанные с тем, что активный ингредиент содержится в большом количестве на таблетку, и в процессе производства может произойти прилипание пуансона, поскольку данный активный ингредиент обладает вязкостью. Кроме того, дапаглифлозин в качестве активного ингредиента имеет низкую продуктивность, поскольку он имеет большой объем даже в

небольшом количестве из-за низкой плотности, и имеет проблему трудности обеспечения однородности композиции из-за отделения слоя от других активных ингредиентов и эксципиентов и с большой вероятностью произойдет агломерирование вследствие агрегирующих характеристик указанных активных ингредиентов.

Кроме того, принимая во внимание общую массу каждой из типичных таблеток, содержащих ситаглиптин и дапаглифлозин, соответственно, в качестве активных ингредиентов (общее количество 100 мг таблетки JANUVIA, включающей 100 мг ситаглиптина, составляет приблизительно 416,1 мг, а общее количество 10 мг таблетки FORXIGA, включающей 10 мг дапаглифлозина, составляет приблизительно 260 мг), комбинированная композиция, содержащая активные ингредиенты, может иметь проблему снижения соблюдения режима приема лекарственного средства из-за увеличения общего количества, включающего активные ингредиенты и эксципиенты, и последующего увеличения размера таблеток. В других случаях, когда общее количество комбинированной композиции и размер таблетки чрезмерно уменьшены из-за увеличенного соотношения активных ингредиентов к эксципиенту, может быть трудно преодолеть физические свойства активных ингредиентов во время производства продукта. Кроме того, в области разработки комбинированных композиций одним из важнейших и сложнейших вопросов является отбор эксципиентов для обеспечения совместимости соединений обоих различных активных ингредиентов, включенных в комбинированную композицию. Кроме того, время (T_{max}), необходимое для достижения максимальной концентрации препарата в плазме, составляет приблизительно 1 часа как для ситаглиптина, так и для дапаглифлозина (1-4 часа для ситаглиптина и 1-2 часа для дапаглифлозина), и существует необходимость в разработке комбинированной композиции, содержащей указанные два ингредиента и в то же время имеющей превосходную скорость растворения.

[Документ предшествующего уровня техники]

KR 10-2016-0111237

ОПИСАНИЕ ВОПЛОЩЕНИЙ

Техническая задача

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предлагается ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат, которые обладают превосходными

стабильностью, продуктивностью, свойствами растворения и совместимостью соединений, в то же время позволяют уменьшить размер дозы и, соответственно, повысить комплаентность лекарственного средства.

Согласно другому аспекту, предлагается способ получения комбинированной композиции.

Другие цели и преимущества согласно настоящей заявке станут более очевидными из следующего подробного описания в сочетании с прилагаемой формулой изобретения. Сведения, не описанные в настоящем описании, могут быть в достаточной степени распознаны и выведены специалистом в данной области техники или в аналогичной области техники и, таким образом, их описание пропущено.

Решение задачи

Согласно первому аспекту, предлагается комбинированная композиция, содержащая:

ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, где комбинированная композиция включает в качестве смазывающего вещества стеарилфумарат натрия, стеарат магния или их комбинацию.

Согласно другому аспекту, предлагается способ получения комбинированной композиции согласно первому аспекту, где способ включает:

приготовление части смеси, содержащей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

гранулирование указанной части смеси; и дальнейшее добавление смазывающего вещества к гранулированному веществу и смешивание их друг с другом.

Согласно еще одному аспекту, предлагается способ получения комбинированной композиции согласно первому аспекту, где способ включает:

приготовление первой части смеси, содержащей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

приготовление второй части смеси, включающей дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

раздельное гранулирование первой части смеси и/или второй части смеси; и смешивание полученного гранулированного вещества с негранулированной частью смеси и дополнительным смазывающим веществом.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Комбинированная композиция, содержащая ситаглиптин и дапаглифлозин, согласно одному аспекту, может обладать превосходными стабильностью, продуктивностью, свойствами растворения и совместимостью с соединениями, и в то же время позволяет уменьшить размер лекарственной формы, таким образом повышая соблюдение требований к приему лекарственного средства. Способ получения, согласно одному аспекту, может улучшать фармацевтические свойства комбинированной композиции, такие как текучесть и свойства таблетирования, тем самым повышая продуктивность производства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 показаны сделанные фотографии спрессованных хлопьев и таблеток, приготовленных из комбинированной композиции ситаглиптина и дапаглифлозина со стеаратом магния или без него.

На ФИГ. 2 показаны изображения таблетки, полученной смешиванием и таблетированием ситаглиптина и лактозы, и таблетки, полученной смешиванием и таблетированием ситаглиптина и эксципиента, отличного от лактозы.

На ФИГ. 3 показаны изображения, демонстрирующие внешний вид таблеток из Примера 5 и Сравнительного Примера 5 после таблетирования, приготовленных с различным количеством стеарилфумарата натрия (PRUV®), и результаты измерения времени, необходимого для выгрузки гранул во время таблетирования каждой таблетки.

ФИГ. 4 представляет собой график, демонстрирующий результаты теста ситаглиптина на растворение из Примеров 5-8 и Сравнительных Примеров 6 и 8.

ФИГ. 5 представляет собой график, показывающий результаты теста на растворение дапаглифлозина из примеров 5-8 и сравнительных примеров 6 и 8.

ФИГ. 6 представляет собой технологическую схему, иллюстрирующую процесс приготовления комбинированных таблеток из Примеров 9-12, на которой цифры на ФИГ. 6 указывают номера ингредиентов, показанных в Таблице 18 (Примеры 9 и 10) и Таблице 19 (Примеры 11 и 12).

ФИГ. 7 представляет собой график, демонстрирующий результаты измерения распределения частиц по размерам (профиль меш) с использованием гранул, приготовленных в Примерах 11 и 12.

На ФИГ. 8 показаны сделанные фотографии (а) JANUVIA 100 мг (100 мг ситаглиптина), (б) FORXIGA 10 мг (12,3 мг дапаглифлозина пропандиолгидрата) и (в) комбинированной таблетки, приготовленной в Примере 13.

ПРИНЦИП ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Все технические термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, если не определено иное. Кроме того, хотя здесь описаны предпочтительные способы или образцы, аналогичные или эквивалентные способы также попадают в объем настоящего описания изобретения. Кроме того, числовые значения, описанные здесь, считаются включающими значение "приблизительно", даже если они не указаны. Содержание всех публикаций, включенных в настоящий документ путем ссылки, настоящим включается посредством ссылки в всей их полноте. Используемый здесь термин "приблизительно" означает, что указанное значение может в некоторой степени варьировать. Например, значение может варьировать на 10%, 5%, 2% или 1%. Например, "приблизительно 5" означает любое значение в диапазоне от 4,5 до 5,5, от 4,75 до 5,25, или от 4,9 до 5,1 или от 4,95 до 5,05. При использовании здесь термины "имеет", "может иметь", "содержит" или "может включать" указывают на наличие соответствующего признака (например, числового значения или компонента, такого как ингредиент) и не исключают присутствия дополнительных признаков.

В одном из аспектов предлагается комбинированная композиция, содержащая: ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат; и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат,

где комбинированная композиция включает в качестве смазывающего вещества стеарилфумарат натрия, стеарат магния или их комбинацию.

В одном из воплощений указанная комбинированная композиция может включать стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества.

Активный ингредиент ситаглиптин или дапаглифлозин может включать все их кристаллические формы, гидраты, сокристаллы, сольваты, соли, диастереомеры или энантиомеры.

Фармацевтически приемлемая соль, соответственно, относится к любой фармацевтически приемлемой соли, которая может широко использоваться в данной области техники.

В одном из воплощений, ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат может представлять собой гидрат фосфата ситаглиптина.

В одном из воплощений дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл дапаглифлозина. В одном из воплощений дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой дапаглифлозина L-пролин или гидрат дапаглифлозина пропандиола. В одном из воплощений дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой дапаглифлозина L-пролин.

В одном из воплощений, ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат могут быть включены в количестве 10-40% масс., например 25-35% масс., от общей массы комбинированной композиции.

В одном из воплощений дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат могут быть включены в количестве 2-10% масс., например 2-6% масс., от общей массы комбинированной композиции.

В одном из воплощений в качестве смазочного материала может быть включен стеарилфумарат натрия в количестве 3-8% масс. в пересчете на общую массу комбинированной композиции.

Стеарат магния, который чаще всего используют в качестве смазывающего вещества, повышает продуктивность и свойства для таблетирования комбинированной композиции настоящей заявки, но, как было обнаружено, является очень невыгодным, поскольку он повышает сопутствующие примеси активных ингредиентов с течением времени (Тестовые Примеры 1 и 3). В противоположность этому, стеарилфумарат натрия может повышать продуктивность и свойства для таблетирования, а также может формировать комбинированную композицию достаточно стабильной, чтобы удовлетворять стандартным уровням сопутствующих примесей (Тестовый Пример 3). Стеарилфумарат натрия может быть включен в количестве 3-8% масс. в пересчете на общую массу комбинированной композиции. Когда количество стеарилфумарата натрия составляет менее 3% масс., возникает опасение, что достаточная стабильность и продуктивность могут быть не обеспечены. Когда количество стеарилфумарата натрия

превышает 8% масс., возникает беспокойство по поводу снижения скорости растворения активных ингредиентов (Тестовые Примеры 4, 5 и 6).

Комбинированная композиция может включать в себя один или более эксципиентов, выбранных из разбавителя, разрыхлителя, связующего агента, смазывающего вещества и агента, регулирующего высвобождение.

Разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из, например, D-маннита, прежелатинизированного крахмала, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС), микрокристаллической целлюлозы (МСС), сахарозы, сорбита, ксилита, глюкозы и любых их смесей, но не ограничивается этим.

В одном из воплощений разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из D-маннита, прежелатинизированного крахмала, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС), микрокристаллической целлюлозы и любой их комбинации.

Разрыхлитель может быть выбран из группы, состоящей, например, из кросповидона, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (поперечно-сшитая СМС Na, сСМС Na или кроскармеллоза натрия), кукурузного крахмала, карбоксиметилцеллюлозы кальция, натрия крахмала гликолята, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС) и любых их смесей, но не ограничивается этим. В одном из воплощений разрыхлитель может представлять собой поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия.

Связующее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, например, из карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, желатина, повидона и любых их смесей, но не ограничивается ими. В одном из воплощений связующее вещество может представлять собой гидроксипропилцеллюлозу.

Агент для контроля высвобождения может быть выбран из группы, состоящей из: гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксивинилового полимера, поливинилового спирта, ксантановой камеди, гуаровой камеди, карбоксиметилцеллюлозы и ее производных, метилцеллюлозы и ее производных, сополимера повидон-поливинилацетат и любых их смесей, но не ограничивается этим. В одном из воплощений агент для контроля высвобождения может представлять собой гидроксипропилцеллюлозу.

В одном из воплощений комбинированная композиция может включать эксципиент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы (МСС), маннита, прежелатинизированного крахмала, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС), кросповидона, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (поперечно-сшитая СМС Na) и любых их смесей.

Комбинированная композиция может быть в форме таблетки, капсулы или гранулы. В одном из воплощений, комбинированная композиция может представлять собой смешанную таблетку или двухслойную таблетку.

В одном из воплощений, комбинированная композиция может быть в форме таблетки, включающей спрессованные гранулы, включающие активные ингредиенты и ингредиенты. Для таблетки, включающей спрессованные гранулы, было подтверждено, что текучесть смеси, подаваемой в полость во время таблетирования, была превосходной, и, таким образом, продуктивность была превосходной, и однородность содержимого была превосходной (Тестовый Пример 7) по сравнению с таблетками прямого прессования.

Комбинированная композиция может включать дополнительный фармацевтически приемлемый эксципиент. Дополнительный фармацевтически приемлемый эксципиент может представлять собой ингредиент, выбранный из группы, состоящей из антиоксидантов, подсластителей, консервантов, покрывающих, агентов для контроля вязкости и любых их комбинаций.

Комбинированная композиция может быть в форме, в которой ширина и длина составляют приблизительно 5-15 мм. Комбинированная композиция может иметь толщину приблизительно 3-8 мм. В одном из воплощений комбинированная композиция может иметь форму, у которой ширина и длина составляют приблизительно 5-15 мм, а толщина составляет приблизительно 3-8 мм. В одном из воплощений комбинированная композиция может иметь форму, у которой ширина составляет приблизительно 10-15 мм, длина составляет приблизительно 5-10 мм, а толщина составляет приблизительно 3-8 мм. Ширина комбинированной композиции может составлять, например, приблизительно 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм. Длина комбинированной композиции может составлять, например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 8 или 10 мм. Толщина комбинированной композиции может составлять, например, приблизительно 3, 4, 5, 6, 7 или 8 мм.

Комбинированная композиция может представлять собой прямоугольную овальную таблетку. Комбинированная композиция может быть более удобной для

проглатывания, чем прием двух таблеток, содержащих, соответственно, два активных ингредиента. В общем, когда таблетка проходит через узкую область горла человека после введения лекарственного средства, таблетка проходит через горло, сохраняя наименьшую площадь поперечного сечения. В это же время, для сохранения небольшой площади поперечного сечения таблетки, имеет место проглатывание через горло при сохранении двух наименьших переменных ширины, длины и толщины таблетки. Например, на ФИГ. 8 показаны изображения (а) таблеток JANUVIA (100 мкг), (б) таблеток FORXIGA (12,3 мкг дапаглифлозина пропандиолгидрата) и (в) таблеток, приготовленных в Примере 13, демонстрирующие внешний вид каждой таблетки, которая, как ожидается, будет продольно ориентирована при проглатывании. В комбинированной композиции, содержащей два активных ингредиента, ситаглиптин и дапаглифлозин, согласно одному из воплощений, размер и масса лекарственного средства и площадь поперечного сечения при проглатывании могут быть уменьшены, и удобство приема лекарства для пациентов, которые чувствуют дискомфорт при глотании, может быть увеличено по сравнению со случаем одновременного приема отдельных таблеток, содержащих каждый активный ингредиент в качестве единственного ингредиента.

Комбинированная композиция может дополнительно включать одно или более противодиабетических средств. Например, комбинированная композиция может дополнительно включать метформин или его фармацевтически приемлемую соль. В одном из воплощений комбинированная композиция может представлять собой комбинированный препарат из трех лекарственных средств, включающий ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин.

В другом аспекте предлагается способ получения комбинированной композиции.

В одном из воплощений способ получения может включать:

приготовление части смеси, включающей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

гранулирование указанной части смеси; и

дальнейшее добавление смазывающего вещества к гранулированному веществу и смешивание их друг с другом.

В другом воплощении способ получения может включать:

приготовление первой части смеси, включающей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

приготовление второй части смеси, включающей дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

раздельное гранулирование первой части смеси и/или второй части смеси; и

смешивание полученного гранулированного вещества с негранулированной частью смеси и дополнительным смазывающим веществом.

В одном из воплощений гранулирование может быть выполнено посредством способа сухого гранулирования. Способ сухого гранулирования может включать формирование уплотненных хлопьев с использованием роликового пресса.

В одном из воплощений способ получения может дополнительно включать таблетирование смеси, смешанной с дополнительным смазывающим веществом.

Один или несколько воплощений настоящего изобретения будут теперь подробно описаны со ссылкой на следующие Примеры. Однако эти Примеры приведены только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема одного или нескольких воплощений настоящего изобретения.

Способы тестирования

В следующих Тестируемых Примерах условия анализа сопутствующих примесей, анализа растворения и анализа содержания выполняли следующим образом.

1. Условия анализа сопутствующих примесей [анализ ВЭЖХ]

Детектор	УФ-абсорбционный фотометр (измерение длины волны: 220 нм)			
Колонка	С18 ВЭЖХ (15 см x 4,6 мм, 2,7 мкм) или эквивалентная ей колонка			
Температура колонки	30°C			
Скорость потока	Время(мин)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Скорость потока
	0	80	20	0,8 мл/мин
	5	80	20	0,8 мл/мин
	60	40	60	0,8 мл/мин
	65	80	20	0,8 мл/мин
	80	80	20	0,8 мл/мин

Подвижная фаза	Подвижная фаза А: рН 3,0 буфер Подвижная фаза В: ацетонитрил
Разбавитель	Подвижная фаза А: подвижная фаза В = 60:40 (об./об.)
Время анализа	80 мин
Объем вводимой пробы	Тестируемый раствор и стандартный раствор 10 мкл
Приготовление тестируемого раствора	Приблизительно 20 таблеток этого лекарственного соединения точно взвешивали, помещали в мерную колбу 500 мл и в достаточной степени растворяли с помощью магнитной мешалки вместе с приблизительно 600 мл воды в течение 60 минут и заполняли разбавителем до отмеченной линии после удаления якоря магнитной мешалки. Этот раствор фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм и использовали в качестве тестируемого раствора.

2. Условия анализа на растворение [ВЭЖХ анализ]

Детектор	УФ-абсорбционный фотометр (анализ измерения: 205 нм)
Колонка	С18 ВЭЖХ (15 см x 4,6 мм, 5 мкм) или эквивалентная ей колонка
Температура колонки	25°C
Скорость потока	1,0 мл/мин
Подвижная фаза	рН 7,2 буфер:ацетонитрил = 3:2 (об./об.)
Разбавитель	Такой же, как подвижная фаза
Время анализа	30 мин
Объем вводимой пробы	Тестируемый раствор и стандартный раствор 20 мкл
Приготовление тестируемого раствора	10 мл раствора для растворения отбирали во время отбора проб для анализа после начала растворения и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм для использования фильтрата в качестве тестируемого раствора.
Аппарат для растворения	Способ тестирования на растворение 2 (способ с мешалкой) из общих способов тестирования в Корейской Фармакопее
Раствор для тестирования растворения	900 мл раствора рН 1,2 (раствор 1 теста на растворение в Корейской Фармакопее)
Температура в аппарате для растворения	37°C ± 0,5°C
Число оборотов в аппарате для растворения	75 ± 2 об/мин

3. Условия количественного анализа [ВЭЖХ анализ]

Детектор	УФ-абсорбционный фотометр (измерение длины волны: 205 нм)
Колонка	С18 ВЭЖХ (15 см x 4,6 мм, 5 мкм) или эквивалентная ей колонка
Температура колонки	25°C

Скорость потока	1,0 мл/мин
Подвижная фаза	pH 7,2 буфер:ацетонитрил = 3:2 (об./об.)
Разбавитель	Такой же, как подвижная фаза
Время анализа	30 мин
Объем вводимой пробы	Тестируемый раствор и стандартный раствор 20 мкл
Приготовление тестируемого раствора	Таблетки 5Т помещали в мерную колбу объемом 500 мл, заполняли приблизительно 300 мл разбавителя и подвергали обработке ультразвуком для извлечения в течение приблизительно 1 часа. Эту мерную колбу охлаждали при комнатной температуре и заполняли раствором разбавителя до отмеченной линии. 4 мл раствора из мерной колбы помещали в мерную колбу объемом 50 мл и затем заполняли разбавителем до отмеченной линии. Этот раствор фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм для использования фильтрата в качестве тестируемого раствора.

Тестовый Пример 1: Тест на сопутствующие примеси со смазывающими веществами

Тестировали стабильность комбинированной композиции при использовании в качестве смазочного материала типично используемого стеарата магния. С рецептурами в соответствии с Таблицей 1 таблетки готовили в соответствии со следующим способом [Способом получения образца]. Затем измеряли сопутствующие примеси для каждого образца (Таблицы 1-3), сравнивали внешний вид прессованных хлопьев и таблеток в зависимости от присутствия или отсутствия стеарата магния (ФИГ. 1). ФИГ. 1 иллюстрирует изображения прессованных хлопьев и таблеток в зависимости от присутствия или отсутствия стеарата магния.

Способ получения образца

- 1) Взвешивание: каждый ингредиент взвешивали в количестве 1000Т.
- 2) Просеивание: все эксципиенты, за исключением смазывающего вещества, добавляемого при конечном смешивании, просеивали через сито 30 меш.
- 3) Смешивание: порошок, прошедший через сито, перемешивали бункерным смесителем при 17 об/мин в течение 30 мин.

4) Прессование: прессованные хлопья формировали с использованием роликового пресса при частоте вращения вала 3,0 об/мин и частоте вращения шнека 35,0 об/мин винта при гидравлическом давлении 2,5 МПа.

5) Сортировка по размеру: хлопья, приготовленные на этапе (4), сортировали по размеру с 20 меш, используя осциллятор.

6) Конечное перемешивание: добавляли полученный продукт, приготовленный на этапе (5), и оставшееся смазывающее вещество для конечного перемешивания и перемешивали с помощью бункерного смесителя при 17 об/мин в течение 5 мин.

7) Таблетирование: таблетирование выполняли с твердостью таблеток 10-12 кп (100-120 Н) с использованием AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) с круглым пуансоном диаметром 8,0 мм.

Таблица 1

Процесс	Экципиент	Рецептура 1 (Один ингредиент ситаглиптина)	Рецептура 2 (Один ингредиент дапаглифлозина)	Рецептура 3 (Комбинированный ингредиент ситаглиптина и дапаглифлозина)	Рецептура 4 (Комбинированный ингредиент + стеарат магния исключен)
Взвешивание ↓ Просеивание и смешивание ↓	Гидрат фосфата ситаглиптина	128,5	-	128,5	
	Дапаглифлозина L-пролин	-	15,6	15,6	
Прессование ↓ Сортировка по размеру	Микрокристаллическая целлюлоза (МСС)	153,2	266,1	137,6	145,6
	D-маннит	102,0			
	Кроскармеллоза натрия	8,3			
Конечное перемешивание	Стеарат магния	4,0			0,0
	Стеарат магния	4,0			0,0
Всего (мг)		400,0			400,0

Таблица 2 Результаты по сопутствующим примесям в условиях ускоренных испытаний

Результаты по общим сопутствующим примесям ситаглиптина (%) [Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 0,2% или меньше]

	Рецептура 1 (Один ингредиент ситаглиптина)	Рецептура 2 (Один ингредиент дапаглифлозина)	Рецептура 3 (Комбинированный ингредиент ситаглиптина и дапаглифлозина)	Рецептура 4 (Комбинированный ингредиент + стеарат магния исключен)
Изначально	0,01	-	0,01	0,01

Ускоренные условия 1 мес.	0,03	-	0,09	0,04
Ускоренные условия 3 мес.	0,08	-	0,25	0,09

Таблица 3. Результаты по сопутствующим примесям в условиях ускоренных испытаний

Результаты по общим сопутствующим примесям дапаглифлозина (%)
Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 2,0% или меньше

	Рецептура 1 (Один ингредиент ситаглиптина)	Рецептура 2 (Один ингредиент дапаглифлозина)	Рецептура 3 (Комбинированный ингредиент ситаглиптина и дапаглифлозина)	Рецептура 4 (Комбинированный ингредиент + стеарат магния исключенный)
Изначально		0,03	0,05	0,04
Ускоренные условия 1 мес.		0,20	0,78	0,22
Ускоренные условия 3 мес.		0,58	2,21	0,63

Согласно приведенным выше экспериментальным результатам, когда стеарат магния использовали в качестве смазывающего вещества в смешанных гранулах, включающих вместе ситаглиптин и дапаглифлозин, в ускоренных условиях хранения значительно увеличивалось количество сопутствующих примесей. Кроме того, при исключении стеарата магния имело место снижение продуктивности из-за проблемы прилипания к пуансону и производственному оборудованию во время гранулирования и таблетирования продукта. Таким образом, было подтверждено, что, хотя смазывающее вещество необходимо для повышения продуктивности и свойств таблетирования, стеарат магния снижает стабильность активных ингредиентов и не является подходящим.

Тестовый Пример 2: Тест на сопутствующие примеси с эксципиентами

Пример получения 1

Для оценки стабильности при совместном присутствии двух активных ингредиентов ситаглиптина и дапаглифлозина, посредством прессования были приготовлены таблетки, содержащие 128,5 мг гидрата фосфата ситаглиптина (100 мг ситаглиптина) и 15,6 мг дапаглифлозина L-пролина (10 мг дапаглифлозина). Используя устройство для таблетирования AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan), формировали хлопья и для подтверждения стабильности измеряли количества

сопутствующих примесей, образующихся в ускоренных условиях (40°C/75% относительной влажности) в течение 1 месяца/2 месяцев.

Пример получения 2

Для выяснения совместимости активного ингредиента ситаглиптина с эксципиентами, ситаглиптин смешивали с различными типами эксципиентов. Активный ингредиент ситаглиптин и каждый эксципиент просеивали через сито 20 меш и затем смешивали с помощью трубчатого смесителя в течение 30 минут. Затем в полученную смесь добавляли другой активный ингредиент, дапаглифлозин, перемешивали и прессовали для формирования таблеток. Используя устройство для таблетирования AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Япония), формировали хлопья и измеряли количества сопутствующих примесей, образующихся в ускоренных условиях (40°C/75% относительная влажность) в течение 1 месяца/2 месяцев для подтверждения стабильности.

Пример получения 3

Чтобы выяснить совместимость активного ингредиента дапаглифлозина с эксципиентами, дапаглифлозин смешивали с каждым различным типом эксципиента. Активный ингредиент дапаглифлозин и каждый эксципиент просеивали через сито 20 меш и затем перемешивали трубчатым смесителем в течение 30 минут. Затем к полученной смеси добавляли другой активный ингредиент, ситаглиптин, перемешивали и прессовали для формирования таблеток. Используя устройство для таблетирования AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Япония), формировали хлопья и измеряли количество образующихся сопутствующих примесей в условиях ускоренных испытаний (40°C/75% относительная влажность) в течение 1 месяца/2 месяцев для подтверждения стабильности.

Стандартный уровень общего содержания сопутствующих примесей.

В соответствии со стандартами разрешенных сопутствующих примесей в Корею, применяемые в настоящее время стандартные уровни общего содержания сопутствующих примесей составляют 0,2% или менее от общего количества сопутствующих примесей для ситаглиптина и менее 2,0% от общего количества сопутствующих примесей для дапаглифлозина.

Таблица 4. Общее содержание сопутствующих примесей ситаглиптина (%)

Ингредиент	API+API	Совместимость с соединениями для ситаглиптина API + эксципиент (мг)
------------	---------	--

Гидрат фосфата ситаглиптина	128,5 мг	128,5 мг (100 мг ситаглиптина)								
Дапаглифлозина L-пролин	15,6 мг	15,6 мг (10 мг дапаглифлозина)								
	-	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	50 мг	50 мг
Экципиент	Дапагли-флозин	МСС	DCP ангидрид	лактозы гидрат	маннит	DCP гидрат	прежелати низированный крахмал	L-НПС	Кросп овидон	с.СМС Na
Изначально	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
Ускоренные испытания 1 мес.	0,02	0,02	0,02	0,14	0,03	0,17	0,05	0,02	0,04	0,02
Ускоренные испытания 2 мес.	0,03	0,03	0,03	0,28	0,04	0,31	0,07	0,06	0,05	0,03

Результаты теста на сопутствующие примеси, выполненного с использованием таблеток, приготовленных в Примере получения 1 и Примере получения 2, показаны в Таблице 4. Как показано в Таблице 4 для ситаглиптина, когда в качестве эксципиента включали гидрат лактозы или гидрат дикальция фосфата (DCP), общее содержание сопутствующих примесей превышало 0,2% для каждого случая, что не соответствовало стандартному уровню.

Конкретно, когда ситаглиптин и гидрат лактозы смешивали, то после двух месяцев ускоренного испытания наблюдали внешние признаки, имело место появление потемнения из-за реакции Майяра, в результате которой при высокой температуре образуется коричневое вещество, что подтверждает, что этот состав не подходит для рецептуры (ФИГ. 2). На ФИГ. 2 показаны изображения таблетки, полученной смешиванием и таблетированием ситаглиптина и лактозы, и таблетки, полученной смешиванием и таблетированием ситаглиптина и эксципиента, отличного от лактозы.

Таблица 5. Общее содержание сопутствующих примесей дапаглифлозина (%)

Ингредиент	API+API	Совместимость соединений для дапаглифлозина API + эксципиент (мг)
Дапаглифлозина L-пролин	15,6	15,6 (10 мг дапаглифлозина)
Гидрат фосфата ситаглиптина	128,5 мг	128,5 мг (100 мг ситаглиптина)

Экципиент	-	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	50 мг	50 мг
		МСС	DCP ангидрид	Лактозы гидрат	Маннит	DCP гидрат	Прежелатинизированный крахмал	L-НПС	Крос-повидон	с. СМС Na
Изначально	0,01	0,03	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04
Ускоренные испытания 1 мес.	0,02	0,04	1,79	0,05	0,07	0,98	0,07	0,05	0,05	0,05
Ускоренные испытания 2 мес.	0,03	0,05	3,52	0,06	0,08	1,25	0,09	0,08	0,06	0,06

Результаты теста на сопутствующие примеси, проведенного с использованием таблеток, приготовленных в Примере получения 1 и Примере получения 3, показаны в Таблице 5. Как показано в Таблице 5 для дапаглифлозина, когда в качестве эксципиента включали ангидрид дикальция фосфата (DCP), общее содержание сопутствующих примесей превышало 2,0%, что не соответствовало стандартному уровню. Кроме того, когда гидрат дикальция фосфата (DCP) включали в качестве эксципиента, общее содержание сопутствующих примесей соответствовало стандартному уровню, но было выше по сравнению с другими эксципиентами.

Тестовый Пример 3: Тест на сопутствующие примеси со смазывающими веществами и эксципиентами

На основании результатов сравнения стабильности по отношению к каждому предписанию в Тестовых Примерах 1 и 2 было подтверждено, что необходимо выбирать смазывающие вещества или эксципиенты, подходящие для производства и обеспечивающие стабильность. Соответственно, выполняли тест на стабильность с различными типами смазывающих веществ и эксципиентов. После завершения производства таблеток выполняли тест на стабильность в ускоренных и стрессовых условиях.

С рецептурами согласно Таблице 6 получали таблетки в соответствии со «Способом подготовки образцов» следующим образом.

Способ подготовки образцов

2) Просеивание: все эксципиенты и активные ингредиенты, за исключением смазывающего вещества, добавляемого при конечном перемешивании, просеивали через сито 30 меш.

3) Смешивание: порошок, прошедший через сито, перемешивали бункерным миксером при 17 об/мин в течение 30 мин.

4) Прессование: прессованные хлопья формировали с использованием роликового пресса при частоте вращения вала 3,0 об/мин и частоте вращения шнека 35,0 об/мин при гидравлическом давлении 2,5 МПа.

5) Сортировка по размеру: хлопья, приготовленные на стадии (4), сортировали по размеру с помощью осциллятора 20 меш.

6) Окончательное смешивание: полученный продукт, приготовленный на стадии (5), и оставшееся смазывающее вещество для конечного перемешивания добавляли и перемешивали с помощью бункерного смесителя при 17 об/мин в течение 5 минут.

7) Таблетирование: таблетирование выполняли с твердостью таблеток 12-14 кп, используя AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) с прямоугольным пуансоном шириной 12,8 мм и длиной 7,0 мм.

Таблица 6. Рецепттура с различными эксципиентами/смазывающими веществами [единицы: мг]

Процесс	№	Эксципиент	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2	Сравнительный Пример 3	Сравнительный Пример 4
Особенности рецептуры			Эксципиент	Эксципиент	Эксципиент	Эксципиент	Эксципиент	Эксципиент	Эксципиент	Эксципиент
			MCC	MCC+маннит	MCC+L-НПС	MCC+D CP	MCC+маннит	MCC+маннит	MCC+маннит	MCC+маннит
			Смазывающее в-во	Смазывающее в-во	Смазывающее в-во PRUV®	Смазывающее в-во PRUV®	Смазывающее в-во	Смазывающее в-во	Смазывающее в-во	Смазывающее в-во
			PRUV®	PRUV®			GMS	Mg-стеарат		Стеарат сахарозы

D-маннит

Взвешивание ↓	1	Гидрат фосфата ситаглиптина	128,5						
	2	Дапаглифлозина L-пролин	15,6						
	3	Микрокристаллическая целлюлоза (МСС)	239,6	139,6					
	4	D-mannitol	-	100,0	-	-	100,0		
Просеивание и смешивание ↓	5	L-НПС (гидроксипропил целлюлоза с низкой степенью замещения)	-	-	100,0	-	-	-	-
	6	Безводный дикальция фосфат	-	-	-	100,0	-	-	-
Прессование ↓	7	Кроскармеллоза Na	8,3						
	8	Стеарилфумарат натрия (PRUV®)	14,0			-	-	-	-
Сортировка по размеру	9	Глицерил моностеарат (GMS)	-	-	-	-	14,0	-	-
	10	Стеарат магния	-	-	-	-	-	14,0	-
	11	Стеарат кальция	-	-	-	-	-	-	14,0
	12	Стеарат сахарозы	-	-	-	-	-	-	14,0
	13	Стеарилфумарат натрия (PRUV®)	14,0			-	-	-	-
Конечное перемешивание	14	Глицерил моностеарат	-	-	-	-	14,0	-	-
	15	Стеарат магния	-	-	-	-	-	14,0	-
	16	Стеарат кальция	-	-	-	-	-	-	14,0
	17	Стеарат сахарозы	-	-	-	-	-	-	14,0
Всего (мг)		420,0							

Результаты оценки общего количества сопутствующих примесей ситаглиптина при хранении в ускоренных условиях (40°C и относительная влажность 75%) приведены в Таблице 7.

Таблица 7. Результаты по общим сопутствующим примесям ситаглиптина (%) Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 0,2% или меньше

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2	Сравнительный Пример 3	Сравнительный Пример 4
Изначально	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
Ускоренные испытания 1 мес.	0,02	0,03	0,03	0,04	0,22	0,26	0,22	0,24
Ускоренные испытания 3 мес.	0,05	0,06	0,05	0,09	0,62	0,81	0,73	0,82

Результаты оценки общего количества сопутствующих примесей дапаглифлозина при хранении в ускоренных условиях (40°C и относительная влажность 75%) приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Результаты по общим сопутствующим примесям дапаглифлозина (%)
Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 2,0% или меньше

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2	Сравнительный Пример 3	Сравнительный Пример 4
Начальный	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Ускоренные испытания 1 мес.	0,23	0,22	0,26	0,92	0,42	0,53	0,48	0,58
Ускоренные испытания 3 мес.	0,68	0,73	0,75	2,30	1,62	1,89	1,79	1,97

Результаты оценки общего количества сопутствующих примесей ситаглиптина при хранении в стрессовых условиях (60°C) приведены в Таблице 9.

Таблица 9. Результаты по общим сопутствующим примесям ситаглиптина (%)
Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 0,2% или меньше

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2	Сравнительный Пример 3	Сравнительный Пример 4
Изначально	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
Стресс 1 мес.	0,11	0,12	0,13	0,14	0,28	0,38	0,33	0,35
Стресс 3 мес.	0,14	0,16	0,18	0,18	0,85	1,18	1,02	1,21

Результаты оценки общего количества сопутствующих примесей дапаглифлозина при хранении в стрессовых условиях (60°C) приведены в Таблице 10.

Таблица 10. Результаты по общим сопутствующим примесям дапаглифлозина (%)
Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 2,0% или меньше

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2	Сравнительный Пример 3	Сравнительный Пример 4
Изначально	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Стресс 1 мес.	0,24	0,26	0,33	1,11	0,51	0,60	0,54	0,66
Стресс 3 мес.	0,98	0,99	1,08	2,75	1,97	2,25	2,16	2,42

Согласно результатам Таблиц 7-10, когда в качестве смазывающего вещества использовали стеарилфумарат натрия (PRUV ®) (Примеры 1-3), были соблюдены стандартные уровни сопутствующих примесей, что указывает на то, что стеарилфумарат натрия (PRUV ®) является подходящим смазывающим веществом, который не ухудшает стабильность. В то же время, согласно сравнительным Примерам 1-4, было

подтверждено, что другие смазывающие вещества: глицерилмоноостеарат, стеарат магния, стеарат кальция и стеарат сахарозы, не соответствовали стандартным уровням в ускоренных условиях и стрессовых условиях.

Кроме того, когда микрокристаллическую целлюлозу, D-маннит и/или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения использовали в качестве эксципиентов вместе со стеарилфумаратом натрия (PRUV ®), обеспечивалась стабильность сопутствующих примесей (Примеры 1-3). Однако, когда безводный дикальция фосфат использовали в качестве эксципиента вместе со стеарилфумаратом натрия (PRUV ®) (пример 4), стандартный уровень сопутствующих примесей дапаглифлозина в ускоренных условиях и стрессовых условиях не был удовлетворительным.

Тестовый Пример 4: Оценка продуктивности в зависимости от количества смазывающего вещества

В тестовом Примере 4 продуктивность в зависимости от количества смазывающего вещества оценивали при использовании стеарилфумарата натрия (PRUV ®) и микрокристаллической целлюлозы, D-маннита и гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, стабильность которых была удостоверена. Кроме того, после завершения подготовки образца была проведена оценка стабильности в ускоренных и стрессовых условиях. Приготовление образца выполняли по тому же методу, что и в Тестовом Примере 3.

Таблица 11. Рецептуры с различными количествами смазывающих веществ [единицы: мг]

Про- цесс	№	Эксципиент	Сравни- тельны й Пример 5	При- мер 5	При- мер 6	Сравни- тельны й Пример 6	Сравни- тельны й Пример 7	При- мер 7	При- мер 8	Срав- ни- тель- ный При- мер 8
Особенности рецептуры			Эксципиент: МСС+маннит PRUV ® количественная рецеп- тура				Эксципиент: МСС+L-НПС PRUV ® количественная ре- цептура			
Взве- шива- ние ↓	1	Ситаглипти на гидро- фосфат	128,5							
	2	Дапагли- флозин L- пролин	15,6							

Про-сеива-ние и сме-шива-ние ↓	3	Микрокрист аллическая целлюлоза (МСС)	159,2	155,0	134,0	121,4	159,2	155,0	134,0	121,4
	4	D-маннит	100,0				-	-	-	-
Прес-сова-ние ↓	5	L-НПС (гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения)	-	-	-	-	100,0			
	6	Кроскар-меллоза Na	8,3							
Сортировка по размеру	7	Стеарилфумарат натрия (PRUV®)	4,2	8,4	25,2	37,8	4,2	8,4	25,2	37,8
	13	Стеарилфумарат натрия (PRUV®)	4,2	4,2	8,4	8,4	4,2	4,2	8,4	8,4
Всего (мг)			420,0							

После таблетирования фотографировали внешний вид таблеток Примера 5 и Сравнительного Примера 5 и измеряли время, необходимое для выгрузки гранул во время таблетирования в каждую таблетку. Результаты показаны на ФИГ. 3. “Время, необходимое для выгрузки гранул во время таблетирования”, указанное выше, относится к времени, которое требуется во время таблетирования для того, чтобы все гранулы, заполненные в питатель, были спрессованы в таблетки, и чтобы все гранулы внутри питателя были израсходованы. Этот тест проводили при использовании гранул в количестве 420 г, заполненных в питатель.

Тестовый Пример 5: Оценка стабильности в зависимости от количества смазывающего вещества

Для образцов, приготовленных в соответствии с Таблицей 11, оценивали общее количество сопутствующих примесей ситаглиптина в таблетках в зависимости от количества смазывающего вещества при хранении в ускоренных условиях (40°C и 75% относительная влажность). Результаты приведены в Таблице 12.

Таблица 12. Оценка сопутствующих примесей в ускоренных испытаниях в зависимости от количества стеарилфумарата натрия (PRUV®)

Общее количество сопутствующих примесей ситаглиптина (%) [Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 0,2% или меньше]

Ситаглиптин	Сравнительный Пример 5	Пример 5	Пример 6	Сравнительный Пример 6	Сравнительный Пример 7	Пример 7	Пример 8	Сравнительный Пример 8
Изначально	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01
Ускоренные испытания 1 мес.	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02
Ускоренные испытания 3 мес.	0,04	0,05	0,05	0,07	0,04	0,04	0,05	0,06

Результаты оценки общего количества сопутствующих примесей дапаглифлозина в таблетках в зависимости от количества смазывающего вещества при хранении в ускоренных условиях (40°C и 75% относительная влажность) приведены в Таблице 13.

Таблица. 13. Оценка сопутствующих примесей в ускоренных условиях в зависимости от количества стеарилфумарата натрия (PRUV®)

Общее количество сопутствующих примесей дапаглифлозина (%) [Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 2,0% или меньше]

Дапаглифлозин	Сравнительный Пример 5	Пример 5	Пример 6	Сравнительный Пример 6	Сравнительный Пример 7	Пример 7	Пример 8	Сравнительный Пример 8
Изначально	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,03	0,05	0,05
Ускоренные испытания 1 мес.	0,21	0,24	0,25	0,37	0,23	0,22	0,28	0,35
Ускоренные испытания 3 мес.	0,41	0,58	0,75	0,88	0,45	0,55	0,80	0,82

Результаты оценки общего количества сопутствующих примесей ситаглиптина в таблетках в зависимости от количества смазывающего вещества при хранении в стрессовых условиях (60°C) приведены в таблице 14.

Таблица 14. Оценка сопутствующих примесей в стрессовых условиях в зависимости от количества стеарилфумарата натрия (PRUV®)

Общее количество сопутствующих примесей ситаглиптина (%) [Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 0,2% или меньше]

Ситаглиптин	Сравнительный Пример 5	Пример 5	Пример 6	Сравнительный Пример 6	Сравнительный Пример 7	Пример 7	Пример 8	Сравнительный Пример 8
Изначально	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02
Стресс 1 мес.	0,04	0,07	0,06	0,09	0,03	0,06	0,07	0,08
Стресс 3 мес.	0,08	0,09	0,08	0,17	0,06	0,07	0,09	0,16

Результаты оценки общего количества сопутствующих примесей дапаглифлозина в таблетках в зависимости от количества смазывающего вещества при хранении в стрессовых условиях (60°C) приведены в Таблице 15.

Таблица 15. Оценка сопутствующих примесей в стрессовых условиях в зависимости от количества стеарилфумарата натрия (PRUV®)

Общее количество сопутствующих примесей дапаглифлозина (%) [Стандартный уровень общего количества сопутствующих примесей: 2,0% или меньше]

Дапаглифлозин	Сравнительный Пример 5	Пример 5	Пример 6	Сравнительный Пример 6	Сравнительный Пример 7	Пример 7	Пример 8	Сравнительный Пример 8
Изначально	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05
Ускоренные испытания 1 мес.	0,14	0,24	0,28	0,62	0,17	0,23	0,31	0,57
Ускоренные испытания 3 мес.	0,48	0,54	0,78	1,82	0,53	0,61	0,82	1,77

Тестовый Пример 6: Оценка скорости растворения в зависимости от количества смазывающего вещества

Для образцов, приготовленных в соответствии с Таблицей 11, выполняли оценку скорости растворения и результаты показаны на ФИГ. 4 и 5.

Фиг. 4 представляет собой график, показывающий результаты теста на растворение ситаглиптина в Примерах 5-8 и Сравнительных Примерах 6 и 8.

Фиг. 5 представляет собой график, показывающий результаты теста на растворение дапаглифлозина в Примерах 5-8 и Сравнительных Примерах 6 и 8.

Кроме того, оценивали количества активных ингредиентов Примеров 5-8 и Сравнительных Примеров 6 и 8. Результаты приведены в Таблицах 16 и 17.

Таблица 16. Результаты по содержанию ситаглиптина

Содержание (n=3)	Пример 5	Пример 6	Сравнительный Пример 6	Пример 7	Пример 8	Сравнительный Пример 8
Содержание ± стандартное отклонение	99,8 ± 0,4	101,2 ± 1,2	100,7 ± 0,7	99,6 ± 1,0	99,5 ± 1,8	101,7 ± 1,5

Таблица 17. Результаты по содержанию дапаглифлозина

Содержание (n=3)	Пример 5	Пример 6	Сравнительный Пример 6	Пример 7	Пример 8	Сравнительный Пример 8
Содержание ± стандартное отклонение	99,9 ± 0,6	100,5 ± 0,8	100,2 ± 1,3	100,4 ± 1,4	101,4 ± 0,7	100,5 ± 1,5

Согласно результатам тестов Тестового Примера 4, когда содержание стеарилфумарата натрия не достигало 3% от общей массы таблетки (Сравнительные Примеры 5 и 7), количество смазывающего вещества было недостаточным, что приводило к дефектам таблетирования. Кроме того, было подтверждено, что продуктивность снижалась, так как во время процесса таблетирования время, необходимое для выгрузки гранул во время таблетирования, было замедлено. Однако, когда содержание стеарилфумарата натрия составляло 3% или более от общей массы таблетки (Примеры 5-8 и Сравнительные Примеры 6 и 8), таблетирование в таблетки было возможно без дефектов таблетирования. Исходя из ФИГ. 3 для Примера 5, в котором содержание стеарилфумарата натрия составляло 3% или более от общей массы таблетки, было возможно формировать таблетки гладкими, без дефектов таблетирования, со значительно меньшим временем, необходимым для выгрузки порошка смеси, по сравнению со Сравнительным Примером 5, в котором содержание стеарилфумарата натрия составляло менее 3% от общей массы таблетки.

Согласно результатам тестов Тестового Примера 5, в Сравнительных Примерах 5-8 и Примерах 5-8 стабильность сопутствующих примесей, которые соответствовали стандартному уровню, была обеспечена в условиях ускорения и стресса. Однако Сравнительный Пример 6 и Сравнительный Пример 8, имеющие относительно высокое соотношение смазывающего вещества, показали тенденцию к увеличению

сопутствующих примесей как ситаглиптина, так и дапаглифлозина в условиях стресса до стандартных уровней.

Согласно результатам испытаний Тестового Примера 6, было подтверждено, что, когда стеарилфумарат натрия присутствовал в количестве более чем 8% от общей массы таблетки, скорость растворения активных ингредиентов снижалась. Конкретно, при сравнении схем растворения Сравнительные Примеры 6 и 8 показывали снижение скорости растворения по сравнению с Примерами 6 и 8 (см. фиг. 4 и 5). Кроме того, в соответствии с результатом оценки содержания в Тестовом Примере 6 было подтверждено, что не было никакого снижения содержания активных ингредиентов в каждой таблетке (см. Таблицы 16 и 17). В общем, было определено, что скорость растворения снижалась из-за чрезмерной смазки гранул.

Тестовый Пример 7: Тест на однородность композиции

Содержание на таблетку в примерах 9 и 10 такое же, как в Таблице 18. Способы получения были следующими.

Таблица. 18

	Пример 9	Пример 10
1. Гидрат фосфата ситаглиптина	128,5 мг	128,5 мг
2. Дапаглифлозина L-пролин	15,6 мг	15,6 мг
3. Микрокристаллическая целлюлоза (Av PH102)	117,6 мг	117,6 мг
4. D-маннит	102,0 мг	102,0 мг
5. Кроскармеллоза натрия	8,3 мг	8,3 мг
6. Стеарилфумарат натрия	20,0 мг	20,0 мг
7. Стеарилфумарат натрия	8,0 мг	8,0 мг
Всего	400 мг	

Приготовление Примера 9

(1) Каждый ингредиент взвешивали в количестве 1000 т. (2) Все ингредиенты, за исключением 28,0 мг стеарилфумарата натрия (PRUV), просеивали через сито 30 меш. (3) Порошок, прошедший через сито, перемешивали с помощью бункерного миксера при 17 об/мин в течение 30 мин. (4) Стеарилфумарат натрия (PRUV) и полученный продукт, приготовленный на стадии (3), смешивали с помощью бункерного миксера при 17 об/мин в течение 5 мин. (5) Таблетирование проводили с твердостью таблеток 12-14 кп с использованием AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) с прямоугольным пуансоном, имеющим ширину 12,8 мм и длину 7,0 мм.

Приготовление Примера 10

(1) Каждый ингредиент взвешивали в количестве 1000 т. (2) Все ингредиенты, за исключением 8,0 мг стеарилфумарата натрия (PRUV), просеивали через сито 30 меш. (3) Порошок, прошедший через сито, перемешивали бункерным миксером при 17 об/мин в течение 30 мин. (4) Прессованные хлопья формовали с использованием роликового пресса при частоте вращения валка 3,0 об/мин и частоте вращения шнека 35,0 об/мин при гидравлическом давлении 2,5 МПа. (5) Хлопья, приготовленные на стадии (4), просеивали с помощью осциллятора 20 меш. (6) Оставшиеся 8,0 мг стеарилфумарата натрия (PRUV) и полученный продукт, приготовленный на стадии (5), смешивали с помощью бункерного миксера при 17 об/мин в течение 5 мин. (7) Таблетирование проводили с твердостью таблеток 12-14 кп с использованием AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) с прямоугольным пуансоном, имеющим ширину 12,8 мм и длину 7,0 мм.

Для дальнейшего сравнения внешнего вида процесс нанесения покрытия выполняли при температуре продукта 40°C с использованием агента для нанесения пленочного покрытия на основе ПВА с названием продукта Opadry в количестве, эквивалентном приблизительно 3% от общей массы таблетки (Пример 13).

Приготовление Примера 11 и Примера 12

Содержание на таблетку в Примерах 11 и 12 такое же, как в таблице 19. Способы получения были следующими.

Таблица 19

	Пример 11	Пример 12
1. Гидрат фосфата ситаглиптина	128,5 мг	128,5 мг
2. Дапаглифлозина L-пролин	15,6 мг	15,6 мг
3. Микрокристаллическая целлюлоза (Av PH102)	60,8 мг	60,8 мг
4. Микрокристаллическая целлюлоза (Av PH102)	56,8 мг	56,8 мг
5. D-маннит	102,0 мг	102,0 мг
6. Кроскармеллоза натрия	4,0 мг	4,0 мг
7. Кроскармеллоза натрия	4,3 мг	4,3 мг
8. Стеарилфумарат натрия	20,0 мг	20,0 мг
9. Стеарилфумарат натрия	8,0 мг	8,0 мг
Всего	400 мг	

Приготовление Примера 11

(1) Каждый ингредиент взвешивали в количестве 1000 т. (2) 128,5 мг гидрата фосфата ситаглиптина, 60,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 102,0 мг D-маннита,

4,0 мг кроскармеллозы натрия и 20,0 мг стеарилфумарата натрия просеивали через сито 30 меш. (3) Порошок, прошедший через сито, перемешивали бункерным миксером при 17 об/мин течение 30 мин. (4) Прессованные хлопья формовали с использованием роликового пресса при частоте вращения вала 3,0 об/мин и частоте вращения шнека 35,0 об/мин при гидравлическом давлении 2,5 МПа. (5) Хлопья, приготовленные на стадии (4), сортировали по размеру с помощью осциллятора 20 меш. (6) Оставшиеся 15,6 мг дапаглифлозина L-пролина, 56,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 4,3 мг кроскармеллозы натрия, 8,0 мг стеарилфумарата натрия и полученный продукт, приготовленный на стадии (5), смешивали с помощью бункерного миксера при 17 об/мин в течение 5 мин. (7) Таблетирование проводили с твердостью таблеток 12-14 кп использованием AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) с прямоугольным пуансоном, имеющим ширину 12,8 мм и длину 7,0 мм.

Приготовление Примера 12

(1) Каждый ингредиент взвешивали в количестве 1000 т. (2) 15,6 мг дапаглифлозина L-пролина, 60,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 102,0 мг D-маннита, 4,0 мг кроскармеллозы натрия и 20,0 мг стеарилфумарата натрия просеивали через сито 30 меш. (3) Порошок, прошедший через сито, перемешивали бункерным миксером при 17 об/мин в течение 30 мин. (4) Прессованные хлопья формовали с использованием роликового пресса при частоте вращения вала 3,0 об/мин и частоте вращения шнека 35,0 об/мин при гидравлическом давлении 2,5 МПа. (5) Хлопья, приготовленные на этапе (4), сортировали по размеру с помощью осциллятора 20 меш. (6) 128,5 мг гидрата фосфата ситаглиптина, 56,8 мг микрокристаллической целлюлозы, 4,3 мг кроскармеллозы натрия, 8,0 мг стеарилфумарата натрия, которые были исключены на стадии (2), и полученный продукт, приготовленный на стадии (5), смешивали с помощью бункерного миксера при 17 об/мин в течение 5 мин. (7) Таблетирование выполняли с твердостью таблеток 12-14 кп использованием AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) с прямоугольным пуансоном шириной 12,8 мм и длиной 7,0 мм.

ФИГ. 6 представляет собой технологическую схему, иллюстрирующую процесс получения комбинированных таблеток из Примеров 9-12. Цифры, показанные на ФИГ. 6, представляют номера ингредиентов, указанных в Таблице 18 (Примеры 9 и 10) и Таблице 19 (Примеры 11 и 12). Таблетки из Примера 9 были приготовлены в соответствии со способом прямого прессования и комбинированные композиции из Примеров 10-12 получали посредством вальцового прессования.

Тест на однородность содержимого.

Приготовление образца

Из таблеток, приготовленных в каждом из примеров 9-12, отбирали и измельчали 20 таблеток, и отбирали количество, эквивалентное 10 таблеткам, и помещали в мерную колбу 500 мл. Туда добавляли 300 мл и перемешивали магнитной мешалкой в течение 60 минут до полного растворения и затем магнитную мешалку удаляли с последующим заполнением разбавителем до отмеченной линии. Отбирали 4 мл этого раствора и помещали в мерную колбу 50 мл, доводили разбавителем до отмеченной линии и затем фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм для использования в качестве образца раствора. Тестирование выполняли при следующих условиях:

Подвижная фаза

pH 2,0 буфер : ацетонитрил (ACN) = 15 : 5 (об./об.)

Разбавитель

Такой же, как и подвижная фаза

Условия для ВЭЖХ

Колонка: 15 см x 4,6 мм, 5 мкм CN или эквивалентная колонка

Насос: 1,0 мл/мин

Объем вводимой пробы: 20 мкл

УФ-лампа: 205 нм

Время анализа: 30 мин

Результаты тестирования таблеток, приготовленных в примерах 9-12, на однородность композиции приведены в Таблицах ниже. При оценке в соответствии с методом оценки теста на однородность содержания среди тестов на однородность композиции в обычных способах тестирования в 11-м пересмотре Корейской Фармакопеи было признано приемлемым, когда оценочное значение составляло 15% или меньше (n=10).

Таблица 20

Ситаглиптин	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12
Среднее (%)	98,2	101,2	100,4	99,8
Стандартное отклонение	6,2	1,2	2,1	2,3
Оценочное значение	14,9	2,9	5,1	5,5

Таблица 21

Дапаглифлозин	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12
Среднее (%)	97,8	99,2	98,8	101,0
Стандартное отклонение	7,8	2,3	3,3	3,4
Оценочное значение	18,7	5,6	7,8	8,2

Как показано в Таблицах 20 и 21, для таблеток, приготовленных методом прямого прессования в соответствии с Примером 9, можно обнаружить, что однородность содержания таблеток превышает или приближается к стандартным уровням. Это происходит из-за свойств низкой плотности (малый размер частиц и большой объем) ситаглиптина и дапаглифлозина. Это ожидаемо, поскольку, согласно способу приготовления Примера 9, текучесть самих гранул значительно снижается, так что таблетующий диск во время таблетирования загружается неравномерно, и во время смешивания и переноса происходит разделение слоев смешанного порошка.

Для сравнения, было обнаружено, что таблетки из Примера 10, полученные путем смешивания и прессования ситаглиптина и дапаглифлозина роликовым прессом, являются превосходными с точки зрения однородности содержимого. Хорошо перемешанный порошок формовали в комочки под сильным давлением, а затем измельчали до определенного размера, тем самым улучшая рассматриваемые физические свойства, такие как разделение между активными ингредиентами и эксципиентом и разделение слоев между мелкими и крупными частицами, а также улучшая качество продукта.

В Примере 12, в котором часть смеси, содержащая дапаглифлозин и эксципиент, была отдельно уплотнена, потери дапаглифлозина могут быть небольшими, а исходное сырье ситаглиптина имеет более крупные частицы и большее количество, чем дапаглифлозин, и, таким образом, однородность содержания ситаглиптина, по-видимому, превосходит однородность содержания дапаглифлозина. Кроме того, по-видимому, сыпучесть немного улучшается за счет гранулирования части спрессованной смеси дапаглифлозина, и, таким образом, отклонение массы также показало хорошие результаты. Однако общая площадь поверхности композиции, подлежащая смазыванию смазывающими веществами, увеличивалась, и, таким образом, смазывание поверхности конечных таблеток оказалось недостаточным.

Кроме того, в Примере 11, в котором часть смеси, содержащую ситаглиптин и эксципиент, уплотняли отдельно, однородность содержания как ситаглиптина, так и

дапаглифлозина была немного выше, чем в Примере 12, в котором часть смеси, содержащую дапаглифлозин и эксципиент, уплотняли отдельно. По-видимому, это связано с тем, что дапаглифлозин занимает меньшую долю в таблетке по сравнению с ситаглиптином, и происходило только простое смешивание без процесса гранулирования.

Тест на плотность и распределение частиц по размерам

Насыпную плотность и набивную плотность измеряли с использованием гранул, приготовленных в Примерах 11 и 12, и представили в Таблице 22, и профиль меш гранул измеряли и представили в Таблице 7.

Таблица 22

Образец	Пример 11	Пример 12
Плотность (до и после уплотнения)	0,65/0,44 г/мл	0,85/0,65 г/мл
индекс Хаузнера	1,47	1,31

Как показано в Таблице 22, соотношения Хаузнера (насыпной объем/набивной объем) измеряли по значениям насыпной плотности и набивной плотности, измеренным для примеров 11 и 12. В результате было обнаружено, что Пример 12 имеет меньшее значение коэффициента Хаузнера, чем Пример 11, что обеспечивает хорошую текучесть и улучшает свойства таблетирования. Кроме того, как показано на ФИГ. 7, можно видеть, что образец из Примера 12 имеет более равномерное распределение частиц по размерам, чем образец из Примера 11. Можно подтвердить, что по сравнению с Примером 11, Пример 12 имеет больше гранул размером 30–60 меш, таким образом, имея больший размер частиц с меньшим отклонением размера частиц.

Пример испытания 8: Тест на измерение размера таблетки

Приготовление Примера 13

Комбинированную композицию Примера 13 получали с таким же содержанием и последовательностью, как в примере 10. Для сравнения внешнего вида процесс нанесения покрытия проводили при температуре продукта 40°C с использованием агента, с названием Opadry, для нанесения пленочного покрытия на основе PVA в количестве, эквивалентном приблизительно 3% от общей массы таблетки.

Измерение размера таблетки

Измеряли ширину, длину, толщину и массу таблеток, приготовленных в Примере 13, таблеток JANUVIA и таблеток FORXIGA. На ФИГ. 8 показано фотографическое

изображение (а) JANUVIA 100 г (100 г ситаглиптина), (б) FORXIGA 10 мг (12,3 мг гидрата пропандиола дапаглифлозина) и (в) таблетки, приготовленной в Примере 13.

Таблица 23

Образец	JANUVIA (круглая)	FORXIGA (ромбовидная)	Пример 13 (прямоугольная)
Ширина	10 мм	11 мм	13 мм
Длина	10 мм	8 мм	7 мм
Толщина	4,3 мм	4,2 мм	5,0 мм
Масса	412 мг	260 мг	410 мг

Как показано в Таблице 23 и на ФИГ. 8 для Примера 13, при одновременном включении 100 мкг ситаглиптина и 10 мкг дапаглифлозина размер таблеток визуально или численно не был значительно больше, чем у двух других таблеток. Кроме того, для Примера 13 ширина увеличилась приблизительно на 30% по сравнению с круглой таблеткой JANUVIA, но длина уменьшилась приблизительно на 30% и имела аналогичную площадь. Пример 13 имеет наименьшую площадь поперечного сечения среди трех таблеток и сконструирован таким образом, чтобы проходить через поперечное сечение горла при глотании. Благодаря этому можно обнаружить, что размер, вес и площадь поперечного сечения при проглатывании лекарственного средства были значительно улучшены по сравнению с одновременным приемом двух таблеток: таблетки JANUVIA или таблетки FORXIGA.

Специалисты в данной области техники признают, что настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от его сущности или существенных характеристик. Описанные воплощения предназначены только для иллюстративных целей во всех отношениях и не являются ограничительными. Таким образом, объем изобретения указан в прилагаемой формуле изобретения, а не в приведенном выше описании. Все модификации по смыслу и объему, эквивалентные формуле изобретения, включены в объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1.** Комбинированная композиция, содержащая:
ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат; и
дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат,
где указанная комбинированная композиция содержит в качестве смазывающего
вещества стеарилфумарат натрия, стеарат магния или их комбинацию.
- 2.** Комбинированная композиция по п. 1, содержащая стеарилфумарат натрия в
качестве смазывающего вещества.
- 3.** Комбинированная композиция по п. 1, где ситаглиптин или его
фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат содержит гидрат фосфата
ситаглиптина.
- 4.** Комбинированная композиция по п. 1 где дапаглифлозин или его
фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат содержит дапаглифлозина L-пролин.
- 5.** Комбинированная композиция по п. 1, где стеарилфумарат натрия находится в
количестве приблизительно 3-8% масс. по отношению к общей массе комбинированной
композиции.
- 6.** Комбинированная композиция по п. 1, содержащая эксципиент, выбранный из
микrokристаллической целлюлозы (МСС), маннита, прежелатинизированного
крахмала, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС),
кросповидона, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (поперечно-сшитая
СМС Na) и их смесей.
- 7.** Комбинированная композиция по п. 1, находящаяся в форме таблеток, капсул
или гранул.
- 8.** Комбинированная композиция по п. 1, содержащая спрессованные гранулы,
содержащие: ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат;
дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат; и
стеарилфумарат натрия.
- 9.** Комбинированная композиция по п. 1, имеющая форму, в которой ширина и
длина составляют приблизительно 5-15 мм, а толщина составляет приблизительно 3-8
мм.
- 10.** Комбинированная композиция по п. 1, где ситаглиптин или его
фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат находится в количестве

приблизительно 10-40% масс. по отношению к общей массе комбинированной композиции.

11. Комбинированная композиция по п. 1, где дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль либо их гидрат находится в количестве приблизительно 2-10% масс. по отношению к общей массе комбинированной композиции.

12. Комбинированная композиция по п. 1, дополнительно содержащая метформин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат.

13. Способ получения комбинированной композиции по любому из пп. 1-12, включающий:

приготовление части смеси, содержащей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

гранулирование указанной части смеси; и

последующее добавление смазывающего вещества к гранулированному веществу и смешивание их друг с другом.

14. Способ получения комбинированной композиции по любому из пп. 1-12, где способ включает:

приготовление первой части смеси, включающей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

приготовление второй части смеси, включающей дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль либо их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

раздельное гранулирование первой части смеси и/или второй части смеси; и

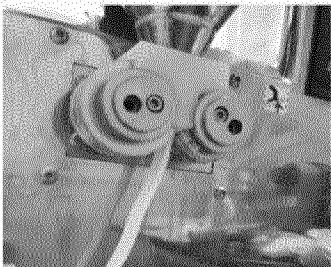
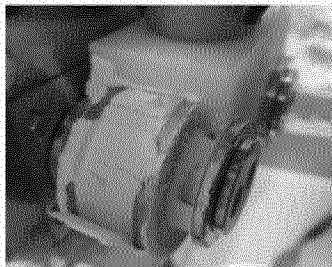
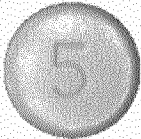
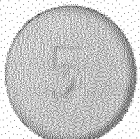
смешивание полученного гранулированного вещества с негранулированной частью смеси и дополнительным смазывающим веществом.

15. Способ по п. 13, где гранулирование включает в себя формирование прессованного продукта с помощью роликового пресса.

16. Способ по п. 13, дополнительно включающий таблетирование смеси, смешанной с дополнительным смазывающим веществом.

ФИГ. 1

Сравнение внешнего вида хлопьев и таблеток в зависимости от наличия стеарата магния


	<p align="center">Рецептура 3 (ситаглиптин и дапаглифлозин комбинированный ингредиент)</p>	<p align="center">Рецептура 4 (Комбинированный ингредиент + стеарат магния исключен)</p>
<p>Сравнение внешнего вида спрессован- ных хлопьев</p>		
<p>Сравнение прилипа- ния таблеток после таблетиро- вания</p>		

ФИГ. 2



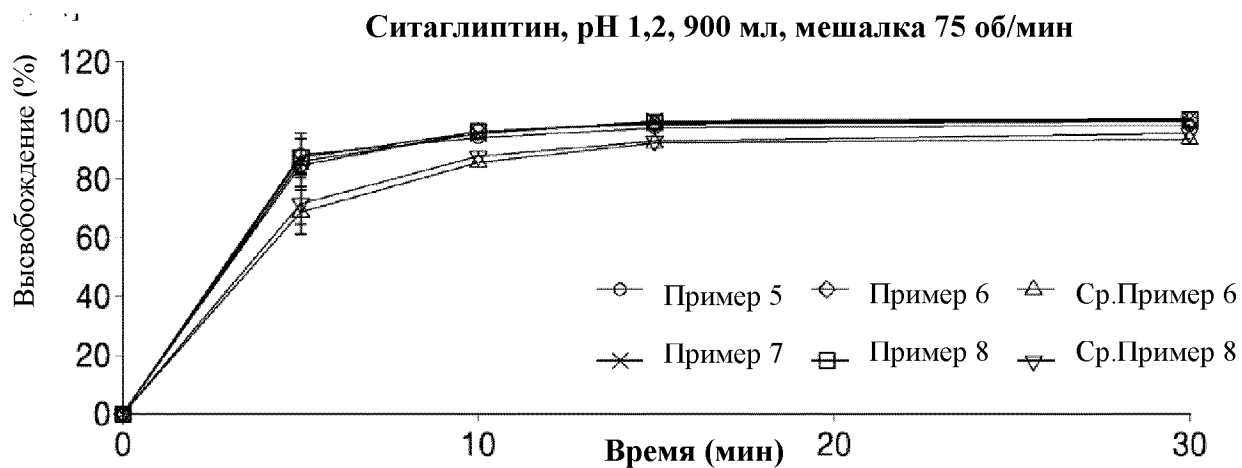
ФИГ. 3

Сравнение продуктивности в зависимости от содержания стеарилфумарата натрия

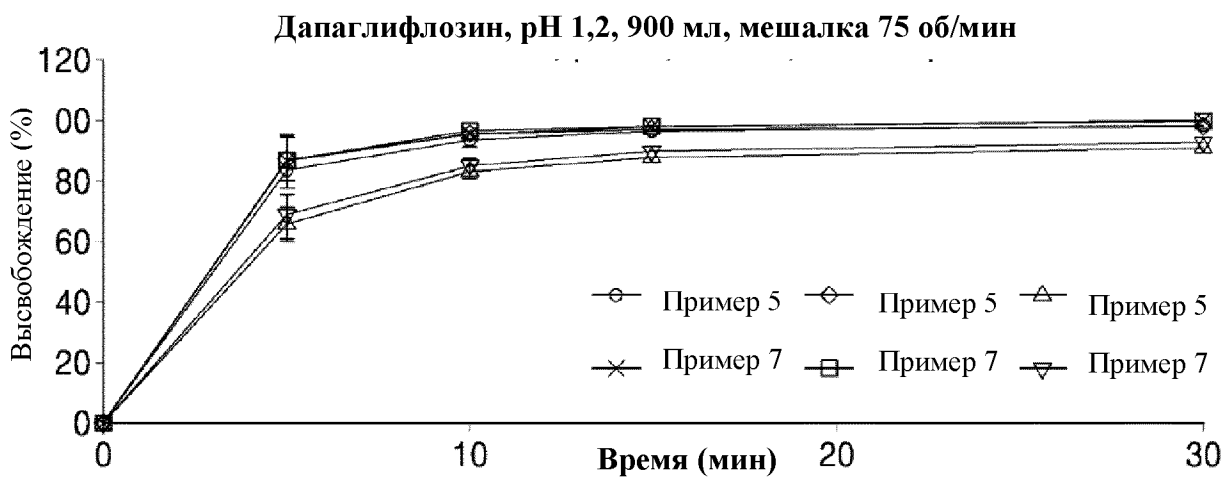
	Сравнительный Пример 5	Пример 5
Сравнение внешнего вида таблеток после таблетирования		
Время, необходимое для выгрузки смешанного порошка (420 г основа)	43 мин	24 мин

Сравнение продуктивности в зависимости от содержания
стеарилфумарата натрия

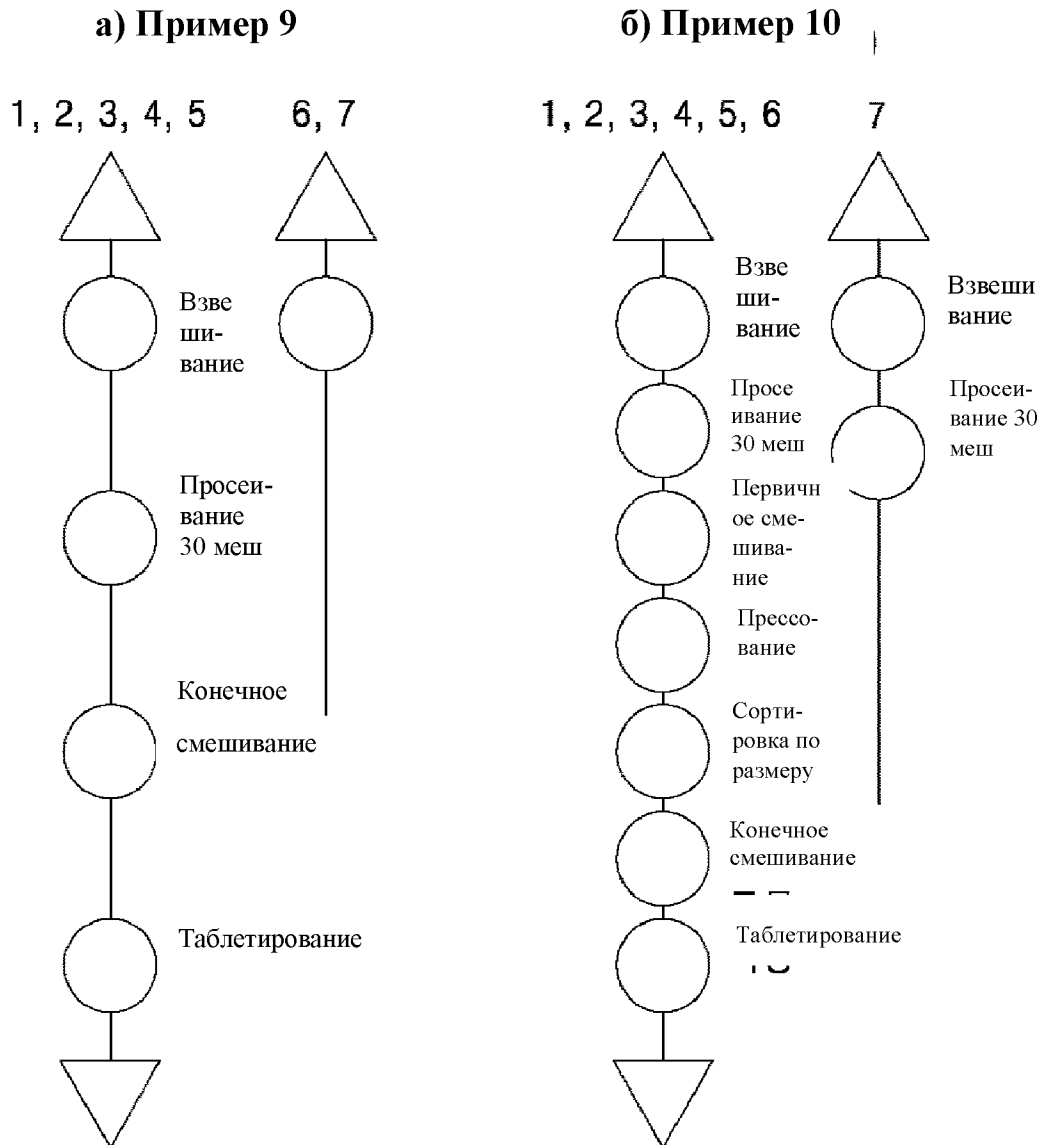
ФИГ. 4



ФИГ. 5

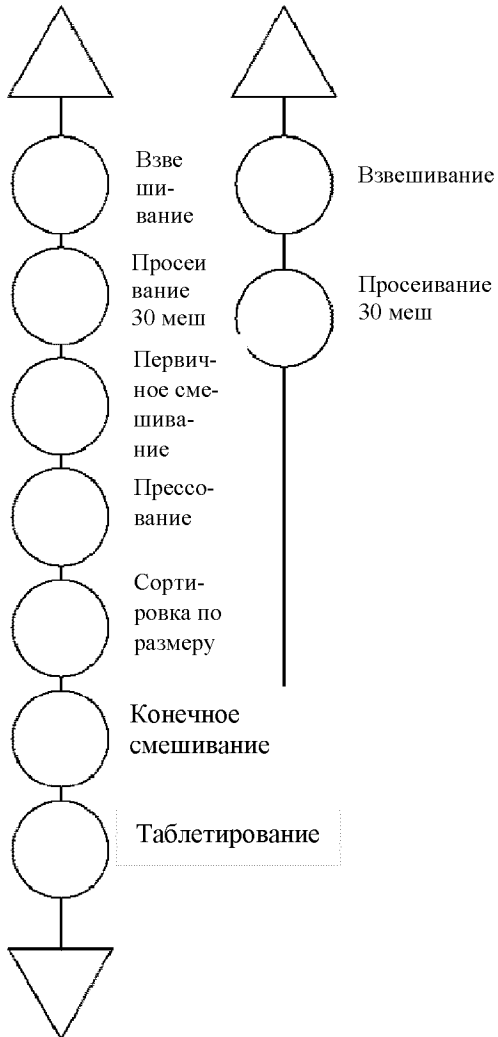


ФИГ. 6

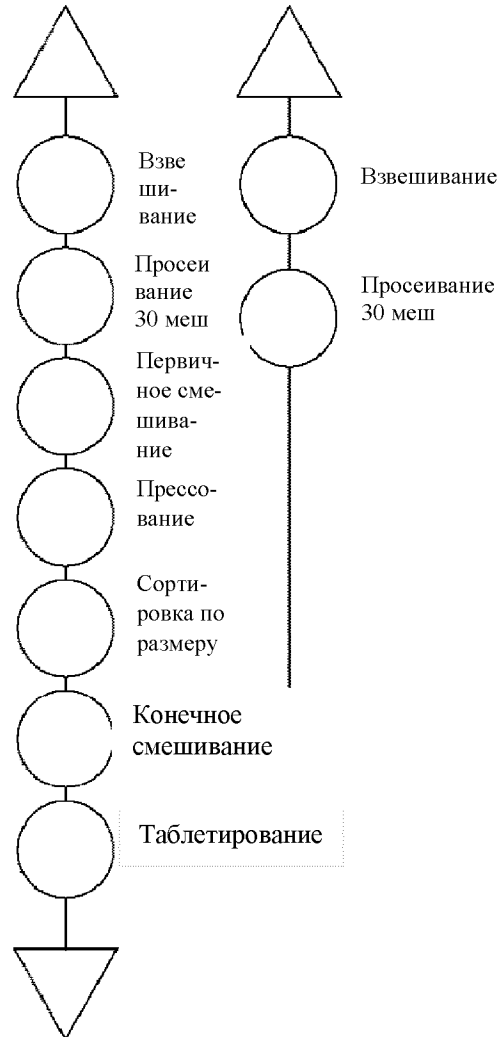


ФИГ. 6 (продолжение)

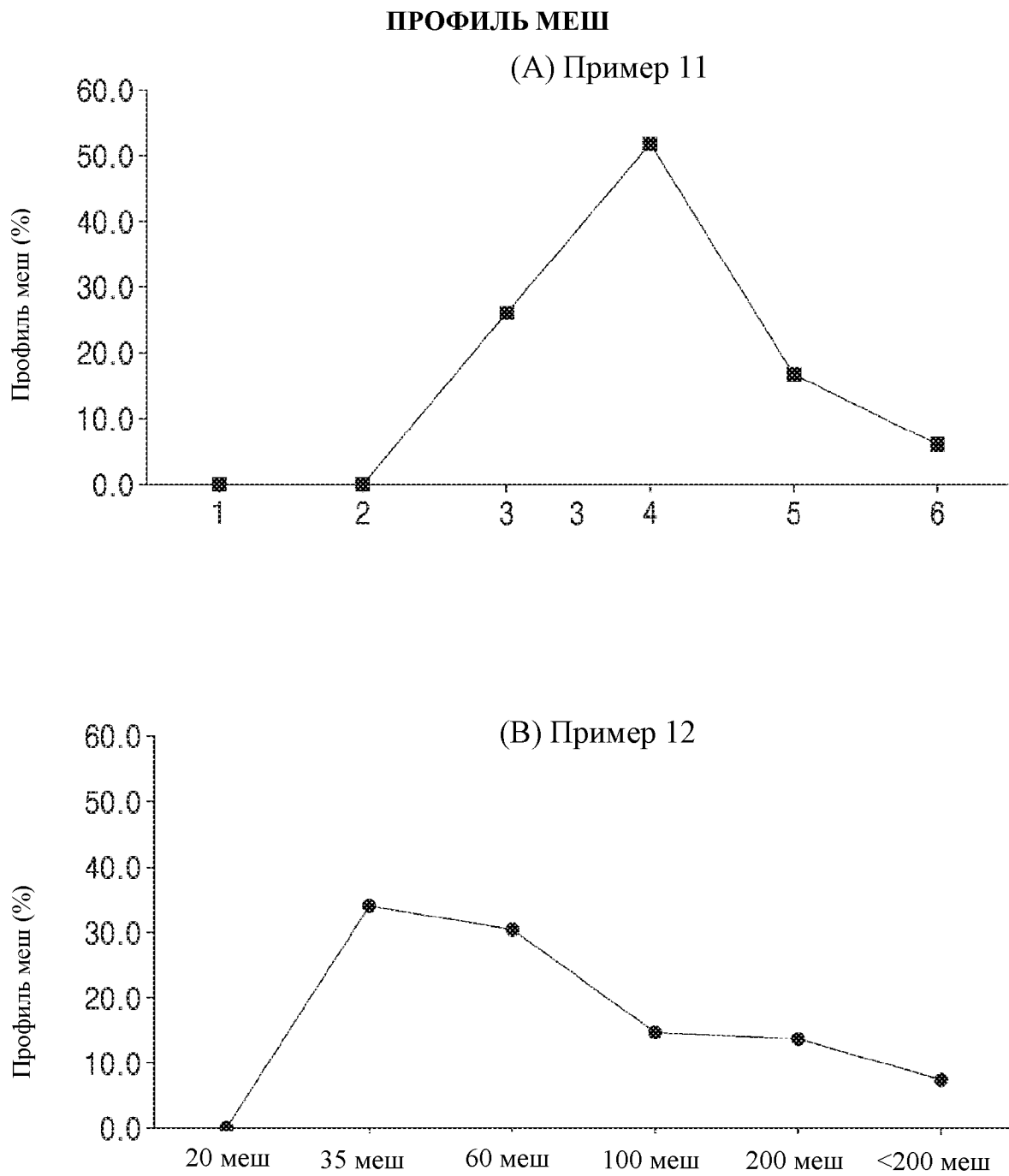
в) Пример 11
1, 3, 5, 6, 8 2, 4, 7, 9



г) Пример 12
2, 3, 5, 6, 8 1, 4, 7, 9



ФИГ. 7



ФИГ. 8

