

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292266** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.15

(51) Int. Cl. *A61K 9/24* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.12

**(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ
СИТАГЛИПТИН, ДАПАГЛИФЛОЗИН И МЕТФОРМИН**

(31) 10-2020-0038568

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.30

Так Джин Ук, Ким Бо Сик, Квон Тэк
Кван, Им Хо Тэк, Ким Ён Иль (KR)

(33) KR

(86) PCT/KR2021/003080

(74) Представитель:

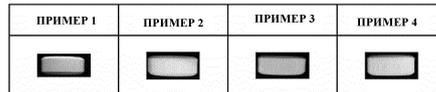
(87) WO 2021/201461 2021.10.07

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)

(71) Заявитель:

ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(57) Согласно одному аспекту предлагается комбинированная таблетка и способ получения комбинированной таблетки, где комбинированная таблетка может включать первый слой, включающий сухие гранулы, которые включают ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат, и второй слой, включающий влажные гранулы, которые включают метформин или его фармацевтически приемлемую соль и коллоидный диоксид кремния.



A1

202292266

202292266

A1

РСТ/КР2021/003080

МПК: А61К 9/24 (2006/01)
А61К 9/20 (2006/01) А61К 31/4985 (2006/01)
А61К 31/7034 (2006/01) А61К 31/155 (2006/01)

**ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ
СИТАГЛИПТИН, ДАПАГЛИФЛОЗИН И МЕТФОРМИН
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к комбинированной таблетке для перорального введения, включающей ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин в качестве активных ингредиентов, и, более конкретно, к комбинированной таблетке для перорального введения, имеющей превосходную стабильность при хранении и высокую продуктивность, и к способу получения такой таблетки.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Как правило, пациенты с сахарным диабетом 2 типа страдают избыточным весом, абдоминальным ожирением и высоким кровяным давлением, и, таким образом, диабет известен как заболевание, которое вызывает вторичные хронические заболевания или метаболические синдромы, такие как гипертония, гиперлипидемия, инфаркт миокарда и инсульт. Согласно медицинским рекомендациям Корейской диабетической ассоциации, для усиления улучшения симптомов активно рекомендуется комбинированная лекарственная терапия. Конкретно, недавно в научных кругах было доказано, что комбинированное применение лекарственных средств-ингибиторов DPP-4 и лекарственных средств-ингибиторов SGLT-2 обладает превосходной эффективностью при лечении диабета и даже в стадии исследования находится также лечение тремя лекарственными средствами с метформином.

Ситаглиптин (название продукта: таблетка Янувия) представляет собой лекарственное средство - ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), химическое название соединения (R)-3-амино-1-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он. Ситаглиптин регулирует сахар в крови посредством ингибирования распада желудочно-кишечных гормонов, называемых инкретинами, что позволяет инкретинам, которые регулируют инсулин и глюкагон, хорошо функционировать в организме. Известно, что когда ситаглиптин вводят пациенту с диабетом 2 типа перорально, уровни HbA1c значительно снижаются, и снижается уровень сахара в крови натощак и секреция сахара в крови после приема пищи.

Дапаглифлозин (название продукта: таблетка Форсига) представляет собой лекарственное средство - ингибитор натрий-глюкозо-связанного транспортера 2 (SGLT-2), химическое название соединения (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил]-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол. Дапаглифлозин избирательно ингибирует SGLT2 в почках и увеличивает выведение глюкозы с мочой, таким образом улучшая чувствительность к инсулину и задерживая начало диабетических осложнений, и, таким образом, делая возможным нормализацию уровня глюкозы в плазме. Дапаглифлозин в настоящее время продается на рынке разработчиком AstraZeneca AB в форме таблеток (таблетка Форсига), содержащих дапаглифлозин пропиленгликоль гидрат в качестве активного ингредиента.

Метформин представляет собой пероральное антигипергликемическое лекарственное средство, используемое главным образом для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в качестве терапевтического агента для лечения диабета на основе бигуанидов. Механизм гликемического контроля метформина функционирует независимо от секреции инсулина, и, например, известно, что метформин активирует транспортеры глюкозы в печени. Метформин индуцирует потерю веса у больных сахарным диабетом и обладает эффектом снижения уровня триглицеридов в крови и липопротеинов низкой плотности и увеличения уровня липопротеинов высокой плотности. Таким образом, метформин можно использовать в качестве основного лекарственного средства для пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом, которые имеют резистентность к инсулину.

Метформин в виде его гидрохлоридной соли имеется в продаже в форме таблеток в виде глюкофага (Bristol-Myers Squibb Company). Имеющиеся в продаже таблетки глюкофага содержат 500 мг, 850 мг или 1000 мг соли метформина гидрохлорида, и их введение выполняют в диапазоне, который не превышает максимально требуемую дозу 2550 мг в день, учитывая как эффективность, так и переносимость. Побочные эффекты, связанные с применением метформина, включают потерю аппетита, вздутие живота, тошноту и диарею, которые появляются у 20-30% пациентов, принимающих метформин. Побочные эффекты являются преходящими и наиболее часто исчезают через 2-3 недели после приема метформина. Если диарея или сильное вздутие живота продолжаются, рекомендуется остановить введение метформина. Редко могут иметь место высыпания на коже и крапивница. Этих побочных эффектов можно частично избежать, снизив минимальную и/или пролонгированную дозу или посредством использования препаратов с замедленным высвобождением, которые позволяют снизить частоту дозирования.

При диабете одно или более противодиабетических лекарственных средств часто вводят в комбинации с целью контроля сахара в крови и уменьшения побочных эффектов. Ситаглиптин и дапаглифлозин обладают важным эффектом снижения сахара в крови без риска низкого уровня сахара в крови. Кроме того, ситаглиптин имеет эффекты защиты бета-клеток поджелудочной железы и увеличения GLP-1, и дапаглифлозин имеет эффекты потери веса и снижения кровяного давления и также был включен с клиническими результатами, где комбинация двух активных ингредиентов обладает синергическим эффектом. Кроме того, сообщалось, что когда введение ситаглиптина отдельно или двойное введение ситаглиптина и метформина неэффективно для контроля гликемии, тройное введение ситаглиптина, метформина и дапаглифлозина в результате добавления дапаглифлозина может быть эффективным для контроля гликемии (Diabetes Care 2014 Mar; 37(3): 740-750).

Кроме того, в случае больных сахарным диабетом, так как диабет прогрессирует, становится трудно контролировать уровень сахара в крови, что приводит к осложнениям. Конкретно, 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 также снижает скорость лечения пациента, увеличивая личные медицинские расходы и ухудшая финансы на страхование. Таким образом, необходимо разработать тройную комбинированную таблетку, содержащую ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин в качестве активных ингредиентов.

Однако разработка такой тройной комбинированной таблетки затруднена из-за некоторых проблем, таких как продуктивность и стабильность таблеток вследствие различий в физических свойствах каждого активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Например, метформин требует влажного гранулирования в связи с такими проблемами, как текучесть при изготовлении таблеток, в то время как ситаглиптин и дапаглифлозин нестабильны в воде. Кроме того, продуктивность дапаглифлозина не является удовлетворительной, в связи с тем, что объем активного ингредиента велик, несмотря на небольшое количество вследствие его низкой плотности, и может иметь место разделение слоев с другими активными ингредиентами и вспомогательными веществами.

Документ известного уровня техники

Непатентный документ]

1. Diabetes Care 2014 Mar; 37(3): 740-750

ОПИСАНИЕ ВОПЛОЩЕНИЙ ТЕХНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

Согласно одному аспекту, предлагается тройная комбинированная таблетка, включающая ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин и обладающая превосходной стабильностью при хранении и превосходной продуктивностью.

Согласно другому аспекту предлагается способ получения комбинированной таблетки.

Другие цели и преимущества настоящей заявки станут более очевидными из следующего подробного описания в сочетании с прилагаемой формулой изобретения. Содержимое, не описанное в этом описании, может быть в достаточной степени распознано и выведено специалистом в данной области техники в технической области настоящего приложения или аналогичной технической области, и, таким образом, его описание опущено.

РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ

Согласно одному аспекту предлагается комбинированная таблетка, включающая:
первый слой, включающий сухие гранулы, которые включают ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат, и
дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат; и
второй слой, содержащий влажные гранулы, которые включают метформин или его фармацевтически приемлемую соль и коллоидный диоксид кремния.

Согласно другому аспекту предлагается способ приготовления комбинированной таблетки для перорального введения в соответствии с одним аспектом, где способ включает:

приготовление порции смеси, включающей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат и эксципиент;

сухое гранулирование этой порции смеси;

приготовление первой порции смеси путем добавления смазывающего вещества к полученным гранулам и смешивания смазывающего вещества с гранулами;

приготовление влажных гранул метформина, содержащих метформин или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент;

сушка полученных влажных гранул метформина;

приготовление второй порции смеси путем смешивания высушенных влажных гранул метформина с коллоидным диоксидом кремния и смазывающим веществом; и

прессование первой порции смеси в первый слой и второй порции смеси во второй слой с использованием двухслойного таблеточного пресса.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному аспекту, стабильность активных ингредиентов может быть обеспечена, когда композиция включает первый слой, содержащий ситаглиптин и дапаглифлозин, и второй слой, содержащий метформин, и могут быть получены таблетки с превосходной продуктивностью, так как не происходят сбои при таблетировании, такие как закупорка или ламинирование.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 показаны изображения двухслойных таблеток согласно одному воплощению, приготовленных путем варьирования содержания воды во влажных гранулах метформина при приготовлении двухслойных таблеток;

ФИГ. 2 представляет собой график, показывающий требуемое давление прессования (ось y) в зависимости от содержания воды в гранулах метформина согласно одному воплощению (ось x), измеренного для двухслойных таблеток, включающих различное содержание коллоидного диоксида кремния и различное содержание воды в гранулах метформина;

ФИГ. 3 представляет собой график, показывающий различия в усадке двухслойных таблеток (ось y) согласно одному воплощению в зависимости от содержания коллоидного диоксида кремния, включенного во второй слой (ось x), измеренные для двухслойных таблеток, включающих различное содержание коллоидного диоксида кремния и различное содержание воды в слоях гранул метформина;

ФИГ. 4 представляет собой изображение таблетки в соответствии с одним воплощением;

ФИГ. 5 представляет собой график, показывающий результаты измерения общего количества родственных примесей ситаглиптина, измеренного в зависимости от времени в двухслойных таблетках согласно одному воплощению, включая коллоидный диоксид кремния различного содержания и слои гранул метформина с различным содержанием воды в жестких условиях 60°C; и

ФИГ. 6 представляет собой график, показывающий результаты измерения общего количества родственных примесей дапаглифлозина в двухслойных таблетках, измеренного в зависимости от времени, включая различное содержание коллоидного диоксида кремния и различное содержание воды в слоях гранул метформина при жестких условиях 60°C.

ПРИНЦИП ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее настоящее раскрытие будет описано более подробно.

Все технические термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, если не определено иное. Кроме того, хотя в данном документе описываются предпочтительные способы или образцы, аналогичные или эквивалентные способы и образцы также подпадают в объем настоящего описания. Кроме того, числовые значения, описанные в данном документе, считаются включающими значение "примерно", даже если они не указаны. Содержание всех публикаций, включенных в данный документ посредством ссылки, тем самым включаются посредством ссылки всей полноте. При использовании в данном документе термин "примерно" означает, что указанное значение может в некоторой степени варьироваться. Например, значение может варьироваться на 10%, 5%, 2% или 1%. Например, "примерно 5" предусматривает включение любого значения 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 в данном документе термины "имеет", "может иметь", "содержит" или "может включать" указывают на присутствие соответствующего признака (например, числового значения или компонента, такого как ингредиент) и не исключают присутствия дополнительных признаков.

При использовании в данном документе термин "разница в усадке двухслойной таблетки" относится к разнице в усадке каждого слоя двухслойной таблетки. Усадку каждого слоя измеряли путем измерения разницы между диаметром главной оси таблетки сразу после таблетирования и диаметром главной оси таблетки после хранения при 40°C в течение 1 часа и затем вычисляли в процентах отношение разницы к диаметру главной оси таблетки сразу после таблетирования.

Термин "содержание воды во влажных гранулах метформина" относится к массе воды в процентах (%) по отношению к массе влажных гранул, когда влажные гранулы сушат после приготовления.

Термин "требуемое давление прессования" относится к давлению прессования, необходимому для таблетирования в процессе изготовления таблеток для получения желаемой твердости таблеток.

Согласно одному аспекту предлагается комбинированная таблетка, включающая:
первый слой, включающий сухие гранулы, которые включают ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат, и
дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат; и
второй слой, содержащий влажные гранулы, которые включают метформин или его

фармацевтически приемлемую соль и коллоидный диоксид кремния.

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

Метформин, активный ингредиент первого слоя, может включать все кристаллические формы, сокристаллы, сольваты или изомеры.

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

В одном воплощении ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль, или их гидрат может представлять собой гидрофосфат ситаглиптина.

В одном воплощении дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, или их гидрат может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл дапаглифлозина. В одном воплощении дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой L-пролин дапаглифлозина или гидрат пропандиола дапаглифлозина. В одном воплощении дапаглифлозин или фармацевтический аналог представляет собой его нерастворимую соль, которая может представлять собой L-пролин дапаглифлозина.

В одном воплощении метформин может представлять собой соль гидрохлорид метформина или свободное основание метформина.

При использовании в этом документе ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин могут рассматриваться как включающие все их соли, сольваты и изомеры.

Комбинированная таблетка согласно одному аспекту может включать первый слой, включающий сухие гранулы, содержащие ситаглиптин и дапаглифлозин, и второй слой, включающий влажные гранулы, которые могут включать метформин и коллоидный диоксид кремния. Так как ситаглиптин и дапаглифлозин относительно чувствительны к воздействию влаги по сравнению с метформином, стабильность активных ингредиентов может обеспечиваться наличием двухслойной структуры таблетки, как описано выше. Кроме того, метформин имеет низкую текучесть и имеет форму влажных гранул, обеспечивая таким образом отличную текучесть и высокую продуктивность при изготовлении двухслойной таблетки.

В одном воплощении разница в усадке между первым слоем и вторым слоем может находиться в пределах 1 процента (%). Когда разница в усадке превышает 1%, во время хранения может иметь место расслоение между первым и вторым слоями (см. Экспериментальный Пример 1).

В одном воплощении во втором слое коллоидный диоксид кремния может присутствовать в количестве от 0,7% масс. до 2,8% масс. по отношению к активным ингредиентам метформина.

В одном воплощении влажные гранулы метформина второго слоя имеют содержание воды от 2,5% масс. до 3,5% масс.

В одном воплощении коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве от 0,7% масс. до 2,8% масс. по отношению к активным ингредиентам метформина, и влажные гранулы метформина второго слоя имеют содержание воды от 2,5% масс. до 3,5% масс.

Так как второй слой содержит коллоидный диоксид кремния, может быть получена комбинированная таблетка с соответствующей твердостью (диапазон твердости включает 20 кп (196 Н)). В результате эксперимента было обнаружено, что включение коллоидного диоксида кремния может снижать давление прессования во время таблетирования, с таким расчетом, чтобы гарантировать комбинированной таблетке соответствующую твердость. При высоком давлении прессования во время таблетирования могут возникать сбои, такие как закупорка или ламинирование таблеток. Однако благодаря содержанию коллоидного диоксида кремния было подтверждено, что давление прессования может быть снижено, и, таким образом, двухслойная таблетка, имеющая соответствующую твердость, может быть изготовлена без сбоев при таблетировании (см. Экспериментальный Пример 2). Кроме того, в результате эксперимента, когда содержание коллоидного диоксида кремния составляло более 2,8% масс. по отношению к активному ингредиенту метформину, через 4 недели в жестких условиях было показано увеличение количества родственных примесей, превышающее стандарт или близкое к стандарту как для ситаглиптина, так и для дапаглифлозина. Также, в целом, по мере увеличения количества коллоидного диоксида кремния увеличивалось содержание родственных примесей ситаглиптина и дапаглифлозина. Следовательно, было оценено, что обеспечивать стабильность может количество коллоидного диоксида кремния, используемое в пределах 2,8% масс. от активного ингредиента метформина (Экспериментальный Пример 3).

Было подтверждено, что влажные гранулы метформина второго слоя влияют на продуктивность и разницу в усадке между слоями в зависимости от содержания воды. Когда влажные гранулы метформина содержали более 3,5% воды, при таблетировании двухслойных таблеток не происходило нарушения таблетирования. Однако при нанесении покрытия на таблетки и в ускоренных и жестких условиях разница в усадке между первым слоем и вторым слоем превышала примерно 1%, что приводило к расслоению слоев. Кроме того, когда влажные гранулы метформина содержали менее 2,0% воды, было обнаружено,

что твердость таблеток не была обеспечена и они легко ломались во время таблетирования из-за недостатка воды (см. Экспериментальный Пример 1). Кроме того, было обнаружено, что при увеличении содержания воды во влажных гранулах метформина давление прессования, необходимое для придания комбинированной таблетке желаемой твердости, т.е. требуемое давление прессования, может быть снижено. При высоком давлении прессования во время таблетирования могут возникать сбои, такие как закупорка или ламинирование таблеток. Однако было подтверждено, что при достаточном содержании воды давление прессования может быть снижено, и, таким образом, двухслойная таблетка, имеющая соответствующую твердость, может быть изготовлена без сбоев при таблетировании (см. Экспериментальный Пример 2).

Таким образом, так как двухслойная таблетка содержит коллоидный диоксид кремния во втором слое, содержащем метформин, нарушение таблетирования может не происходить, и, таким образом, продуктивность является высокой и может быть обеспечена физическая стабильность, и, таким образом, во время хранения может не происходить разделение слоев или тому подобное. Кроме того, образование родственных примесей при хранении поддерживается в пределах стандартного значения, и, таким образом, двухслойная таблетка может иметь химическую стабильность. Тем самым было подтверждено, что двухслойная таблетка может быть изготовлена в виде комбинированной таблетки с превосходной продуктивностью и стабильностью.

В одном воплощении первый слой может включать по меньшей мере один эксципиент, выбранный из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества и смазывающего вещества.

Разбавитель может быть выбран из группы, состоящей, например, из D-маннита, предварительно желатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (НЗ-ГПЦ), микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), сахарозы, сорбита, ксилита, глюкозы и любых их смесей, но без ограничения этим.

Смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты, гидрогенизированного растительного масла, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, талька и любой их комбинации, но без ограничения этим. В одном воплощении смазывающее вещество может представлять собой стеарилфумарат натрия.

В одном воплощении разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из D-маннита, предварительно желатинизированного крахмала, низкозамещенной

гидроксипропилцеллюлозы (нз-ГПЦ), микрокристаллической целлюлозы и любой их комбинации.

Разрыхлитель может быть выбран, например, из группы, состоящей из кросповидона, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (сшитая КМЦ Na или кроскармеллоза натрия), кукурузного крахмала, карбоксиметилцеллюлозы кальция, натрия крахмала гликолата, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (нз-ГПЦ) и их смесей, но без ограничения к этому. В одном воплощении разрыхлитель может представлять собой сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия.

Связующее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, например, из карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, желатина, повидона и любой их смеси, но без ограничения этим. В одном воплощении связующее вещество может представлять собой сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия.

В одном воплощении первый слой может включать эксципиент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), маннита, предварительно желатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (нз-ГПЦ), кросповидона, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (сКМЦ Na), стеарата магния, стеарилфумарата натрия и любой их комбинации.

В одном воплощении второй слой может включать по меньшей мере один эксципиент, выбранный из группы, состоящей из разбавителя, связующего вещества, носителя с замедленным высвобождением, смазывающего вещества и их смеси.

Разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, безводного гидрофосфата кальция, маннита, сахарозы, лактозы, сорбита, ксилита, глюкозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и любой их комбинации, но без ограничения этим.

Связующее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, например, из натрий-карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, желатина, повидона и любой их смеси, но без ограничения этим.

Носитель с замедленным высвобождением известен в данной области техники и может представлять собой любой подходящий носитель с замедленным высвобождением. Носитель с замедленным высвобождением может быть выбран, например, из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, полиэтиленоксида,

гуаровой камеди, камеди бобов рожкового дерева, ксантановой камеди, глицерилдистеарата, карбоксиметилцеллюлозы натрия, поливинилпирролидона и любой их комбинации. В одном воплощении носитель с замедленным высвобождением может представлять собой комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, гидроксипропилметилцеллюлозы 2910 и камеди бобов рожкового дерева. Носитель с замедленным высвобождением может содержаться в количестве от 10 до 50 частей по массе, конкретно от примерно 20 до 40 частей по массе, в пересчете на 100 масс. частей метформина или его фармацевтически приемлемой соли.

Смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из стеарата кальция, коллоидного диоксида кремния (пирогенный диоксид кремния, Aerosil), глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты, гидрогенизированного растительного масла, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, талька и любой их комбинации, но без ограничения этим. В одном воплощении смазывающее вещество может представлять собой стеарат магния.

В одном воплощении, когда комбинированная таблетка хранится в течение 4 недель в жестких условиях при 60°C, общее содержание родственных примесей, ситаглиптина в комбинированной таблетке составляет 0,2% масс. или менее, и содержание родственных примесей дапаглифлозина в комбинированной таблетке составляет 2% масс. или менее.

В одном воплощении каждая стандартная лекарственная форма комбинированной таблетки может включать от 25 мг до 100 мг ситаглиптина в виде свободного основания ситаглиптина, от 5 мг до 10 мг дапаглифлозина в виде свободного основания и от 500 мг до 1000 мг метформина в виде свободного основания. Например, каждая стандартная лекарственная форма комбинированной таблетки может включать 500 мг, 750 мг, 850 мг или 1000 мг метформина в виде свободного основания, 50 мг ситаглиптина в виде свободного основания и 5 мг дапаглифлозина в виде свободного основания.

Комбинированная таблетка может быть сформирована посредством таблетирования в виде двухслойной таблетки с сухими гранулами, содержащими ситаглиптин и дапаглифлозин, в качестве первого слоя и влажными гранулами, содержащими метформин, в качестве второго слоя.

Двухслойная таблетка может дополнительно включать слой пленочного покрытия на внешней поверхности. Слой пленочного покрытия может включать любой пленочный покрывающий агент и краситель, проявляющий свойства немедленного высвобождения. Пленочный покрывающий агент может включать, но без ограничения этим, смесь ГПЦ и

ГПМЦ или смесь поливинилового спирта (ПВА) и полиэтиленгликоля (ПЭГ). Краситель может включать, но без ограничения этим, диоксид титана, оксид железа и тому подобное. Обычный имеющийся в продаже пленочный покрывающий агент представлять собой Opadry®. Слой пленочного покрытия может служить для маскировки вкуса и обеспечения стабильности конечной комбинированной таблетки.

Двухслойную таблетку можно применять для лечения взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, который может недостаточно контролироваться ситаглиптином, дапаглифлозином или метформином по отдельности или в двойной комбинации, или пациентов, которые уже получают тройную комбинированную терапию ситаглиптином, дапаглифлозином и метформином. Двухслойную таблетку можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки в зависимости от содержания содержащихся активных ингредиентов.

Согласно другому аспекту, предлагается способ получения комбинированной таблетки согласно одному аспекту, где способ включает:

приготовление порции смеси, включающей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат и эксципиент;

сухое гранулирование порции смеси;

приготовление первой порции смеси путем добавления смазывающего вещества к полученным гранулам и смешивания смазывающего вещества с гранулами;

приготовление влажных гранул метформина, содержащих метформин или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент;

сушка полученных влажных гранул метформина;

приготовление второй порции смеси путем смешивания высушенных влажных гранул метформина с коллоидным диоксидом кремния и смазывающим веществом; и

прессование первой порции смеси в первый слой и второй порции смеси во второй слой с использованием двухслойного таблеточного пресса.

Для получения подробностей способа приготовления комбинированной таблетки также может быть использовано описание комбинированной таблетки согласно одному аспекту настоящего изобретения.

При приготовлении первого слоя сухое гранулирование может быть выполнено в соответствии с известным в данной области техники способом сухого гранулирования. В одном воплощении сухое гранулирование может включать формирование прессованной заготовки с использованием роликового уплотнителя со смесью, включающей активный

ингредиент, разбавитель, связующее вещество и смазывающее вещество.

Влажное гранулирование при приготовлении второго слоя может быть выполнено в соответствии с известным в данной области техники способом влажного гранулирования. В одном воплощении сушка полученных влажных гранул метформина может быть выполнена таким образом, что содержание воды может находиться в диапазоне от 2,5% масс. до 3,5% масс.

Каждый процесс, вовлеченный в способ получения комбинированной таблетки, может быть выполнен на основе общего процесса изготовления двухслойных таблеток, выполняемого в родственной области техники.

В одном воплощении при изготовлении двухслойной таблетки требуемое давление прессования для прессования двухслойной таблетки может составлять от 2000 кН до 2500 кН.

Далее настоящее раскрытие будет описано более подробно со ссылкой на Примеры. Однако эти примеры не предназначены для ограничения объема одного или нескольких воплощений настоящего изобретения.

Экспериментальный пример 1: Оценка слоя метформина по количеству воды

Способ приготовления образца

Ситаглиптин, дапаглифлозин, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарилфумарат натрия просеивали через сито № 20 для измельчения больших масс с последующим перемешиванием. Эту смесь прессовали с помощью роликового пресса для получения заготовок. Сухие гранулы получали путем просеивания подготовленных заготовок через сито № 20. Конечную порцию смеси для первого слоя готовили путем смешивания подготовленных сухих гранул со стеарилфумаратом натрия в качестве смазывающего вещества.

После просеивания метформина гидроксипропилметилцеллюлозы и камеди бобов рожкового дерева готовили влажные гранулы с водой в качестве связующего растворителя с помощью высокоскоростной грануляционной машины. После сушки подготовленных гранул в соответствии со стандартом воды с помощью сушилки с псевдооживленным слоем, высушенные гранулы просеивали, используя сито. После просеивания коллоидного диоксида кремния полученный продукт смешивали с приготовленными гранулами и аналогичным образом просеивали растительный стеарат магния для приготовления конечной порции смеси второго слоя.

Часть первого слоя и часть второго слоя таблетировали до соответствующей

Для приготовленных таблеток измеряли усадку каждого слоя.

Усадку каждого слоя измеряли путем измерения разницы между диаметром главной оси таблетки сразу после таблетирования и диаметром главной оси таблетки после хранения при 40°C в течение 1 часа и затем вычисляли отношение разницы к диаметру главной оси таблетки сразу после таблетирования в процентах.

Результаты измерения показаны в Таблице 2. Кроме того, посредством наблюдения за внешним видом каждой таблетки, сравнивали твердость и рассыпчатость. Изображения каждой таблетки показаны на ФИГ. 1.

Таблица 2

Усадка (%)	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2	Сравнительный Пример 3
Верхняя порция	- 0,09	- 0,08	- 0,09	- 0,10	- 0,07	Таблетирование - невозможно	Таблетирование - невозможно
Нижняя порция	- 0,88	- 0,67	- 0,53	- 0,31	- 1,27	Таблетирование - невозможно	Таблетирование - невозможно
Разница усадки	0,79	0,59	0,44	0,21	1,20	Таблетирование - невозможно	Таблетирование - невозможно

Согласно результатам Таблицы 2 и ФИГ. 1, когда содержание воды в слое гранул метформина (нижний слой) составляло 4,0% или более (Сравнительный Пример 1), не возникала проблема с продуктивностью. Однако разделение слоев из-за разницы в усадке между верхним и нижним слоями подтверждали при нанесении покрытия на таблетки и в жестких и ускоренных условиях. Кроме того, когда содержание воды составляло менее 2,0% (Сравнительные Примеры 2 и 3), было подтверждено, что твердость таблетки не была обеспечена из-за недостаточного количества воды при постоянном давлении прессования, и таблетка легко ломалась. Когда содержание воды в слое гранул метформина (нижний слой) составляло от 2,0% масс. до 3,5% масс., обеспечивалась достаточная жесткость и не наблюдалось разделение слоев.

Экспериментальный пример 2: Оценка усадки в зависимости от количества коллоидного диоксида кремния

Таблетки Примеров 5-19 были получены таким же образом, как в способе в Экспериментальном Примере 1 и рецептуре в Таблице 1, за исключением того, что количество воды и количество коллоидного диоксида кремния в слое гранул метформина были такими, как показано в Таблице 3 ниже, и таблетирование выполняли таким образом, чтобы каждая таблетка имела такую же твердость (20 кп). В это время измеряли давление

прессования, необходимое для таблетирования каждой двухслойной таблетки, чтобы она имела такую же твердость (20 кп), и после таблетирования наблюдали за внешним видом каждой таблетки, чтобы проверить, не было ли таблетирование неудачным. Кроме того, разницу в усадке каждой из приготовленных двухслойных таблеток оценивали таким же образом, как в Экспериментальном Примере 1.

Результаты измерения требуемого давления прессования и разницы в усадке таблеток для каждой двухслойной таблетки показаны в Таблице 4 ниже. Кроме того, на основании данных, полученных в результате оценки требуемого давления прессования и разницы в усадке таблеток, требуемое давление прессования в соответствии с содержанием воды в слое гранул метформина показано на ФИГ. 2, и разница в усадке таблеток в соответствии с содержанием коллоидного диоксида кремния показана на ФИГ. 3. В результате наблюдения за внешним видом приготовленной комбинированной таблетки получали гладкие таблетки без нарушения таблетирования в случае Примеров 5-13 и 17-19 (на ФИГ. 4 показано изображение таблетки из Примера 6). Сбой при таблетировании, такой как закупорка или ламинирование, имел место только в случае Примеров 14-16.

Таблица 3

Таблетирование с получением твердости 20 кп	При-мер 5	При-мер 6	При-мер 7	При-мер 8	При-мер 9	При-мер 10	При-мер 11	При-мер 12	При-мер 13
Вода в гранулах метформина (%)	3,5	3,5	3,5	3,0	3,0	3,0	2,5	2,5	2,5
Количество коллоидного диоксида кремния (мг, % в пересчете на активный ингредиент)	7,0 мг (0,7%)	14,0 мг (1,4%)	28,0 мг (2,8%)	7,0 мг (0,7%)	14,0 мг (1,4%)	28,0 мг (2,8%)	7,0 мг (0,7%)	14,0 мг (1,4%)	28,0 мг (2,8%)
Таблетирование с получением твердости 20 кп	При-мер 14	При-мер 15	При-мер 16	При-мер 17	Пример 18	При-мер 19			
Вода в гранулах метформина (%)	2,0	2,0	2,0	3,5	3,0	2,5			
Количество коллоидного диоксида кремния (мг, % в пересчете на оп активный ингредиент)	7,0 мг (0,7%)	14,0 мг (1,4%)	28,0 мг (2,8%)	35,0 мг (3,5%)	35,0 мг (3,5%)	35,0 мг (3,5%)			

Таблица 4

Таблетирование с получением твердости 20 кп	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12	Пример 13
Требуемое давление прессования (кН)	2010	1820	1530	2270	2030	1710	2470	2190	1950
Разница усадки таблетки (%)	0,79	0,54	0,42	0,59	0,48	0,35	0,44	0,36	0,29
Таблетирование с получением твердости 20 кп	Пример 14	Пример 15	Пример 16	Пример 17	Пример 18	Пример 19			
Требуемое давление прессования (кН)	3040	2810	2660	1420	1610	1820			
Разница усадки таблетки (%)	0,21	0,19	0,16	0,38	0,32	0,26			

ФИГ. 2 представляет собой график, показывающий требуемые давления прессования (ось y) в соответствии с содержанием воды в слое гранул метформина (ось x), измеренные для двухслойных таблеток, включающих коллоидный диоксид кремния различного содержания и слои гранул метформина с различным содержанием воды.

ФИГ. 3 представляет собой график, показывающий разницу в усадке таблеток (ось y) в зависимости от содержания коллоидного диоксида кремния (ось x), измеренную для двухслойных таблеток, включающих коллоидный диоксид кремния различного содержания и слои гранул метформина с различным содержанием воды.

Согласно результату на ФИГ. 2, было обнаружено, что требуемое давление прессования уменьшалось по мере увеличения содержания воды в гранулах метформина с обеспечением той же жесткости 20 кп. Кроме того, при таком же количестве воды в гранулах, требуемое давление прессования уменьшалось по мере увеличения количества коллоидного диоксида кремния. Кроме того, в случае Примеров 14, 15 и 16 было обнаружено, что давление прессования составляет 2500 кН или выше. Когда давление прессования составляло 2500 кН или выше, сбой при таблетировании, такие как закупорка или ламинирование, происходили в результате выделения воздуха в таблетке из-за чрезмерного давления прессования во время процесса таблетирования двухслойной таблетки. Таким образом, было подтверждено, что являются подходящими Примеры с давлением сжатия 2500 кН или менее.

Кроме того, согласно результатам на ФИГ. 3, по мере увеличения количества коллоидного диоксида кремния в каждой грануле метформина уменьшалась разница в усадке таблетки.

Согласно результатам на ФИГ. 2 и 3, когда коллоидный диоксид кремния включают в количестве от 0,7% масс. до 3,5% масс. в пересчете на активный ингредиент метформин

с содержанием воды от 2,5% масс. до 3,5% масс. в гранулах метформина, что соответствует Примерам с 5 по 13 и с 17 по 19, было подтверждено, что не было проблем с выполнением таблетирования и разницей в усадке таблетки. Кроме того, согласно результатам на ФИГ. 1, результат Экспериментального Примера 1, в случае Примера 4, посредством регулирования давление прессования примерно до 2000 кН, было подтверждено, что не было проблем с выполнением таблетирования и разницей в усадке таблетки (стандарт: 1% или менее). Таким образом, при включении коллоидного диоксида кремния в количестве от 0,7% масс. до 3,5% масс. в пересчете на активный ингредиент метформин при содержании воды в гранулах метформина от 2,5 до 3,5% масс. и регулировании давления прессования, например, до 2500 кН или менее, например от 2000 кН до 2500 кН, было оценено, что может быть получена комбинированная таблетка без проблем с выполнением таблетирования и разницей в усадке таблетки.

Экспериментальный пример 3: Оценка родственных примесей по количеству коллоидного диоксида кремния

Посредством оценки количества родственных примесей ситаглиптина и дапаглифлозина для Примеров 5-7 и Сравнительных Примеров 17-19 оценивали временную стабильность комбинированной таблетки в зависимости от количества коллоидного диоксида кремния. Конкретно, для каждой двухслойной таблетки измеряли общее количество родственных примесей по отношению к каждому из активных ингредиентов через 1, 2 и 4 недели при жестких условиях 60°C.

Способ измерения родственных примесей представляет собой следующий.

Приготовление образца

Точно взвешивали 5 таблеток, приготовленных в Примерах. Затем таблетки помещали в 1000 мл мерную колбу с последующим добавлением магнитного стержня и около 600 мл разбавителя и перемешивали в течение 60 минут до полного растворения. Затем вынимали магнитный стержень и добавляли разбавитель до метки. Этот раствор фильтровали через мембранный фильтр 0,45 мкм и использовали в качестве образца раствора. Испытание выполняли при следующих условиях.

Подвижная фаза

Раствор А: буферный раствор с рН 3,0, раствор В: ацетонитрил (ACN)

Разбавитель

Подвижная фаза раствор А : подвижная фаза раствор В = 60:40

Условия для ВЭЖХ

Колонка, загруженная фазами C18 2,7 мкм для хроматографии в трубке из

нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной 150 мм

насос: 0,8 мл/мин

Объем инъекции: 10 мкл

УФ-лампа: 220 нм

Время анализа: 80 минут

Таблица 5

Минуты	Раствор А	Раствор В
0	80	20
5	80	20
60	40	60
65	80	20
80	80	20

Результаты показаны в Таблицах 6 и 7. Их графики показаны на ФИГ. 5 и 6.

ФИГ. 5 представляет собой график, показывающий результаты измерения общего количества родственных примесей ситаглиптина, измеренного в зависимости от времени в двухслойных таблетках, включая коллоидный диоксид кремния различного содержания и слои гранул метформина с различным содержанием воды в жестких условиях 60°C.

ФИГ. 6 представляет собой график, показывающий результаты измерения общего количества родственных примесей дапаглифлозина, измеренного в зависимости от времени в двухслойных таблетках, включая коллоидный диоксид кремния различного содержания и слои гранул метформина с различным содержанием воды в жестких условиях 60°C.

Таблица 6

Ситаглиптин общее содержание родственной примеси (%)	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 17	Пример 18	Пример 19
Инициация	0	0	0	0	0	0
1 неделя в жестких условиях	0,03	0,06	0,1	0,15	0,14	0,12
2 недели в жестких условиях	0,08	0,12	0,14	0,21	0,19	0,17
4 недели в жестких условиях	0,12	0,15	0,18	0,42	0,35	0,26

Таблица 7

Дапаглифлозин общее содержание родственной примеси (%)	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 17	Пример 18	Пример 19
Инициация	0	0	0	0	0	0
1 неделя в жестких условиях	0,15	0,21	0,25	0,51	0,42	0,35
2 недели в жестких условиях	0,34	0,47	0,58	1,23	1,03	0,89
4 недели в жестких условиях	0,79	0,97	1,24	2,11	1,89	1,68

В результате применения стандартов Фармакопеи Соединенных Штатов (USP) и существующих имеющиеся в продаже монотерапий, были установлены стандартные уровни общего содержания родственных примесей ситаглиптина в пределах 0,2% стандартные уровни общего содержания родственных примесей дапаглифлозина были установлены в пределах 2,0%.

Согласно результатам таблиц 6 и 7 и ФИГ. 5 и 6, в случае Примеров 5, 6 и 7, содержащих коллоидный диоксид кремния в количестве 2,8% масс. или менее, как ситаглиптин, так и дапаглифлозин имели повышенное количество родственных примесей в пределах стандарта вплоть до 4 недель в жестких условиях. Напротив, в случае Примеров 17, 18 и 19, содержащих коллоидный диоксид кремния в количестве 3,5% масс., они показали увеличение родственных примесей, превышающее стандарт или близкое к стандарту как для ситаглиптина, так и для дапаглифлозина за 4 недели в жестких условиях. Также, в целом, по мере увеличения количества коллоидного диоксида кремния увеличивалось содержание родственных примесей ситаглиптина и дапаглифлозина. Таким образом, было оценено, что количество коллоидного диоксида кремния, используемого в пределах 2,8% масс., может обеспечивать стабильность.

Хотя настоящее изобретение было конкретно показано и описано со ссылкой на его предпочтительные воплощения, специалистам в данной области техники будет понятно, что могут быть выполнены различные изменения в форме и деталях без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения. Раскрытые воплощения следует рассматривать только в описательном смысле, но не в целях ограничения. Таким образом, объем настоящего изобретения определяется не подробным описанием настоящего изобретения, а прилагаемой формулой изобретения, и все различия в пределах объема будут истолкованы как включенные в настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированная таблетка, содержащая: первый слой, содержащий сухие гранулы, которые включают ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат, и

дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат; и

второй слой, содержащий влажные гранулы, которые включают метформин или его фармацевтически приемлемую соль и коллоидный диоксид кремния.

2. Комбинированная таблетка по п. 1, где разница усадки между первым слоем и вторым слоем не превышает 1 процент (%).

3. Комбинированная таблетка по п. 1, где коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве от 0,7 процента по массе (% масс.) до 2,8% масс. относительно активных ингредиентов метформина.

4. Комбинированная таблетка по п. 1, где влажные гранулы метформина второго слоя имеют содержание воды от 2,5% масс. до 3,5% масс.

5. Комбинированная таблетка по п. 1, где коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве от 0,7% масс. до 2,8% масс. относительно активных ингредиентов метформина, и влажные гранулы метформина второго слоя имеют содержание воды от 2,5% масс. до 3,5% масс.

6. Комбинированная таблетка по п. 1, где первый слой содержит фосфат ситаглиптина и дапаглифлозина L-пролин в качестве активных ингредиентов.

7. Комбинированная таблетка по п. 1, где второй слой содержит свободное основание метформина в качестве активного ингредиента.

8. Комбинированная таблетка по п. 1, где первый слой содержит эксципиент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), маннита, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (нз-ГПЦ), кросповидона, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (сКМЦ Na), стеарата магния, стеарилфумарата натрия и любой их комбинации.

9. Комбинированная таблетка по п. 1, где второй слой содержит эксципиент, выбранный из гидроксипропилметилцеллюлозы, камеди бобов рожкового дерева, микрокристаллической целлюлозы, маннита, сахарозы, лактозы, сорбита, ксилита, глюкозы, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния и любой их комбинации.

10. Комбинированная таблетка для перорального введения по п. 1, где после хранения комбинированной таблетки в течение 4 недель в жестких условиях при 60°C, в комбинированной таблетке общее количество родственных примесей ситаглиптина

составляет 0,2% масс. или менее, и общее количество родственных примесей дапаглифлозина составляет 2% масс. или менее.

11. Комбинированная таблетка для перорального введения по п. 1, где каждая стандартная лекарственная форма комбинированной таблетки содержит от 25 мг до 100 мг ситаглиптина в виде свободного основания ситаглиптина, от 5 мг до 10 мг дапаглифлозина в виде свободного основания и от 500 мг до 1000 мг метформина в виде свободного основания.

12. Способ получения комбинированной таблетки для перорального введения по любому из пп. 1-11, включающий: приготовление порции смеси, содержащей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат, дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат, и эксципиент;

сухое гранулирование этой порции смеси; и

приготовление первой порции смеси путем добавления смазывающего вещества к полученным гранулам и смешивания смазывающего вещества с гранулами;

приготовление влажных гранул метформина, содержащих метформин или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент;

сушка полученных влажных гранул метформина;

приготовление второй порции смеси путем смешивания высушенных влажных гранул метформина с коллоидным диоксидом кремния и смазывающим веществом; и

прессование первой порции смеси в первый слой и второй порции смеси во второй слой посредством использования двухслойного таблеточного пресса.

13. Способ по п. 12, где при приготовлении первого слоя сухое гранулирование включает формирование прессованной заготовки посредством использования роликового пресса.

14. Способ по п. 12, где сушку полученных влажных гранул метформина выполняют таким образом, что содержание воды составляет от 2,5% масс. до 3,5% масс.

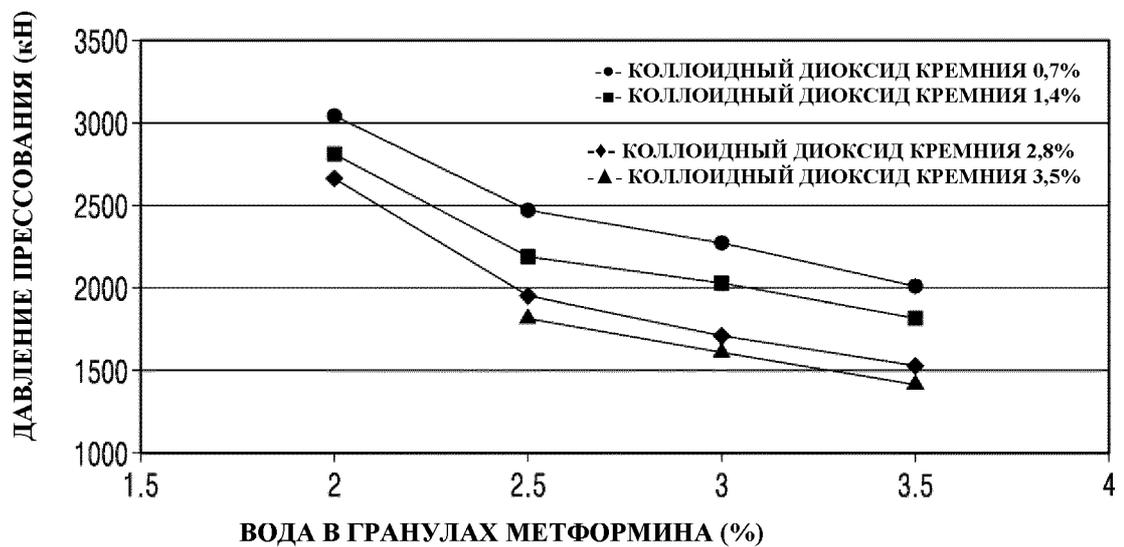
15. Способ по п. 12, где при прессовании требуемое давление прессования для двухслойного прессования составляет от 2000 кН до 2500 кН.

Пероральная комбинированная
таблетка, содержащая ситаглиптин,
дапаглифлозин и метформин

ФИГ. 1

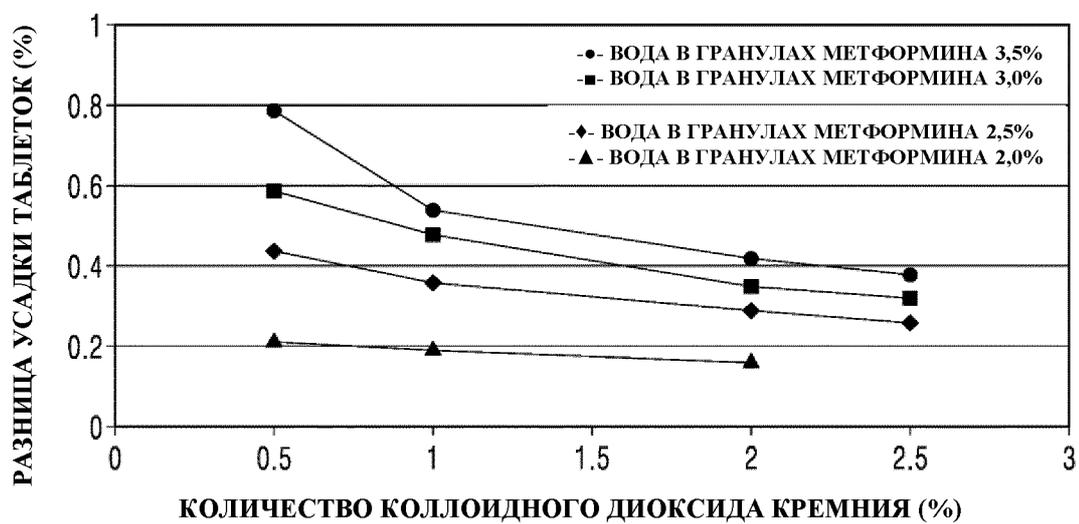


ФИГ. 2

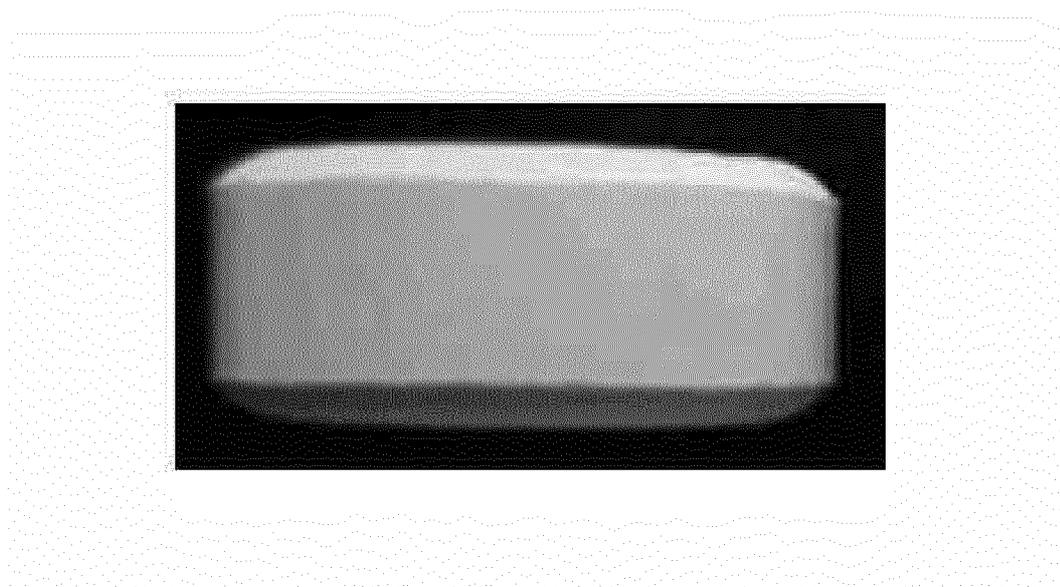


Пероральная комбинированная
таблетка, содержащая ситаглиптин,
дапаглифлозин и метформин

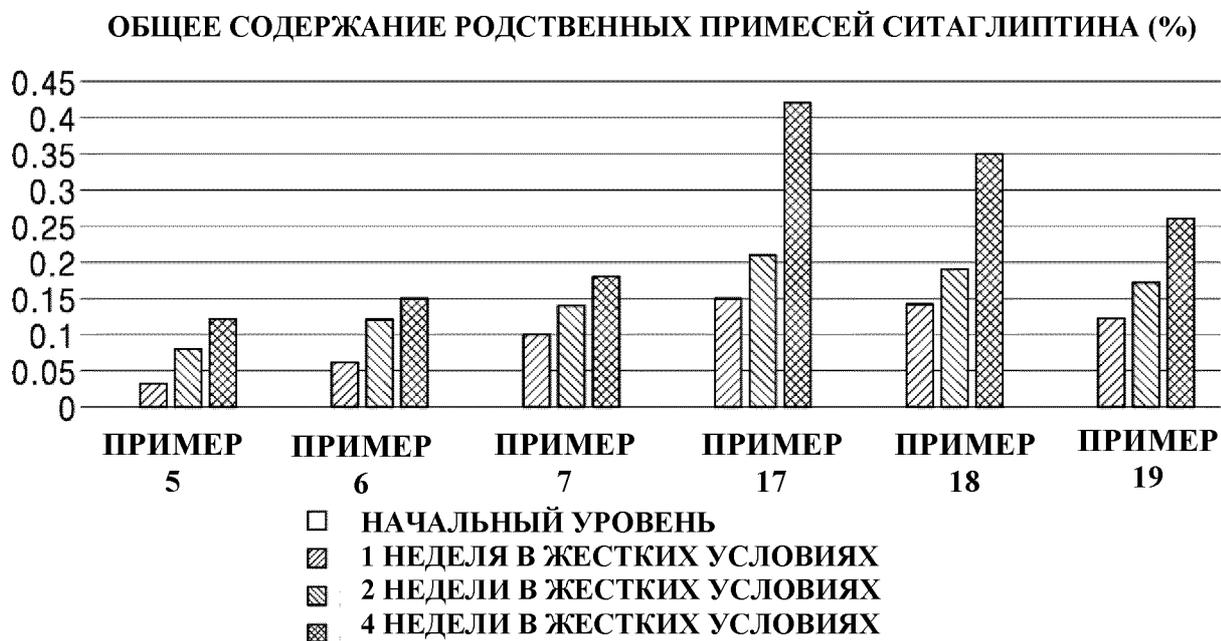
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6

