

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202293460** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.03.21**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.04.29**

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

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

(31) **10-2020-0085679**

(32) **2020.07.10**

(33) **KR**

(86) **PCT/KR2021/005474**

(87) **WO 2022/010078 2022.01.13**

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

(72) Изобретатель:

**Ким Бо Сик, Так Джин Ук, Чо Джун  
Хён, Им Хо Тэк, Ким Ён Иль (KR)**

(74) Представитель:

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

(57) Предложена составная композиция, содержащая ситаглиптин и дапаглифлозин, и способ ее получения.

СРАВНЕНИЕ ПРОДУКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА  
СТЕАРИЛФУМАРАТА НАТРИЯ (PRUV®)

|                                                            | СРАВНИТЕЛЬНЫЙ<br>ПРИМЕР 6                                                           | ПРИМЕР 4                                                                             |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| СРАВНЕНИЕ ВНЕШНЕГО ВИДА<br>ТАБЛЕТКИ ПОСЛЕ<br>ТАБЛЕТКОВАНИЯ |  |  |
| ВРЕМЯ ВЫГРУЗКИ ГРАНУЛ<br>(420 г)                           | 43 МИНУТЫ                                                                           | 24 МИНУТЫ                                                                            |

**202293460**

**A1**

**A1**

**202293460**

**СОСТАВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СИТАГЛИПТИН И  
ДАПАГЛИФЛОЗИН, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**  
**ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к составной композиции, включающей ситаглиптин и дапаглифлозин, и способу получения такой композиции, и более конкретно, к составной композиции, обладающей превосходной продуктивностью, скоростью растворения, стабильностью и совместимостью комбинации, и способу получения такой композиции.

**ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Обычно диабет 2 типа у пациентов сопровождается избыточным весом, абдоминальным ожирением и высоким давлением крови, и следовательно, диабет известен как заболевание, вызывающее вторичные хронические заболевания или метаболические синдромы, такие как гипертензия, гиперлипидемия, инфекция миокарда и инсульт. Согласно медицинским рекомендациям Корейской Диабетической Ассоциации, комбинированная лекарственная терапия активно рекомендуется для облегчения симптомов. В частности, недавно в академии подтвердили, что комбинированное использование лекарственных средств ингибиторов DPP-4 и лекарственных средств ингибиторов SGLT-2 обладает превосходной эффективностью в лечении диабета, и даже лечение из трех лекарственных средств, включая метформин, также находится в процессе изучения.

Ситаглиптин (наименование продукта: таблетка JANUVIA) представляет собой лекарственное средство, являющееся ингибитором дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), и название его действующего вещества представляет собой (R)-3-амино-1-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазол[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он. Ситаглиптин регулирует уровень сахара в крови путем ингибирования разрушения гормонов желудочно-кишечного тракта, называемых инкретинами, для обеспечения успешного функционирования инкретиннов, которые регулируют инсулин и глюкагон, в организме. Известно, что при пероральном введении ситаглиптина пациенту с диабетом 2 типа уровни HbA1c значительно снижаются, и уровни сахара в крови натощак и сахара после приема пищи снижаются.

Дапаглифлозин (наименование продукта: таблетка FORXIGA) представляет собой лекарственное средство, являющееся ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2), и название его действующего вещества представляет собой (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил]-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол. Дапаглифлозин селективно ингибирует SGLT2 в почках и увеличивает экскрецию глюкозы с мочой, таким образом улучшая чувствительность к инсулину и отсрочивая начало осложнений диабета, и следовательно позволяет нормализовать уровни глюкозы в плазме. В настоящее время дапаглифлозин доступен на рынке от первоначального разработчика AstraZeneca AB в форме таблеток (таблетка FORXIGA), включающих пропиленгликольгидрат дапаглифлозина в качестве активного ингредиента.

Ситаглиптин и дапаглифлозин оказывают основное действие по снижению уровня сахара в крови без риска достижения низкого уровня сахара в крови. Дополнительно, ситаглиптин обладает действием по защите бета-клеток поджелудочной железы и повышению уровня GLP-1, а дапаглифлозин оказывает действие по снижению массы тела и снижению давления крови, и также с его использованием были получены клинические результаты, где комбинация двух активных ингредиентов обладала синергическим действием. Дополнительно, в случае пациентов с диабетом по мере развития диабета становится трудно контролировать уровень сахара в крови, что приводит к осложнениям. В частности, более вероятно, что пожилые пациенты с диабетом будут страдать от высокого давления крови, ожирения и гиперлипидемии. Вследствие этих особенностей пациентов с диабетом соблюдение предписанного режима лечения представляет собой очень важный фактор, и уменьшение следованию предписанному режиму лечения не только снижает качество жизни пациента, но также уменьшает скорость лечения пациента, увеличивая стоимость персонального лечения и увеличивая страховое финансирование. Следовательно, необходимо разработать составную композицию, включающую ситаглиптин и дапаглифлозин.

Однако задачу разработать составную композицию до сих пор не ставили из-за многочисленных проблем, которые необходимо преодолеть для того, чтобы обеспечить безопасную подходящую продуктивность, скорость растворения и стабильность. При использовании ситаглиптина в качестве активного ингредиента возникают проблемы, связанные с высоким содержанием активного ингредиента в таблетке и вероятным

залипанием пуансона, происходящим во время процесса производства, поскольку активный ингредиент обладает вязкостью. Кроме того, дапаглифлозин в качестве активного ингредиента обладает плохой продуктивностью, поскольку он имеет большой объем даже в маленьком количестве вследствие низкой плотности, и с ним связана проблема сложности обеспечения продуктивности композиции, поскольку с большой вероятностью происходит отделение слоя от других активных ингредиентов и эксципиентов и слипание вследствие агрегационных свойств активных ингредиентов.

Кроме того, время, необходимое для достижения концентрации лекарственного средства в плазме максимального значения ( $T_{max}$ ), составляет примерно 1 час как для ситаглиптина, так и для дапаглифлозина (от 1 до 4 часов для ситаглиптина и от 1 до 2 часов для дапаглифлозина), и существует потребность в разработке составной композиции, включающей эти два ингредиента и одновременно имеющей превосходную скорость растворения.

Для разработки составной композиции, которая может удовлетворять всем фармацевтическим требованиям, таким как подходящая продуктивность, скорость растворения и стабильность, одна из наиболее важных и трудных задач в области разработки составных композиций заключается в выборе эксципиента, который может удовлетворять требованию совместимости композиции для двух различных соединений.

[Документ из уровня техники]

[Патентный документ] KR 10-2016-0111237

## ОПИСАНИЕ ВОПЛОЩЕНИЙ ТЕХНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

В одном аспекте настоящего изобретения предложена составная композиция, включающая ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат, каждый из которых обладает превосходной продуктивностью, скоростью растворения, стабильностью и совместимостью в комбинации.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения такой составной композиции.

Другие задачи и преимущества настоящего изобретения будут более понятны из следующего подробного описания вместе с прилагаемой формулой изобретения. Воплощения, не описанные в настоящем описании, по существу понимает и может

вывести специалист в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение или в близкой области техники, и следовательно их описание опущено.

### ТЕХНИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ

В одном аспекте предложена составная композиция, включающая сухие гранулы, включающие:

ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат,  
дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат и  
стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества,

где указанные сухие гранулы могут содержать от 1 масс.% до 5 масс.%  
стеарилфумарата натрия относительно общей массы составной композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения составной композиции согласно одному аспекту, включающий:

получение порции смеси, включающей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество,

сухое гранулирование этой порции смеси, и

дополнительное добавление смазывающего вещества к гранулированному материалу и их смешивание.

### ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Составную композицию, включающую ситаглиптин и дапаглифлозин, согласно одному аспекту можно получить в форме составной композиции с превосходной продуктивностью, скоростью растворения, стабильностью и совместимостью в комбинации, таким образом увеличивая соблюдение предписанного режима лечения пациентами, нуждающимися в совместном введении этих двух лекарственных средств. Способ получения такой составной композиции согласно одному аспекту может улучшать фармацевтические свойства составной композиции, такие как свойства текучести и таблетирования, таким образом увеличивая продуктивность производства.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлены изображения прессованных пластов и таблеток в зависимости от присутствия или отсутствия стеарата магния.

На Фиг. 2 представлены изображения таблетки, полученной путем смешивания и таблетирования ситаглиптина и лактозы, и таблетки, полученной путем смешивания и таблетирования ситаглиптина и эксципиента, отличного от лактозы.

На Фиг. 3 представлены изображения, показывающие внешний вид таблеток из Примера 5 и Сравнительного Примера 5 после таблетирования, полученных с различным количеством стеарилфумарата натрия (PRUV®), и результаты измерения времени, необходимого для выгрузки смешанного порошка во время получения каждой таблетки.

На Фиг. 4 представлен график, на котором показаны результаты тестов по растворению ситаглиптина из Примеров 5-8 и Сравнительных Примеров 6 и 8.

На Фиг. 5 представлен график, на котором показаны результаты тестов по растворению дапаглифлозина из Примеров 5-8 и Сравнительных Примеров 6 и 8.

На каждой из Фиг. 6-9 представлен график, на котором показаны результаты тестов по растворению ситаглиптина и дапаглифлозина из Примеров 9-14 и Сравнительных Примеров 9-14 с различным количеством стеарилфумарата натрия (PRUV®) и/или L-HPC (низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы) в составной композиции.

На Фиг. 10 представлены изображения внешнего вида таблеток, результаты измерения толщины таблеток и рассчитанные скорости набухания таблеток из Примеров 9-11 и Сравнительных Примеров 9-11 после хранения в течение 1 недели в условиях ускоренного воздействия (при 40°C и относительной влажности 75% в открытой емкости).

На Фиг. 11 представлены изображения внешнего вида пластов при прессовании для изготовления сухих гранул в зависимости от наличия или отсутствия стеарилфумарата натрия (PRUV®) из Примера 9 и Сравнительного Примера 12.

На Фиг. 12 представлен график, на котором показаны результаты измерений общего содержания производных соединений (%) ситаглиптина в условиях ускоренного воздействия из Примеров 9-14 и Сравнительных Примеров 9-14.

На Фиг. 13 представлен график, на котором показаны результаты измерений общего содержания производных соединений (%) дапаглифлозина в условиях ускоренного воздействия из Примеров 9-14 и Сравнительных Примеров 9-14.

На Фиг. 14 представлен график, на котором показаны результаты измерений общего содержания производных соединений (%) ситаглиптина через 1 и 2 недели в условиях перенасыщения водой (при 25°C и относительной влажности 90%) из Примеров 10, 15 и 16 и Сравнительных Примеров 15-17 с различным содержанием воды в составной композиции.

На Фиг. 15 представлен график, на котором показаны результаты измерений общего содержания производных соединений (%) дапаглифлозина через 1 и 2 недели в условиях перенасыщения водой (при 25°C и относительной влажности 90%) из Примеров 10, 15 и 16 и Сравнительных Примеров 15-17 с различным содержанием воды в составной композиции.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Здесь и далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Все технические термины, используемые здесь, имеют такие же значения, как обычно понимает специалист в данной области техники, если не указано иное. Дополнительно, хотя здесь описаны предпочтительные способы или образцы, подобные или эквивалентные способы или образцы также попадают в объем настоящего изобретения. Дополнительно считают, что числовые величины, описанные здесь, включают значение "примерно", даже если это специально не указано. Содержание всех публикаций, включенных сюда посредством ссылки, тем самым включено посредством ссылки во всей своей полноте. Как его используют здесь, термин "примерно" означает, что значение, к которому он относится, может варьировать в некоторой степени. Например, выражение "примерно 5" подразумевает 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. Как их используют 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 аспекте настоящего изобретения предложена составная композиция, включающая сухие гранулы, включающие ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат;

дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат;

и стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества,

где указанные сухие гранулы могут содержать от 1 масс.% до 5 масс.% стеарилфумарата натрия относительно общей массы составной композиции.

В одном воплощении стеарилфумарат натрия может быть дополнительно включен в качестве смазывающего вещества с наружной стороны сухих гранул, где общее количество стеарилфумарата натрия, присутствующего в составной композиции,

может составлять от 3 масс.% до 8 масс.% относительно общей массы составной композиции.

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

Его фармацевтически приемлемая соль относится к любой фармацевтически приемлемой соли, которую обычно можно использовать в данной области техники.

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

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 дапаглифлозина L-пролин или дапаглифлозина пропандиол.

В одном воплощении ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль или их гидрат может быть включен(а) в количестве от 10 масс.% до 40 масс.%, например от 25 масс.% до 35 масс.%, от общей массы составной композиции.

В одном воплощении дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль или их гидрат может быть включен(а) в количестве от 2 масс.% до 10 масс.%, или например, от 2 масс.% до 6 масс.% от общей массы составной композиции.

Согласно экспериментальным данным стеарат магния, который чаще всего используют в качестве смазывающего вещества, повышает продуктивность и улучшает свойства таблетирования составной композиции по настоящему изобретению, но был обнаружен его очень большой недостаток, связанный с тем, что он увеличивает содержание соединений-производных активных ингредиентов с течением времени (Тестовые Примеры 1 и 3). Напротив, стеарилфумарат натрия может повышать продуктивность и улучшать свойства таблетирования, а также может образовывать составную композицию, достаточно стабильную для того, чтобы удовлетворять стандартным допустимым уровням производных соединений (Тестовый пример 3). Стеарилфумарат натрия может быть включен в сухие гранулы в количестве от 1 масс.% до 5 масс.% относительно общей массы составной композиции, и при содержании меньше нижней границы этого диапазона достаточная продуктивность может быть не обеспечена, а при содержании выше верхней границы этого диапазона скорость

диссоциации и стабильность активного ингредиента могут быть понижены (см. Тестовые Примеры 4, 5, 6, 7 и 8). Возможно, стеарилфумарат натрия может быть дополнительно включен с наружной стороны сухих гранул, где общее количество стеарилфумарата натрия, присутствующего в составной композиции, включая его количество на наружной поверхности, может составлять от 3 масс.% до 8 масс.% относительно общей массы составной композиции. При содержании меньше нижней границы этого диапазона достаточная продуктивность может быть не обеспечена, а при содержании выше верхней границы этого диапазона скорость диссоциации и стабильность активного ингредиента могут быть понижены (см. Тестовый Пример 4 и Тестовый Пример 8).

Составная композиция может включать один или более чем один эксципиент, выбранный из разбавителя, разрыхлителя, связывающего вещества, смазывающего вещества и агента, контролирующего высвобождение.

Разбавитель может быть выбран из группы, состоящей например из D-маннита, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС), микрокристаллической целлюлозы (МСС), сахарозы, сорбита, ксилита, глюкозы и любых их смесей, но не ограничиваясь ими.

В одном воплощении разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из D-маннита, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС), микрокристаллической целлюлозы и любой их смеси.

Разрыхлитель, например, может быть, выбран из группы, состоящей из кросповидона, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (поперечно-сшитой СМС Na или кроскармеллозы натрия), кукурузного крахмала, карбоксиметилцеллюлозы кальция, натрия крахмалгликолята, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС) и любой их смеси, но не ограничиваясь ими. В одном воплощении разрыхлитель может представлять собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-НРС).

Связывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, например, из карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, желатина, повидона и любых их смесей, но не ограничиваясь ими. В одном

воплощении связывающее вещество может представлять собой гидроксипропилцеллюлозу.

Агент, контролирующий высвобождение, может быть выбран из группы, состоящей, например, 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 ограничиваясь ими. В одном воплощении агент, контролирующий высвобождение, может представлять собой гидроксипропилцеллюлозу.

В одном воплощении составная композиция может включать эксципиент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы (МСС), маннита, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС), кросповидона, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (поперечно-сшитой СМС Na), гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и любых их смесей.

В одном воплощении сухие гранулы могут содержать от 5 масс.% до 20 масс.% низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС) в качестве разрыхлителя относительно общей массы составной композиции. Когда содержание L-НРС меньше нижней границы указанного диапазона содержания, скорость распада может быть понижена, и соответственно может возникать проблема, связанная с пониженной начальной скоростью растворения. С другой стороны, когда содержание L-НРС выше верхней границы указанного диапазона содержания, скорость набухания таблетки может быстро увеличиваться вследствие поглощения воды во время хранения, приводя к существенному снижению стабильности свойств (см. Тестовый Пример 7) и существенному повышению содержания соединений-производных активного ингредиента (см. Тестовый Пример 8).

В одном воплощении сухие гранулы могут включать воду в количестве 5 масс.% или менее относительно общей массы составной композиции. Было обнаружено, что когда содержание воды больше верхней границы этого диапазона, содержание чувствительных к воде веществ-производных двух активных ингредиентов значительно увеличивалось (см. Тестовый Пример 9). Следовательно, при изменении выбираемых партии/сорта исходного материала эксципиента, путем выбора исходного вещества с низким содержанием воды можно получить стабильную составную композицию,

которая может предупреждать увеличение содержания веществ-производных активного ингредиента.

Составная композиция может быть в форме таблетки, капсулы или гранул. В одном воплощении составная композиция может представлять собой смешанную таблетку или двухслойную таблетку.

Составная композиция может дополнительно включать фармацевтически приемлемый эксципиент. Фармацевтически приемлемый эксципиент может представлять собой ингредиент, выбранный из группы, состоящей из антиоксидантов, подсластителей, консервантов, покрытий, агентов, регулирующих вязкость, и любые их смеси.

Таблетка может быть дополнительно покрыта согласно способу, относящемуся к родственной области техники, основой фармацевтического пленочного покрытия немедленного высвобождения, которую обычно можно использовать в данной области техники. В одном воплощении таблетка может быть покрыта покрывающим раствором Opatry II, образующего влагоустойчивую пленку, составляющую примерно 3% относительно общей массы таблетки без покрытия.

Составная композиция может быть в форме, где ширина и длина каждая составляет примерно от 5 мм до 15 мм. Составная композиция может иметь толщину примерно от 3 мм примерно до 8 мм. В одном воплощении составная композиция может быть в форме, где ширина и длина каждая составляет примерно от 5 мм примерно до 15 мм, и толщина составляет примерно от 3 мм примерно до 8 мм. В одном воплощении составная композиция может быть в форме, где ширина составляет примерно от 10 мм примерно до 15 мм, длина составляет примерно от 5 мм примерно до 10 мм, и толщина составляет примерно от 3 мм примерно до 8 мм. Ширина составной композиции может составлять, например, примерно 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм. Длина составной композиции может составлять, например, примерно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мм. Толщина составной композиции может составлять, например, примерно 3, 4, 5, 6, 7 или 8 мм.

Составная композиция может представлять собой прямоугольную таблетку с закругленными углами. Составную композицию может быть легче проглатывать, чем при приеме двух отдельных таблеток, каждая из которых содержит один активный ингредиент. Обычно, когда таблетка проходит через узкое место в горле организма человека после введения лекарственного средства, таблетка проходит через горло при

сохранении наименьшей площади поперечного сечения. В это время для сохранения небольшой площади поперечного сечения таблетки проглатывание в горло происходит при сохранении двух самых маленьких переменных из ширины, длины и толщины таблетки. В составной композиции, включающей два активных ингредиента ситаглиптин и дапаглифлозин, согласно одному воплощению размер и масса лекарственного средства и площадь поперечного сечения при проглатывании могут быть уменьшены, и удобство приема лекарственного средства для пациента, который чувствует неудобство при проглатывании, может быть увеличено, по сравнению со случаем одновременного приема 2 индивидуальных таблеток отдельных ингредиентов.

Составная композиция может дополнительно включать один или более чем один антидиабетический агент. Например, составная композиция может включать метформин или его фармацевтически приемлемую соль. В одном воплощении составная композиция может представлять собой составной препарат из трех лекарственных средств, включающих ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин.

В другом аспекте предложен способ получения составной композиции.

В одном воплощении способ получения такой составной композиции может включать:

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

сухое гранулирование этой порции смеси; и

дополнительное добавление смазывающего вещества к гранулированному материалу и их смешивание.

Сухое гранулирование можно выполнять способом сухого гранулирования, обычно используемым в области фармацевтики. В одном воплощении способ сухого гранулирования может включать образование компактных пластов с помощью роликового пресса.

В одном воплощении способ получения может дополнительно включать таблетирование гранул, смешанных со смазывающим веществом.

Далее одно или более чем одно воплощение настоящего изобретения будет описано более подробно со ссылкой на следующие примеры. Однако эти примеры предназначены исключительно для иллюстративных целей и не предназначены

каким-либо образом ограничивать объем одного или более чем одного из воплощений настоящего изобретения.

### **Способы тестирования**

В следующих Тестовых Примерах анализ производных соединений, анализ растворенных веществ и анализ содержания проводили в следующих условиях.

#### **1. Условия анализа производных соединений [метод HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография)]**

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                  |            |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------|
| Детектор                   | Спектрофотометр поглощения в ультрафиолетовом диапазоне (длина волны измерений: 220 нм)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                  |            |
| Колонка                    | C18 HPLC (15 см × 4,6 мм, 2,7 мкм) или эквивалентная колонка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                  |            |
| Температура колонки        | 30°C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                  |            |
| Поток                      | Время (мин)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Подвижная фаза А | Подвижная фаза Б | Поток      |
|                            | 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 буферный раствор/ - Подвижная фаза Б: ацетонитрил                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                  |            |
| Растворитель               | Раствор подвижной фазы А : раствор подвижной фазы Б = 60 : 40 (об./об.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                  |            |
| Время анализа              | 80 минут                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                  |            |
| Время введения             | 10 мкл раствора образца и стандартного раствора                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                  |            |
| Получение раствора образца | Примерно 20 таблеток точно взвешивали. Затем таблетки помещали в мерную колбу на 500 мл с последующим добавлением магнитного бруска и примерно 600 мл растворителя и перемешиванием в течение 60 минут до полного растворения. Затем магнитный брусок вынимали и растворитель добавляли до мерки. Полученный раствор фильтровали через 0,45 мкм-мембранный фильтр и использовали в качестве раствора образца. |                  |                  |            |

#### **2. Условия анализа растворения [метод HPLC]**

|          |                                                                                         |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Детектор | Спектрофотометр поглощения в ультрафиолетовом диапазоне (длина волны измерений: 205 нм) |
| Колонка  | C18 HPLC (15 см × 4,6 мм, 5 мкм) или эквивалентная колонка                              |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Температура колонки                                         | 25°C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Поток                                                       | 1,0 мл/мин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Подвижная фаза                                              | pH 7,2 буферный раствор : ацетонитрил = 3:2 (об./об.)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Растворитель                                                | Идентичный подвижной фазе                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Время анализа                                               | 30 минут                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Время введения                                              | 20 мкл раствора образца и стандартного раствора                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Получение раствора образца                                  | После начала элюции в точке отбора образцов отбирали 10 мл элюата с последующим фильтрованием через 0,45 мкм-мембранный фильтр в качестве раствора образца.                                                                                                                                                                      |
| Прибор для определения скорости растворения                 | Способ 2 (способ с использованием лопастной мешалки) метода теста растворимости общего метода тестирования Кореической Фармакопеи                                                                                                                                                                                                |
| Жидкость для теста растворимости                            | 900 мл жидкости pH 1,2 (первый раствор в способе теста дезинтеграции Кореической Фармакопеи)                                                                                                                                                                                                                                     |
| Температура в приборе для определения скорости растворения  | 37°C ± 0,5°C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Число оборотов прибора для определения скорости растворения | 75 ± 2 об/мин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Получение раствора образца                                  | Брали 1 таблетку лекарственного средства и 900 мл раствора теста растворимости использовали для выполнения теста в соответствии с условиями растворения. Отбирали по 10 мл элюата через определенные промежутки времени с последующим фильтрованием через 0,45 мкм-мембранный фильтр для применения в качестве раствора образца. |

Согласно FDA Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review время достижения максимальной концентрации в плазме (T<sub>max</sub>) для ситаглиптина и дапаглифлозина составляет примерно от 1 до 4 часов и примерно от 0,5 до 1,5 часов, соответственно, и биодоступность ситаглиптина и дапаглифлозина составляет, соответственно, 78% и 87%. Соответственно, раствор теста растворимости с pH 1,2 был выбран в качестве раствора теста растворимости IVIVC (с корреляцией *in vitro-in vivo*) для каждого активного ингредиента, и интервалы отбора проб в тесте растворимости были установлены как 5, 10, 15, 30, 45 минут с последующим измерением скорости растворения до конечного насыщения.

### **3. Условия анализа содержания [метод HPLC]**

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Детектор                   | Спектрофотометр поглощения в ультрафиолетовом диапазоне (длина волны измерений: 205 нм)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Колонка                    | C18 HPLC (15 см × 4,6 мм, 5 мкм) или эквивалентная колонка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Температура колонки        | 25°C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Поток                      | 1,0 мл/мин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Подвижная фаза             | pH 7,2 буферный раствор : ацетонитрил = 3:2 (об./об.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Растворитель               | Идентичный подвижной фазе                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Время анализа              | 30 минут                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Время введения             | 20 мкл раствора образца и стандартного раствора                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Получение раствора образца | Брали 5 Т таблеток и помещали их в мерную колбу на 500 мл. Затем в колбу добавляли примерно 300 мл растворителя и выполняли ультразвуковую экстракцию в течение примерно 1 часа. После охлаждения мерной колбы при комнатной температуре растворитель добавляли до метки. 4 мл жидкости отбирали из мерной колбы и помещали в мерную колбу на 50 мл, и растворитель добавляли до метки. Полученный раствор фильтровали через 0,45 мкм-мембранный фильтр и использовали в качестве раствора образца. |

### **Тестовый пример 1: Тест на производные соединения в зависимости от смазывающих веществ**

Исследовали стабильность составной композиции при обычном применении стеарата магния, используемого качестве смазывающего вещества. Таблетки с составом согласно Таблице 1 получали в соответствии со следующим [Способом получения образца]. Затем измеряли содержание производных соединений для каждого образца (Таблицы 1-3), сравнивали внешние признаки прессованных пластов и таблеток в зависимости от присутствия или отсутствия стеарата магния (Фиг. 1). На Фиг. 1 представлены изображения прессованных пластов и таблеток в зависимости от присутствия или отсутствия стеарата магния.

[Способ получения образца]

(1) Взвешивание: каждый ингредиент взвешивали до достижения количества 1000г.

(2) Просеивание: все ингредиенты, кроме смазывающего вещества, добавляемого при конечном смешивании, просеивали через сито 30-меш.

(3) Смешивание: порошок, просеянный через сито, перемешивали в бункерном смесителе при 17 об/мин в течение 30 мин.

(4) Прессование: прессованные пласти формируют с помощью роликового пресса при скорости вращения ролика 3,0 об/мин и скорости вращения винта 35,0 об/мин при гидравлическом давлении 2,5 МПа.

(5) Сортировка по размеру: пласти, полученные на стадии (4), сортировали по размеру 20-меш с помощью осциллятора.

(6) Конечное смешивание: продукт, полученный на стадии (5), и смазывающее вещество для конечного смешивания помещали в бункерный смеситель и перемешивали при 17 об/мин в течение 5 мин.

(7) Таблетирование: Таблетирование выполняли для твердости таблетки от 10 кПа до 12 кПа с помощью AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) с круговым пуансоном диаметром 8,0 мм.

**[Таблица 1]**

| Процесс                                                                                              | Компонент                                   | Состав 1<br>(один<br>ингредиент<br>сита-<br>глиптин) | Состав 2<br>(один<br>ингредиент<br>дапагли-<br>флозин) | Состав 3<br>(Составные<br>ингредиенты<br>дапаглифлозин и<br>ситаглиптин) | Состав 4<br>(Составные<br>ингредиенты<br>кроме<br>стеарата Mg) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Взвешивание<br>↓<br>Просеивание и<br>смешивание<br>↓<br>Прессование<br>↓<br>Сортировка<br>по размеру | Ситаглиптина<br>фосфата гидрат              | 128,5                                                | -                                                      | 128,5                                                                    |                                                                |
|                                                                                                      | Дапаглифлозина<br>пропандиол                | -                                                    | 12,3                                                   | 12,3                                                                     |                                                                |
|                                                                                                      | Микрористалли-<br>ческая целлюлоза<br>(МСС) | 153,2                                                | 269,4                                                  | 140,9                                                                    | 148,9                                                          |
|                                                                                                      | D-маннит                                    | 102,0                                                |                                                        |                                                                          |                                                                |
|                                                                                                      | Кроскармеллоза<br>натрия                    | 8,3                                                  |                                                        |                                                                          |                                                                |
|                                                                                                      | Стеарат магния                              | 4,0                                                  |                                                        |                                                                          | 0,0                                                            |
| Конечное<br>смешивание                                                                               | Стеарат магния                              | 4,0                                                  |                                                        |                                                                          | 0,0                                                            |
| Всего (мг)                                                                                           |                                             | 400,0                                                |                                                        |                                                                          | 400,0                                                          |

**[Таблица 2] Результаты анализа производного соединения в условиях ускоренного воздействия**

Результаты общего содержания производного соединения (%) ситаглиптина [относительно общего содержания производных соединений 0,2 % или менее]

|  | Состав 1<br>(один<br>ингредиент<br>ситаглиптин) | Состав 2<br>(один<br>ингредиент<br>дапаглифлозин) | Состав 3<br>(дапаглифлозин<br>и ситаглиптин) | Состав 4<br>(Составные<br>ингредиенты<br>кроме стеарата) |
|--|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|  |                                                 |                                                   |                                              |                                                          |

|                                                    |      |   |             | <b>Mg)</b> |
|----------------------------------------------------|------|---|-------------|------------|
| <b>Исходное состояние</b>                          | 0,01 | - | 0,01        | 0,01       |
| <b>1 месяц в условиях ускоренного воздействия</b>  | 0,03 | - | 0,09        | 0,04       |
| <b>3 месяца в условиях ускоренного воздействия</b> | 0,08 | - | <b>0,25</b> | 0,09       |

**[Таблица 3] Результаты анализа производных соединений в условиях ускоренного воздействия**

Результаты по общему содержанию производного соединения (%) дапаглифлозина [относительно общего содержания производных соединений 2,0% или менее]

|                                                    | <b>Состав 1<br/>(один<br/>ингредиент<br/>ситаглиптин)</b> | <b>Состав 2<br/>(один<br/>ингредиент<br/>дапаглифлозин)</b> | <b>Состав 3<br/>(Составные<br/>ингредиенты<br/>дапаглифлозин<br/>и ситаглиптин)</b> | <b>Состав 4<br/>(Составные<br/>ингредиенты +<br/>исключая<br/>стеарат Mg)</b> |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Исходное состояние</b>                          | -                                                         | 0,03                                                        | 0,05                                                                                | 0,04                                                                          |
| <b>1 месяц в условиях ускоренного воздействия</b>  | -                                                         | 0,20                                                        | 0,78                                                                                | 0,22                                                                          |
| <b>3 месяца в условиях ускоренного воздействия</b> | -                                                         | 0,58                                                        | <b>2,21</b>                                                                         | 0,63                                                                          |

Согласно представленным выше экспериментальным результатам при использовании стеарата магния в качестве смазывающего вещества в смешанных гранулах, включающих ситаглиптин и дапаглифлозин вместе, содержание производных соединений значительно увеличивалось в условиях ускоренного хранения. Дополнительно, при исключении стеарата магния наблюдали снижение продуктивности вследствие проблемы прилипания к пуансону и производственному оборудованию во время процесса гранулирования и таблетирования продукта. Следовательно, было подтверждено, что хотя смазывающее вещество необходимо для свойств продуктивности и таблетирования, стеарат магния уменьшает стабильность активных ингредиентов и является неприемлемым.

**Тестовый пример 2: Тест на содержание производных соединений в зависимости от эксципиентов**

**Пример получения 1**

Для оценки стабильности при совместном содержании двух активных ингредиентов, ситаглиптина и дапаглифлозина, таблетки, включающие 128,5 мг ситаглиптина фосфата гидрата (100 мг ситаглиптина) и 12,3 мг дапаглифлозина пропандиола (10 мг дапаглифлозина) получали путем прессования. С помощью прибора для таблетирования AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) получали пласты, и количество производных соединений, образованных в условиях ускоренного воздействия (40°C/75% RH) в течение 1 месяца/2 месяцев измеряли для подтверждения стабильности.

### **Пример получения 2**

Для определения совместимости комбинации 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 в трубчатом смесителе в течение 30 минут. Затем туда добавляли другой активный ингредиент дапаглифлозин, перемешивали и спрессовывали для получения таблеток. С помощью прибора для таблетирования AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) получали пласты, и количество производных соединений, образованных в условиях ускоренного воздействия (40°C/75% RH) в течение 1 месяца/2 месяцев измеряли для подтверждения стабильности.

### **Пример получения 3**

Для определения совместимости комбинации активного ингредиента дапаглифлозина с эксципиентами дапаглифлозин смешивали с каждым из различных типов эксципиентов. Активный ингредиент дапаглифлозин и каждый эксципиент просеивали через сито 20-меш и затем смешивали в трубчатом смесителе в течение 30 минут. Затем туда добавляли другой активный ингредиент ситаглиптин, перемешивали и спрессовывали для образования таблеток. С помощью прибора для таблетирования AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) получали пласты, и количество производных соединений, образованных в условиях ускоренного воздействия (40°C/75% RH) в течение 1 месяца/2 месяцев измеряли для подтверждения стабильности.

### **Стандартный уровень общего содержания производных соединений**

В соответствии со стандартами Кореи по допустимому содержанию производных соединений применяемые в настоящее время стандартные допустимые уровни общего содержания производного соединения составляют 0,2% или менее для

общего содержания производных соединений ситаглиптина и менее 2,0% для общего содержания производных соединений дапаглифлозина.

**[Таблица 4] Общее содержание производных соединений ситаглиптина (%)**

| Компонент                                            | API+<br>API                                         | Совместимость комбинации ситаглиптина |               |                   |        |               |                            |           |                       |                 |  |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------|-------------------|--------|---------------|----------------------------|-----------|-----------------------|-----------------|--|
|                                                      |                                                     | API+эксципиент (мг)                   |               |                   |        |               |                            |           |                       |                 |  |
| Ситаглиптина<br>фосфата<br>гидрат                    | 128,5 мг                                            | 128,5 мг (100 мг ситаглиптина)        |               |                   |        |               |                            |           |                       |                 |  |
| Дапа-<br>глифлозина<br>пропандиол                    | 12,3 мг                                             | 12,3 мг (10 мг дапаглифлозина)        |               |                   |        |               |                            |           |                       |                 |  |
| Эксципиент                                           | -                                                   | 150 мг                                | 150 мг        | 150 мг            | 150 мг | 150 мг        | 150 мг                     | 150 мг    | 50 мг                 | 50 мг           |  |
|                                                      | Дапа-<br>глифло-<br>зин                             | МСС                                   | ДСР<br>гидрат | Лактозы<br>гидрат | Маннит | ДСР<br>гидрат | Прежелатинизир.<br>крахмал | L-<br>HPC | Крос-<br>пови-<br>дон | С.<br>СМС<br>Na |  |
|                                                      | Исходное<br>состояние                               | 0,01                                  | 0,01          | 0,01              | 0,01   | 0,02          | 0,01                       | 0,01      | 0,02                  | 0,01            |  |
|                                                      | 1 месяц в<br>условиях<br>ускоренного<br>воздействия | 0,02                                  | 0,02          | 0,14              | 0,03   | 0,17          | 0,05                       | 0,02      | 0,04                  | 0,02            |  |
| 2 месяца в<br>условиях<br>ускоренного<br>воздействия | 0,03                                                | 0,03                                  | 0,03          | 0,28              | 0,04   | 0,31          | 0,07                       | 0,06      | 0,05                  | 0,03            |  |

Результаты тестирования на содержание производных соединений, выполненных с использованием таблеток, полученных в Примере получения 1 и Примере получения 2, представлены в Таблице 4. Как показано в Таблице 4, для ситаглиптина при включении лактозы гидрата или гидрата гидрофосфата кальция (ДСР) в качестве эксципиента, общее содержание производных соединений составляло более 0,2% в каждом случае, что не соответствует стандартному допустимому уровню.

В частности, когда ситаглиптин и лактозы гидрат смешивали и наблюдали внешние признаки через два месяца ускоренного воздействия, обнаружили явление потемнения вследствие реакции Майяра, в результате которой образуется коричневое вещество при высокой температуре, что подтверждает, что эта композиция не подходит для применения (Фиг. 2). На Фиг. 2 представлены изображения таблетки, полученной путем смешивания и таблетирования ситаглиптина и лактозы гидрата, и таблетки, полученной путем смешивания и таблетирования ситаглиптина и эксципиента, отличного от лактозы.

**[Таблица 5] Общее содержание производных соединений дапаглифлозина (%)**

| Компонент                              | API+<br>API<br>(мг)                                  | Совместимость комбинации дапаглифлозина |               |                   |        |               |                            |           |                   |                 |      |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|-------------------|--------|---------------|----------------------------|-----------|-------------------|-----------------|------|
|                                        |                                                      | API+эксципиент (мг)                     |               |                   |        |               |                            |           |                   |                 |      |
| Дапа-<br>глифлозина<br>пропандиол      | 12,3                                                 | 12,3 мг (10 мг дапаглифлозина)          |               |                   |        |               |                            |           |                   |                 |      |
| Сита-<br>глиптина<br>фосфата<br>гидрат | 128,5 мг                                             | 128,5 мг (100 мг ситаглиптина)          |               |                   |        |               |                            |           |                   |                 |      |
| Эксципиент                             | -                                                    | 150 мг                                  | 150 мг        | 150 мг            | 150 мг | 150 мг        | 150 мг                     | 150 мг    | 50 мг             | 50 мг           |      |
|                                        | Сита-<br>глиптин                                     | МСС                                     | DCP<br>гидрат | Лактозы<br>гидрат | Маннит | DCP<br>гидрат | Прежелатинизир.<br>крахмал | L-<br>HPC | Кросс-<br>повидон | С.<br>СМС<br>Na |      |
|                                        | Исходное<br>состояние                                | 0,01                                    | 0,03          | 0,05              | 0,04   | 0,04          | 0,05                       | 0,05      | 0,04              | 0,04            | 0,04 |
|                                        | 1 месяц в<br>условиях<br>ускоренного<br>воздействия  | 0,02                                    | 0,04          | 1,79              | 0,05   | 0,07          | 0,98                       | 0,07      | 0,05              | 0,05            | 0,05 |
|                                        | 2 месяца в<br>условиях<br>ускоренного<br>воздействия | 0,03                                    | 0,05          | 3,52              | 0,06   | 0,08          | 1,25                       | 0,09      | 0,08              | 0,06            | 0,06 |

Результаты тестирования на содержание производных соединений, выполненного с использованием таблеток, полученных в Примере получения 1 и Примере получения 3, представлены в Таблице 5. Как показано в Таблице 5, для дапаглифлозина при включении ангидрида гидрофосфата кальция (DCP) в качестве эксципиента общее содержание производных соединений было более 2,0%, что не соответствует стандартному допустимому уровню. Дополнительно, при включении гидрата гидрофосфата кальция (DCP) в качестве эксципиента общее содержание производных соединений соответствовало стандартному допустимому уровню, но было выше по сравнению с другими эксципиентами.

**Тестовый пример 3: Тестирование на содержание производных соединений в зависимости от смазывающих веществ и эксципиентов**

На основании результатов по сравнению стабильности, относящимся к каждому составу, в Тестовых примерах 1 и 2, было подтверждено, что необходимо выбирать смазывающие вещества или эксципиенты, подходящие для получения и имеющие подтвержденную стабильность. Соответственно, было выполнено тестирование

стабильности с различными типами смазывающих веществ и эксципиентов. После завершения получения таблеток тестирование стабильности проводили в условиях ускоренного и стрессового воздействия.

Получали таблетки с составом в соответствии с Таблицей 6 согласно следующему [Способу получения образца].

[Способ получения образца]

(1) Взвешивание: каждый ингредиент взвешивали до достижения количества 1000 Т.

(2) Просеивание: все эксципиенты за исключением смазывающего вещества, добавляемого при конечном смешивании, просеивали через сито 30-меш.

(3) Смешивание: порошок, просыанный через сито, перемешивали в бункерном смесителе при 17 об/мин в течение 30 мин.

(4) Прессование: прессованные пласти получали с помощью роликового пресса при скорости вращения ролика 3,0 об/мин и скорости вращения винта 35,0 об/мин при гидравлическом давлении 2,5 МПа.

(5) Сортировка по размеру: пласти, полученные на стадии (4), сортировали по размеру 20-меш с помощью осциллятора.

(6) Конечное смешивание: продукт, полученный на стадии (5), и оставшееся смазывающее вещество для конечного смешивания помещали в бункерный смеситель и перемешивали в при 17 об/мин в течение 5 мин.

(7) Таблетирование: таблетирование выполняли с твердостью таблетки от 12 кр до 14 кр с помощью AutoTab-200TR (Ichihachi Seiki Co., Ltd, Japan) при помощи прямоугольного пуансона шириной 12,8 мм и длиной 7,0 мм.

**[Таблица 6] Состав в соответствии с типом эксципиента/смазывающего вещества**  
**[единиц: мг]**

| Процесс                | No. | Компонент | Пример 1                                   | Пример 2                                           | Пример 3                                          | Пример 4                                        | Сравнительный Пример 1                           | Сравнительный Пример 2                                  | Сравнительный Пример 3                                  | Сравнительный Пример 4                                        |
|------------------------|-----|-----------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Характеристики состава |     |           | Эксципиент: MCC<br>Смазывающее в-во: PRUV® | Эксципиент: MCC+ Маннит<br>Смазывающее в-во: PRUV® | Эксципиент: MCC+ L-HPC<br>Смазывающее в-во: PRUV® | Эксципиент: MCC+ DCP<br>Смазывающее в-во: PRUV® | Эксципиент: MCC+ Маннит<br>Смазывающее в-во: GMS | Эксципиент: MCC+ Маннит<br>Смазывающее в-во: Стеарат Mg | Эксципиент: MCC+ Маннит<br>Смазывающее в-во: Стеарат Са | Эксципиент: MCC+ Маннит<br>Смазывающее в-во: Стеарат Сахарозы |

|                                                                                                |    |                                                  |       |       |       |       |       |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| Взвешивание<br>↓<br>Просеивание и смешивание<br>↓<br>Прессование<br>↓<br>Сортировка по размеру | 1  | Ситаглиптина фосфата гидрат                      | 128,5 |       |       |       |       |      |      |
|                                                                                                | 2  | Дапаглифлозина пропандиол                        | 12,3  |       |       |       |       |      |      |
|                                                                                                | 3  | Микрокристаллическая целлюлоза (МСС)             | 242,9 | 142,9 |       |       |       |      |      |
|                                                                                                | 4  | D-маннит                                         | -     | 100,0 | -     | -     | 100,0 |      |      |
|                                                                                                | 5  | Низкозамещенная гидроксипропил-целлюлоза (L-HPC) | -     | -     | 100,0 | -     | -     | -    | -    |
|                                                                                                | 6  | Гидрофосфат кальция безводный (DCP)              | -     | -     | -     | 100,0 | -     | -    | -    |
|                                                                                                | 7  | Кроскармеллюза натрия                            | 8,3   |       |       |       |       |      |      |
|                                                                                                | 8  | Стеарилфумарат натрия (PRUV®)                    | 14,0  |       |       | -     | -     | -    | -    |
|                                                                                                | 9  | Глицерил моностеарат (GMS)                       | -     | -     | -     | -     | 14,0  | -    | -    |
|                                                                                                | 10 | Стеарат Mg                                       | -     | -     | -     | -     | -     | 14,0 | -    |
|                                                                                                | 11 | Стеарат Ca                                       | -     | -     | -     | -     | -     | -    | 14,0 |
|                                                                                                | 12 | Стеарат сахарозы                                 | -     | -     | -     | -     | -     | -    | 14,0 |
| Конечное смешивание                                                                            | 13 | Стеарилфумарат натрия (PRUV®)                    | 14,0  |       |       | -     | -     | -    | -    |
|                                                                                                | 14 | Глицерил моностеарат                             | -     | -     | -     | -     | 14,0  | -    | -    |
|                                                                                                | 15 | Стеарат Mg                                       | -     | -     | -     | -     | -     | 14,0 | -    |
|                                                                                                | 16 | Стеарат Ca                                       | -     | -     | -     | -     | -     | -    | 14,0 |
|                                                                                                | 17 | Стеарат сахарозы                                 | -     | -     | -     | -     | -     | -    | 14,0 |
| Всего (мг)                                                                                     |    |                                                  | 420,0 |       |       |       |       |      |      |

Результаты оценки общего содержания производных соединений ситаглиптина при хранении в условиях ускоренного воздействия (40°C, относительная влажность 75%) показаны в Таблице 7.

**[Таблица 7]**

**Результаты общего содержания производного соединения (%) ситаглиптина [относительно общего содержания производного соединения 0,2 % или менее]**

|                    | Пример 1 | Пример 2 | Пример 3 | Пример 4 | Сравнительный Пример 1 | Сравнительный Пример 2 | Сравнительный Пример 3 | Сравнительный Пример 4 |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Исходное состояние | 0,01     | 0,01     | 0,02     | 0,02     | 0,02                   | 0,01                   | 0,02                   | 0,02                   |

|                                             |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 месяц в условиях ускоренного воздействия  | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,04 | 0,22 | 0,26 | 0,22 | 0,24 |
| 3 месяца в условиях ускоренного воздействия | 0,05 | 0,06 | 0,05 | 0,09 | 0,62 | 0,81 | 0,73 | 0,82 |

Результаты оценки общего содержания родственных веществ дапаглифлозина при хранении в условиях ускоренного воздействия (40°C, относительная влажность 75%) представлены в Таблице 8.

**[Таблица 8]**

**Результаты общего содержания производного соединения (%) дапаглифлозина [относительно общего содержания производного соединения 2,0% или менее]**

|                                             | Пример 1 | Пример 2 | Пример 3 | Пример 4 | Сравнительный Пример 1 | Сравнительный Пример 2 | Сравнительный Пример 3 | Сравнительный Пример 4 |
|---------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Исходное состояние                          | 0,04     | 0,05     | 0,05     | 0,05     | 0,05                   | 0,05                   | 0,05                   | 0,05                   |
| 1 месяц в условиях ускоренного воздействия  | 0,23     | 0,22     | 0,26     | 0,92     | 0,42                   | 0,53                   | 0,48                   | 0,58                   |
| 3 месяца в условиях ускоренного воздействия | 0,68     | 0,73     | 0,75     | 2,30     | 1,62                   | 1,89                   | 1,79                   | 1,97                   |

Результаты оценки общего содержания производного соединения ситаглиптина при хранении в условиях стрессового воздействия (60°C) показаны в Таблице 9.

**[Таблица 9]**

**Результаты общего содержания производного соединения (%) ситаглиптина [относительно общего содержания производного соединения 0,2 % или менее]**

|                                            | Пример 1 | Пример 2 | Пример 3 | Пример 4 | Сравнительный Пример 1 | Сравнительный Пример 2 | Сравнительный Пример 3 | Сравнительный Пример 4 |
|--------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Исходное состояние                         | 0,02     | 0,01     | 0,01     | 0,02     | 0,02                   | 0,01                   | 0,02                   | 0,02                   |
| 1 месяц в условиях стрессового воздействия | 0,11     | 0,12     | 0,13     | 0,14     | 0,28                   | 0,38                   | 0,33                   | 0,35                   |

|                                                      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 3 месяца в<br>условиях<br>стрессового<br>воздействия | 0,14 | 0,16 | 0,18 | 0,18 | 0,85 | 1,18 | 1,02 | 1,21 |
|------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|

Результаты оценки общего содержания производных соединений дапаглифлозина при хранении в условиях стрессового воздействия (60°C) показаны в Таблице 10.

**[Таблица 10]**

**Результаты общего содержания производного соединения (%) дапаглифлозина [относительно общего содержания производного соединения 2,0% или менее]**

|                                                      | Пример<br>1 | Пример<br>2 | Пример<br>3 | Пример<br>4 | Сравни-<br>тельный<br>Пример<br>1 | Сравни-<br>тельный<br>Пример<br>2 | Сравни-<br>тельный<br>Пример<br>3 | Сравни-<br>тельный<br>Пример<br>4 |
|------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Исходное<br>состояние                                | 0,05        | 0,05        | 0,04        | 0,05        | 0,05                              | 0,05                              | 0,05                              | 0,05                              |
| 1 месяц в<br>условиях<br>стрессового<br>воздействия  | 0,24        | 0,26        | 0,33        | 1,11        | 0,51                              | 0,60                              | 0,54                              | 0,66                              |
| 3 месяца в<br>условиях<br>стрессового<br>воздействия | 0,98        | 0,99        | 1,08        | 2,75        | 1,97                              | 2,25                              | 2,16                              | 2,42                              |

Согласно результатам, представленным в Таблицах 7-10, при использовании стеарилфумарата натрия (PRUV®) в качестве смазывающего вещества (Примеры 1-3) стандартные уровни производных соединений были удовлетворительными, указывая на то, что стеарилфумарат натрия (PRUV®) является подходящим смазывающим веществом, не нарушающим стабильность. Однако согласно Сравнительным Примерам 1-4 было подтверждено, что другие смазывающие вещества: глицерилмоностеарат, стеарат магния, стеарат кальция и стеарат сахарозы не соответствовали стандартным допустимым уровням в условиях ускоренного или стрессового воздействия.

Дополнительно, когда микрокристаллическую целлюлозу, D-маннит и/или низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу использовали в качестве эксципиентов наряду со стеарилфумаратом натрия (PRUV®), стабильность в отношении производных соединений была подтверждена (Примеры 1-3). Однако когда в качестве эксципиента использовали безводный гидрофосфат кальция наряду со стеарилфумаратом натрия

В Тестовом примере 3 продуктивность в зависимости от количества смазывающего вещества оценивали для стеарилфумарата натрия (PRUV®) и микрокристаллической целлюлозы, D-маннита и низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, стабильность в отношении которых была подтверждена. Дополнительно, после завершения получения проб проводили оценку стабильности в условиях ускоренного или стрессового воздействия. Пробы получали таким же способом как в Тестовом Примере 3.

| Процесс                                                                                              | №.                            | Экципиент                                        | Сравнительн. Пр. 5                                                 | Пр. 5 | Пр. 6 | Сравнительн. Пр. 6 | Сравнительн. Пр. 7                                                 | Пр. 7 | Пр. 8 | Сравнительн. Пр. 8 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------------------|
| Характеристики состава                                                                               |                               |                                                  | Экципиент: MCC+маннит<br>PRUV® состав в соответствии с количеством |       |       |                    | Экципиент: MCC+ L-HPC<br>PRUV® состав в соответствии с количеством |       |       |                    |
| Взвешивание<br>↓<br>Проецирование<br>и<br>сметание<br>↓<br>Прессование<br>↓<br>Сортировка по размеру | 1                             | Ситаглиптина фосфата гидрат                      | 128,5                                                              |       |       |                    |                                                                    |       |       |                    |
|                                                                                                      | 2                             | Дапаглифлозина пропандиол                        | 12,3                                                               |       |       |                    |                                                                    |       |       |                    |
|                                                                                                      | 3                             | Микрокристаллическая целлюлоза (MCC)             | 162,5                                                              | 158,3 | 137,3 | 124,7              | 162,5                                                              | 158,3 | 137,3 | 124,7              |
|                                                                                                      | 4                             | D-маннит                                         | 100,0                                                              |       |       |                    | -                                                                  | -     | -     | -                  |
|                                                                                                      | 5                             | Низкозамещенная гидроксипропил-целлюлоза (L-HPC) | -                                                                  | -     | -     | -                  | 100,0                                                              |       |       |                    |
|                                                                                                      | 6                             | Кроскармеллоза натрия                            | 8,3                                                                |       |       |                    |                                                                    |       |       |                    |
| 7                                                                                                    | Стеарилфумарат натрия (PRUV®) | 4,2                                              | 8,4                                                                | 25,2  | 37,8  | 4,2                | 8,4                                                                | 25,2  | 37,8  |                    |
| Конечное смешивание                                                                                  | 13                            | Стеарилфумарат натрия (PRUV®)                    | 4,2                                                                | 4,2   | 8,4   | 8,4                | 4,2                                                                | 4,2   | 8,4   | 8,4                |
| Всего (мг)                                                                                           |                               |                                                  | 420,0                                                              |       |       |                    |                                                                    |       |       |                    |

Внешний вид таблеток из Примера 5 и Сравнительного Примера 5 после таблетирования фотографировали и измеряли время, необходимое для выгрузки гранулированного содержимого во время таблетирования в каждую таблетку. Результаты представлены на Фиг. 3. Выражение “время, необходимое для выгрузки гранулированного содержимого во время таблетирования” выше относится ко времени, которое требуется при таблетировании для того, чтобы все гранулы, помещенные в загрузочное устройство, были спрессованы в таблетки и чтобы все гранулы внутри загрузочного устройства были использованы. Результаты этого теста оценивали на основании количества гранул, загруженных в загрузочное устройство, 420 г.

**Тестовый пример 5: Оценка стабильности в зависимости от количества смазывающего вещества**

Для образцов, полученных в соответствии с Таблицей 11, оценивали общее содержание производных соединений ситаглиптина в таблетках в зависимости от количества смазывающего вещества при хранении в условиях ускоренного воздействия (при 40°C и относительной влажности 75%). Результаты представлены в Таблице 12.

**[Таблица 12]**

**Оценка содержания производного соединения в зависимости от количества стеарилфумарата натрия (PRUV®) в условиях ускоренного воздействия**

**Общее содержание производного соединения (%) ситаглиптина [относительно общего содержания производного соединения 0,2 % или менее]**

| Ситаглиптин                                 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 5 | Пример<br>5 | Пример<br>6 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 6 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 7 | Пример<br>7 | Пример<br>8 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 8 |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|
| Исходное состояние                          | 0,01                           | 0,01        | 0,01        | 0,01                           | 0,01                           | 0,02        | 0,02        | 0,01                           |
| 1 месяц в условиях ускоренного воздействия  | 0,02                           | 0,02        | 0,03        | 0,02                           | 0,02                           | 0,02        | 0,03        | 0,02                           |
| 3 месяца в условиях ускоренного воздействия | 0,04                           | 0,05        | 0,05        | 0,07                           | 0,04                           | 0,04        | 0,05        | 0,06                           |

Результаты оценки общего содержания производного соединения дапаглифлозина в таблетках в зависимости от количества смазывающего вещества при хранении в условиях ускоренного воздействия (при 40°C и относительной влажности 75%) показаны в Таблице 13.

[Таблица 13]

**Оценка содержания производного соединения в зависимости от количества стеарилфумарата натрия (PRUV®) в условиях ускоренного воздействия**

**Общее содержание производного соединения (%) дапаглифлозина [относительно общего содержания производного соединения 2,0% или менее]**

| Дапа-<br>глифлозин                          | Сравни-<br>тельный<br>Пример 5 | Пример<br>5 | Пример<br>6 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 6 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 7 | Пример<br>7 | Пример<br>8 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 8 |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|
| Исходное состояние                          | 0,05                           | 0,04        | 0,05        | 0,04                           | 0,04                           | 0,03        | 0,05        | 0,05                           |
| 1 месяц в условиях ускоренного воздействия  | 0,21                           | 0,24        | 0,25        | 0,37                           | 0,23                           | 0,22        | 0,28        | 0,35                           |
| 3 месяца в условиях ускоренного воздействия | 0,41                           | 0,58        | 0,75        | 0,88                           | 0,45                           | 0,55        | 0,80        | 0,82                           |

Результаты оценки общего содержания производного соединения ситаглиптина в таблетках в зависимости от количества смазывающего вещества при хранении в условиях стрессового воздействия (60°C) показаны в Таблице 14.

[Таблица 14]

**Оценка содержания производного соединения в зависимости от количества стеарилфумарата натрия (PRUV®) в условиях стрессового воздействия**

**Общее содержание производного соединения (%) ситаглиптина [относительно общего содержания производного соединения 0,2 % или менее]**

| Ситаглиптин                                 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 5 | Пример<br>5 | Пример<br>6 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 6 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 7 | Пример<br>7 | Пример<br>8 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 8 |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|
| Исходное состояние                          | 0,01                           | 0,02        | 0,01        | 0,02                           | 0,02                           | 0,02        | 0,01        | 0,02                           |
| 1 месяц в условиях стрессового воздействия  | 0,04                           | 0,07        | 0,06        | 0,09                           | 0,03                           | 0,06        | 0,07        | 0,08                           |
| 3 месяца в условиях стрессового воздействия | 0,08                           | 0,09        | 0,08        | 0,17                           | 0,06                           | 0,07        | 0,09        | 0,16                           |

Результаты оценки общего содержания производного соединения дапаглифлозина в таблетках в зависимости от количества смазывающего вещества при хранении в условиях стрессового воздействия (60°C) показаны в Таблице 14.

[Таблица 15]

**Оценка содержания производного соединения в зависимости от количества стеарилфумарата натрия (PRUV®) в условиях стрессового воздействия**

**Общее содержание производного соединения (%) дапаглифлозина [относительно общего содержания производного соединения 2,0% или менее]**

| Дапа-<br>глифлозин                                   | Сравни-<br>тельный<br>Пример 5 | Пример<br>5 | Пример<br>6 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 6 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 7 | Пример<br>7 | Пример<br>8 | Сравни-<br>тельный<br>Пример 8 |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|
| Исходное<br>состояние                                | 0,04                           | 0,04        | 0,05        | 0,05                           | 0,04                           | 0,04        | 0,04        | 0,05                           |
| 1 месяц в<br>условиях<br>стрессового<br>воздействия  | 0,14                           | 0,24        | 0,28        | 0,62                           | 0,17                           | 0,23        | 0,31        | 0,57                           |
| 3 месяца в<br>условиях<br>стрессового<br>воздействия | 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, полученных в соответствии с Таблицей 11, оценивали скорость растворения, и результаты представлены на Фиг. 4 и 5.

На Фиг. 4 представлен график, на котором показаны результаты теста растворимости ситаглиптина из Примеров 5-8 и Сравнительных Примеров 6 и 8.

На Фиг. 5 представлен график, на котором показаны результаты теста растворимости дапаглифлозина из Примеров 5-8 и Сравнительных Примеров 6 и 8.

Дополнительно оценивали количества активных ингредиентов из Примеров 5-8 и Сравнительных Примеров 6 и 8. Результаты представлены в Таблицах 16 и 17.

[Таблица 16]

**Результаты по содержанию ситаглиптина**

| Содержание<br>(n=3)                           | Пример<br>5       | Пример<br>6        | Сравни-<br>тельный<br>Пример 6 | Пример<br>7       | Пример<br>8       | Сравни-<br>тельный<br>Пример 8 |
|-----------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| Содержание $\pm$<br>стандартное<br>отклонение | 99,8 $\pm$<br>0,4 | 101,2 $\pm$<br>1,2 | 100,7 $\pm$ 0,7                | 99,6 $\pm$<br>1,0 | 99,5 $\pm$<br>1,8 | 101,7 $\pm$ 1,5                |

[Таблица 17]

**Результаты по содержанию дапаглифлозина**

| Содержание<br>(n=3)                           | Пример<br>5       | Пример<br>6        | Сравни-<br>тельный<br>Пример 6 | Пример<br>7        | Пример<br>8        | Сравни-<br>тельный<br>Пример 8 |
|-----------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|
| Содержание $\pm$<br>стандартное<br>отклонение | 99,9 $\pm$<br>0,6 | 100,5 $\pm$<br>0,8 | 100,2 $\pm$ 1,3                | 100,4 $\pm$<br>1,4 | 101,4 $\pm$<br>0,7 | 100,5 $\pm$ 1,5                |

Согласно результатам тестирования из Тестового Примера 4, когда содержание стеарилфумарата натрия не достигало 3% от общей массы таблетки (Сравнительные Примеры 5 и 7), количество смазывающего вещества было недостаточным, приводя к дефектам таблетирования. Дополнительно было подтверждено, что продуктивность была снижена вследствие того, что во время процесса таблетирования время, необходимое для выгрузки гранулированного содержимого при таблетировании было увеличено. 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 возможным без дефектов таблетирования. Согласно Фиг. 3 для Примера 5, в котором содержание стеарилфумарата натрия составляло 3% или более от общей массы таблетки, удалось получить таблетки стабильно без дефектов таблетирования, при этом требовалось существенно меньше времени для выгрузки смешанного порошка по сравнению со Сравнительным Примером 5, в котором содержание стеарилфумарата натрия было менее 3% от общей массы таблетки.

Согласно результатам исследования из Тестового Примера 5, в Сравнительных Примерах 5-8 и Примерах 5-8 стабильность производных соединений, которая соответствовала стандартному допустимому уровню, подтверждали в условиях ускоренного и стрессового воздействия. Однако Сравнительный Пример 6 и Сравнительный Пример 8 с относительно высоким соотношением смазывающего вещества демонстрируют тенденцию к повышению содержания производных соединений как ситаглиптина, так и дапаглифлозина в условиях стрессового воздействия до стандартных уровней.

Согласно результатам исследования из Тестового Примера 6 было подтверждено, что когда стеарилфумарат натрия присутствовал в количестве более 8% от общей массы таблетки, скорость растворения активных ингредиентов уменьшалась. В частности, при сравнении характера растворения Сравнительные Примеры 6 и 8 демонстрировали уменьшение скорости растворения по сравнению с таковой для Примеров 6 и 8 (смотрите Фиг. 4 и 5). Дополнительно согласно результатам оценки содержания из Тестового Примера 8 было подтверждено, что содержание активных

ингредиентов в каждой таблетке не уменьшалось (смотрите Таблицы 16 и 17). С учетом всех результатов было показано, что скорость растворения уменьшалась вследствие избыточной смазки гранул.

**Тестовый пример 7: Оценка скорости растворения, продуктивности и стабильности внешнего вида в зависимости от количества смазывающего вещества и эксципиента**

Таблетки, содержащие ситаглиптин и дапаглифлозин в качестве активных ингредиентов, получали в соответствии с композициями, представленными в Таблицах 18 и 19.

В частности, ситаглиптина гидрохлорида моногидрат, дапаглифлозина пропандиол, микрокристаллическую целлюлозу, D-маннит, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу и стеарилфумарат натрия просеивали через сито 20-меш для измельчения крупных агломератов и тщательно перемешивали. Из этой смеси формировали пласты с помощью роликового пресса (TF-1-A60, Freund vector) и затем просеивали через сито 20-меш для получения сухих гранул. Порцию конечной смеси получали путем дополнительного смешивания полученных сухих гранул со стеарилфумаратом натрия в качестве смазывающего вещества в течение 5 минут. Из полученной конечной смеси формировали таблетки с соответствующей твердостью с помощью таблеточного пресса (Autotab-200TR, Ichihashi Seiki) для получения полуготового продукта в форме таблеток без покрытия.

**[Таблица 18]**

**Получение таблеток из Примеров 9-14 [единиц:мг]**

| Компонент   |                                                 | Пример 9 | Пример 10 | Пример 11 | Пример 12 | Пример 13 | Пример 14 |
|-------------|-------------------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Прессование | Ситаглиптина фосфата моногидрат                 | 128,5    | 128,5     | 128,5     | 128,5     | 128,5     | 128,5     |
|             | Дапаглифлозина пропандиол                       | 12,3     | 12,3      | 12,3      | 12,3      | 12,3      | 12,3      |
|             | Микрокристаллическая целлюлоза (PH112)          | 136,6    | 126,6     | 106,6     | 122,6     | 118,6     | 110,6     |
|             | D-маннит                                        | 70,3     | 60,3      | 40,3      | 60,3      | 60,3      | 60,3      |
|             | Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (LH-11) | 20,0     | 40,0      | 80,0      | 40,0      | 40,0      | 40,0      |
|             | Кроскармеллоза натрия (Acdisol)                 | 8,3      | 8,3       | 8,3       | 8,3       | 8,3       | 8,3       |
|             | Гидроксипропилцеллюлоза (EXF)                   | 12,0     | 12,0      | 12,0      | 12,0      | 12,0      | 12,0      |
|             | Стеарилфумарат натрия                           | 4,0      | 4,0       | 4,0       | 8,0       | 12,0      | 20,0      |

|                                     |                       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Конечное смешивание                 | Стеарилфумарат натрия | 8,0   | 8,0   | 8,0   | 8,0   | 8,0   | 8,0   |
| Таблетка без покрытия (общая масса) |                       | 400,0 | 400,0 | 400,0 | 400,0 | 400,0 | 400,0 |

[Таблица 19]

## Получение таблеток из Сравнительных Примеров 9-14 [единиц:мг]

| Компонент                           |                                                 | Сравнительный Пример 9 | Сравнительный Пример 10 | Сравнительный Пример 11 | Сравнительный Пример 12 | Сравнительный Пример 13 | Сравнительный Пример 14 |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Прессование                         | Ситаглиптина фосфата моногидрат                 | 128,5                  | 128,5                   | 128,5                   | 128,5                   | 128,5                   | 128,5                   |
|                                     | Дапаглифлозина пропандиол                       | 12,3                   | 12,3                    | 12,3                    | 12,3                    | 12,3                    | 12,3                    |
|                                     | Микрокристаллическая целлюлоза (PH112)          | 146,6                  | 141,6                   | 86,6                    | 130,6                   | 102,6                   | 98,6                    |
|                                     | D-маннит                                        | 80,3                   | 75,3                    | 20,3                    | 60,3                    | 60,3                    | 60,3                    |
|                                     | Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (LN-11) | -                      | 10,0                    | 120,0                   | 40,0                    | 40,0                    | 40,0                    |
|                                     | Кроскармеллоза натрия (Acdisol)                 | 8,3                    | 8,3                     | 8,3                     | 8,3                     | 8,3                     | 8,3                     |
|                                     | Гидроксипропилцеллюлоза (EXF)                   | 12,0                   | 12,0                    | 12,0                    | 12,0                    | 12,0                    | 12,0                    |
|                                     | Стеарилфумарат натрия                           | 4,0                    | 4,0                     | 4,0                     | -                       | 28,0                    | 32,0                    |
| Конечное смешивание                 | Стеарилфумарат натрия                           | 8,0                    | 8,0                     | 8,0                     | 8,0                     | 8,0                     | 8,0                     |
| Таблетки без покрытия (общая масса) |                                                 | 400,0                  | 400,0                   | 400,0                   | 400,0                   | 400,0                   | 400,0                   |

Измеряли скорости растворения ситаглиптина и дапаглифлозина из Примеров 9-14 и Сравнительных Примеров 9-14, и результаты представлены на Фиг. 6-9.

Дополнительно оценивали внешний вид таблеток, результаты измерений толщины таблеток и расчетные скорости набухания таблеток из Примеров 9-11 и Сравнительных Примеров 9-11 после хранения в течение 1 недели в условиях ускоренного воздействия (при 40°C и относительной влажности 75% в открытой емкости). Эти результаты представлены на Фиг. 10.

Дополнительно сравнивали внешний вид пластов во время прессования для получения сухих гранул из Примера 9, содержащих стеарилфумарат натрия в гранулах, и сухих гранул из Сравнительного Примера 12 без стеарилфумарата натрия в гранулах. Изображения внешнего вида пластов представлены на Фиг. 11.

*Сравнение характера растворения и стабильности внешнего вида в зависимости от количества L-HPC*

Как показано на Фиг. 6 и 7, при сравнении характера растворения Примеров 9-11 и Сравнительных Примеров 9-11, в случае Примеров 9-11 каждый активный ингредиент был подобен референсному лекарственному средству, и этот результат по большей части связан с тем, что L-НПС действует как растворитель и разрыхлитель одновременно, и следовательно, начальная скорость растворения увеличивается вследствие увеличения начальной силы дезинтеграции, и это приводит к увеличению начальной скорости растворения, которая по-видимому демонстрирует характер, подобный характеру растворения референсного лекарственного средства. В Сравнительных Примерах 9 и 10 с относительно небольшим количеством L-НПС было подтверждено, что начальная скорость растворения была низкой. Это дополнительно вызывает большое отклонение скорости растворения вследствие увеличения количества микрокристаллической целлюлозы, водорастворимого эксципиента с относительно медленной скоростью дезинтеграции, что может быть проблемой для унифицированного введения лекарственного средства пациентам. Напротив, в Сравнительном Примере 11 с относительно большим количеством L-НПС наблюдали высокую начальную скорость растворения и характер растворения, подобный таковому для референсного лекарственного средства, но было подтверждено, что избыточное использование разрыхлителя может вызывать проблемы с внешним видом и стабильностью при ускоренном воздействии соответственно. Как показано на Фиг. 10, в Сравнительном Примере 11, где присутствует 30 масс.% L-НПС, скорость набухания быстро увеличивалась при поглощении воды, и было подтверждено, что внешний вид таблетки сильно изменялся, что может вызывать проблему стабильности внешнего вида.

В заключение, путем оценки растворения было подтверждено, что количество L-НПС для сохранения начальной силы дезинтеграции было эффективным в диапазоне 5 масс.% или более относительно общей массы таблетки, но была проблема со стабильностью внешнего вида, когда L-НПС содержался в избытке.

*Сравнение характера растворения и продуктивности в зависимости от количества PRUV*

Как показано на Фиг. 8 и 9, при сравнении характера растворения Примеров 10 и 12-14 и Сравнительных Примеров 12-14 было обнаружено, что в Примерах 10 и 12-14 каждый активный ингредиент демонстрировал характер растворения, подобный таковому для референсного лекарственного средства. Как показано в Таблице 20, в

Сравнительном Примере 12, где смазывающее вещество PRUV не было добавлено в гранулы, характер растворения был удовлетворительным, но происходило спрессовывание и прилипание (Фиг. 11) к роликам в процессе сухого гранулирования, тем самым вызывая проблемы с оборудованием, низкий выход гранул и низкую продуктивность. Это означает, что продуктивность может быть улучшена путем добавления смазывающего вещества во время процесса гранулирования. Сравнительные Примеры 13 и 14 соответствуют составам с относительно большим количеством PRUV (содержание внутри гранул превышает 5 масс.%), и растворение было замедлено при такой избыточной смазке. В частности, неожиданно в Сравнительных Примерах 13 и 14 скорость растворения лекарственного средства была значительно снижена по сравнению с таковой для Примера 14, и скорость растворения была относительно низкой даже в максимальной точке растворения (Max), в которой наступало насыщение лекарственным средством. Это может быть проблемой для унифицированного введения лекарственного средства пациентам, и начало действия лекарственного средства может быть относительно отсроченным. Следовательно, можно определить, что количество PRUV может быть эффективным в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.% в процессе сухого гранулирования.

[Таблица 20] Выход гранул при сухом гранулировании (%)

|                                   | Пример 9               | Пример 10               | Пример 11               | Пример 12               | Пример 13               | Пример 14               |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Массовая доля PRUV в гранулах (%) | 1                      | 1                       | 1                       | 2                       | 3                       | 5                       |
| Выход гранул (%)                  | 96,8                   | 95,9                    | 96,7                    | 96,1                    | 95,1                    | 96,2                    |
|                                   | Сравнительный Пример 9 | Сравнительный Пример 10 | Сравнительный Пример 11 | Сравнительный Пример 12 | Сравнительный Пример 13 | Сравнительный Пример 14 |
| Массовая доля PRUV в гранулах (%) | 1                      | 1                       | 1                       | 0                       | 7                       | 8                       |
| Выход гранул (%)                  | 97,5                   | 96,7                    | 94,9                    | 75,6                    | 95,6                    | 96,1                    |

**Тестовый пример 8: Оценка содержания производных соединений в зависимости от количества смазывающего вещества и эксципиента**

Выполняли тест ускоренного воздействия и оценивали содержание производных соединений для подтверждения стабильности композиции для композиции, выбранной согласно Тестовому примеру 7. Флакон HDPE (полиэтилен высокой плотности), содержащий силикагель, использовали в качестве упаковочного материала и контроль проводили в камере ускоренного воздействия.

Измеряли общее содержание производных соединений (%) ситаглиптина и дапаглифлозина из Примеров 9-14 и Сравнительных Примеров 9-14, и результаты представлены на Фиг. 12 и 13.

*Сравнение общего содержания производных соединений в условиях ускоренного воздействия*

Как показано на Фиг. 12 и 13, при сравнении общего содержания производного соединения (%) в тесте стабильности в условиях ускоренного воздействия в Примерах 9-14 и Сравнительных Примерах 9-14, в Примерах 9-11 общее содержание производного соединения каждого активного ингредиента было ниже, чем таковое для референсного лекарственного средства, и следовательно, последующая стабильность в условиях ускоренного воздействия также была обеспечена. В Примерах 12-14 суммарное количество производного соединения было больше, чем таковое для референсного лекарственного средства, однако количество соответствовало допустимому стандарту. В Сравнительном Примере 11 (содержащем 30 масс.% L-НПС), хотя количество производного соединения через 3 месяца ускоренного воздействия попадало в рамки стандарта, количество производного соединения значительно увеличивалось. Однако через следующие 6 месяцев ускоренного воздействия проблемы со стабильностью могут происходить, даже если продукт одобрен в соответствии со “Стандартами тестов на стабильность для фармацевтических препаратов”. По сравнению с композициями другого состава производные соединения могут быть важными и их содержание может значительно повышаться, и следовательно, такой состав по-видимому является неподходящим фармацевтическим составом. Это можно объяснить как указание на водную нестабильность вследствие гигроскопичности, связанной с избыточным применением L-НПС. Следовательно, согласно данным из Тестовых примеров 7 и 8, было обнаружено, что содержание L-НПС может быть предпочтительно установлено от 5 масс.% до 20 масс.% относительно общей массы таблетки.

Дополнительно было подтверждено, что избыточное использование PRUV также влияет на производные соединения. При рассмотрении Примеров 10 и 12-14 и Сравнительных Примеров 12-14, где количество L-НПС в композиции является постоянным, в случае Примеров 10 и 12-14 и Сравнительного Примера 12 общее содержание PRUV относительно общей массы таблетки составляло от 3 масс.% до 7 масс.%, содержание PRUV в гранулах составляло от 1 масс.% до 5 масс.%, и

стабильность была обеспечена. Однако, в случае Сравнительных Примеров 13 и 14 содержание PRUV превышало 5 масс.% в гранулах относительно общей массы, и общее содержание PRUV составило от 7,5 до 10 масс.%, соответственно, и образование производных соединений было существенно повышено, приводя к значительному понижению стабильности при хранении. Этот результат показывает, что когда общее содержание PRUV составляет от 1 масс.% до 7 масс.% относительно общей массы составной композиции, и содержание PRUV внутри гранул составляет от 1 масс.% до 5 масс.%, это является подходящим для фармацевтической композиции, и одновременно может быть обеспечена улучшенная стабильность при хранении.

**Тестовый пример 9: Тест на стабильность в зависимости от исходного содержания воды**

Вследствие водной нестабильности активного ингредиента на основании Примера 10, выбранного в соответствии с Тестовыми примерами 7 и 8, были получены таблетки, различающиеся только содержанием воды, и оценивали их стабильность в зависимости от содержания воды.

Была подтверждена совместимость комбинации между композицией и активным ингредиентом, были выбраны растворитель (микрокристаллическая целлюлоза) и разрыхлитель (кроскармеллоза натрия) с относительно широким стандартным диапазоном содержания воды в исходном материале, и в них были подтверждены содержание воды и аспект стабильности в соответствии с составом, скомбинированным в зависимости от содержания воды в партии/сорта (в соответствии с партией: выбирали согласно результату водного теста в паспорте изготовителя при исследовании партий одного сорта, в соответствии с сортом: выбирали согласно результату водного теста в паспорте изготовителя микрокристаллической целлюлозы/кроскармеллозы натрия при исследовании по сорту).

Путем комбинирования каждой партии/сорта эксципиента получали Примеры 10, 15 и 16 и Сравнительные Примеры 15-17 и измеряли общее содержание воды (включая поверхностную воду и кристаллическую воду) в композиции. Содержание воды измеряли методом прямого титрования с использованием метанола для измерения воды в качестве метода объемного титрования из способа измерения воды (метод Карла Фишера) среди общих методов тестирования Кореяской Фармакопеи. Результаты этого исследования представлены в Таблице 21.

Дополнительно после хранения композиций из Примеров 10, 15 и 16 и Сравнительных Примеров 15-17 в течение 1 и 2 недель в условиях перенасыщения водой (при 25°C и относительной влажности 90%) измеряли общее содержание производного соединения (%) ситаглиптина и дапаглифлозина. Результаты этого исследования представлены на Фиг. 14 и 15.

[Таблица 21] Содержание воды в композиции согласно Составу (%)

|                                                                                      | Пример 10 | Пример 15 | Пример 16 | Сравнительный Пример 15 | Сравнительный Пример 16 | Сравнительный Пример 17 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Содержание воды в микрокристаллической целлюлозе (%) в соответствии с партией/сортом | 0,5       | 0,5       | 3         | 3                       | 5                       | 5                       |
| Содержание воды в кроскармеллозе натрия (%) в соответствии с партией/сортом          | 1         | 6         | 1         | 6                       | 1                       | 6                       |
| Общее содержание воды (%)                                                            | 4,1       | 4,3       | 4,4       | 6,1                     | 5,7                     | 6,9                     |

В результате измерения содержания воды в Примерах 10, 15 и 16, общее содержание воды в композиции находилось в пределах примерно 5%, и в Сравнительных Примерах 15-17 общее содержание воды в композиции составляло 5% или более от содержания воды в исходной композиции. В результате комбинирования партии/сорта с высоким содержанием воды в исходных веществах растворителя и разрыхлителя, общее исходное содержание воды также было высоким.

В результате хранения в течение 1 и 2 недель в условиях перенасыщения водой (25°C, относительная влажность 90%), количество производного соединения значительно увеличивалось в соответствии с исходным содержанием воды. В Сравнительных Примерах 15-17 результаты превышали стандарт. Этот результат означает, что более стабильная композиция может быть разработана путем регулирования исходного содержания воды. В случае выбора исходных веществ для каждой партии/сорта такого, что исходное содержание воды находится в пределах 5%, при разработке композиции можно изготовить композицию с улучшенной стабильностью для двух активных ингредиентов, чувствительных к воде.

Специалист в данной области техники понимает, что настоящее описание может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от его идеи и существенных признаков. Описанные воплощения предназначены исключительно для иллюстративных целей во всех отношениях и не являются ограничивающими. Следовательно объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой

изобретения, а не вышеприведенным описанием. Все модификации в пределах значения и объема, эквивалентного прилагаемой формуле изобретения, входят в объем настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Составная композиция, включающая сухие гранулы, содержащие ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат; дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат; и стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества, где указанные сухие гранулы содержат от 1 масс.% до 5 масс.% стеарилфумарата натрия относительно общей массы составной композиции.
2. Составная композиция по п. 1, дополнительно содержащая стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества на наружной поверхности сухих гранул, причем общее количество стеарилфумарата натрия, присутствующего в составной композиции, составляет от 3 масс.% до 8 масс.% относительно общей массы составной композиции.
3. Составная композиция по п. 1, где ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль или их гидрат представляет собой ситаглиптина фосфата гидрат.
4. Составная композиция по п. 1, где дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль или их гидрат представляет собой дапаглифлозина L-пролин или дапаглифлозина пропандиол.
5. Составная композиция по п. 1, содержащая эксципиент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы (МСС), маннита, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС), кросповидона, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (поперечно-сшитой СМС Na) и любой их смеси.
6. Составная композиция по п. 1, где сухие гранулы содержат от 5 масс.% до 20 масс.% низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС) в качестве разрыхлителя относительно общей массы составной композиции.
7. Составная композиция по п. 1, где сухие гранулы содержат воду в количестве 5 масс.% или менее относительно общей массы составной композиции.
8. Составная композиция по п. 1, представленная в форме таблетки, капсулы или гранул.
9. Составная композиция по п. 1, где ситаглиптин или его фармацевтически приемлемая соль или их гидрат содержится в количестве от 10 масс.% до 40 масс.% относительно общей массы составной композиции.

**10.** Составная композиция по п. 1, где дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль или их гидрат содержится в количестве от 2 масс.% до 10 масс.% относительно общей массы составной композиции.

**11.** Составная композиция по п. 1, дополнительно содержащая метформин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат.

**12.** Способ получения составной композиции по любому из п.п. 1-12, включающий:

получение порции смеси, содержащей ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат, эксципиент и смазывающее вещество;

сухое гранулирование этой порции смеси и

дополнительное добавление смазывающего вещества к гранулированному материалу и их смешивание.

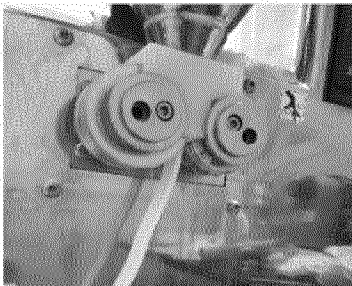
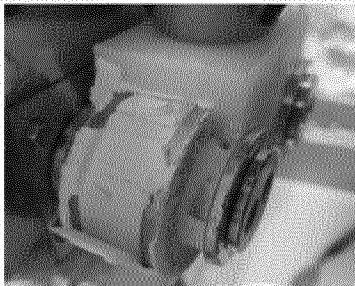
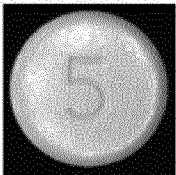
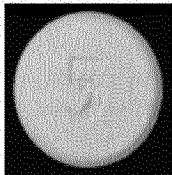
**13.** Способ по п. 12, где сухое гранулирование включает образование прессованной формы с помощью роликового пресса.

**14.** Способ по п. 12, дополнительно включающий таблетирование гранулированного материала, смешанного со смазывающим веществом.

1 Составная композиция, содержащая ситаглиптин и дапаглифлозин, и способ ее получения

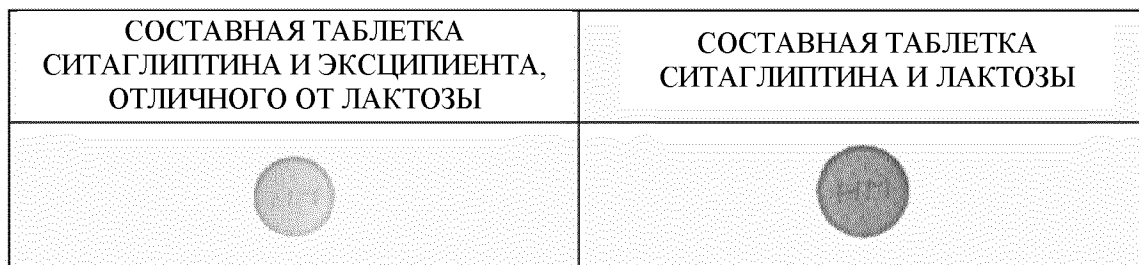
**Фиг. 1**

**СРАВНЕНИЕ ВНЕШНЕГО ВИДА ПЛАСТА И ТАБЛЕТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИСУТСТВИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ СТЕАРАТА МАГНИЯ**

|                                                                     | СОСТАВ 3<br>(СОСТАВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ<br>ДАПАГЛИФЛОЗИН И<br>СИТАГЛИПТИН)               | СОСТАВ 4<br>(СОСТАВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ<br>ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ СТЕАРАТА<br>МАГНИЯ)              |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| СРАВНЕНИЕ<br>ВНЕШНЕГО<br>ВИДА<br>ПРЕССУЕМОГО<br>ПЛАСТА              |    |     |
| СРАВНЕНИЕ<br>ПРИЛИПАНИЯ<br>ТАБЛЕТКИ<br>ПОСЛЕ<br>ТАБЛЕТИРО-<br>ВАНИЯ |  |  |

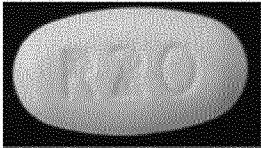
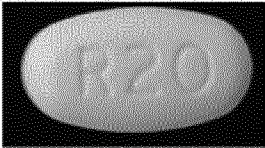
2 Составная композиция, содержащая ситаглиптин  
и дапаглифлозин, и способ ее получения

**Фиг. 2**

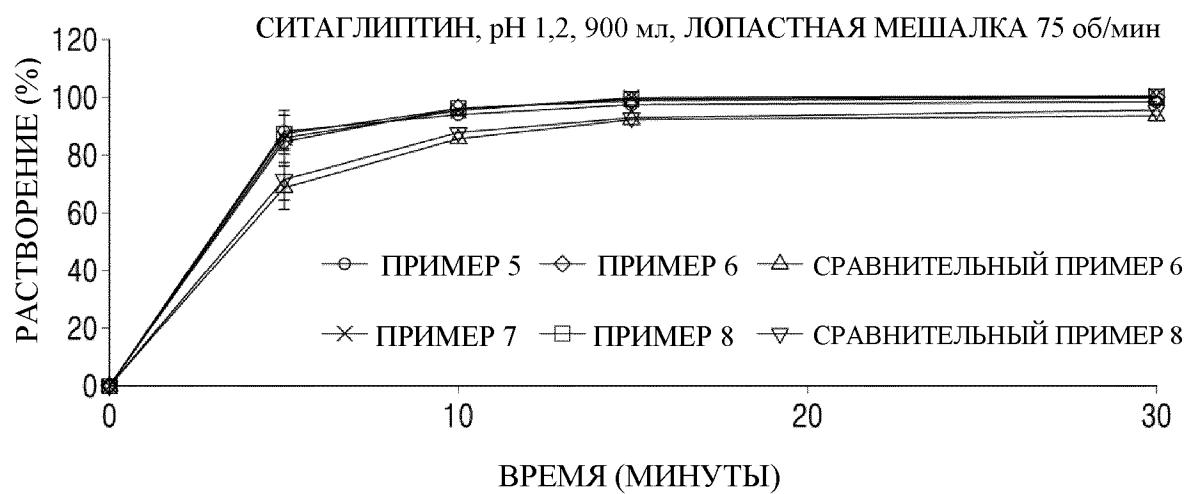


**Фиг. 3**

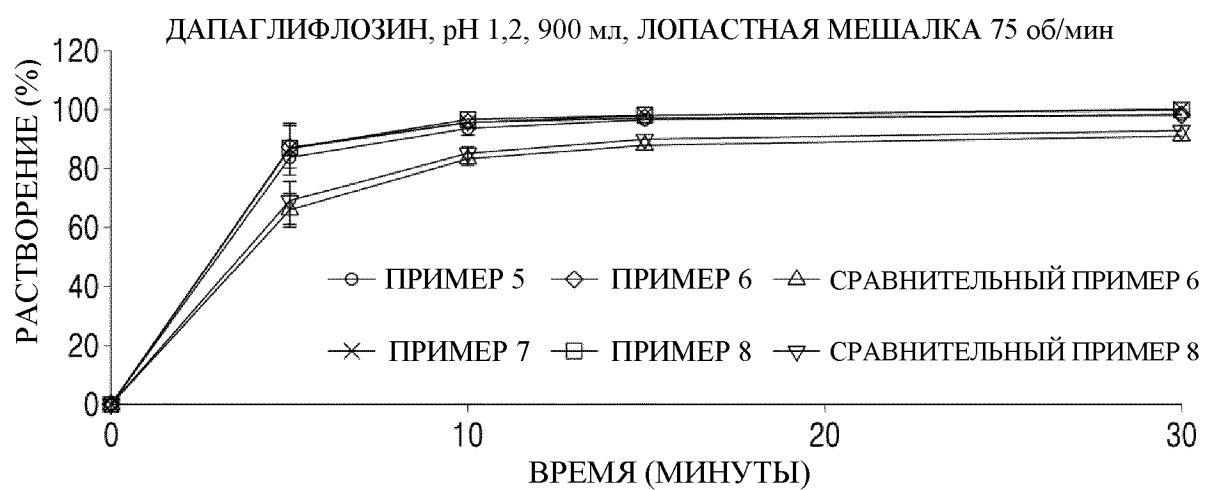
**СРАВНЕНИЕ ПРОДУКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА  
СТЕАРИЛФУМАРАТА НАТРИЯ (PRUV®)**

|                                                             | СРАВНИТЕЛЬНЫЙ<br>ПРИМЕР 6                                                          | ПРИМЕР 4                                                                            |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| СРАВНЕНИЕ ВНЕШНЕГО ВИДА<br>ТАБЛЕТКИ ПОСЛЕ<br>ТАБЛЕТИРОВАНИЯ |  |  |
| ВРЕМЯ ВЫГРУЗКИ ГРАНУЛ<br>(420 г)                            | 43 МИНУТЫ                                                                          | 24 МИНУТЫ                                                                           |

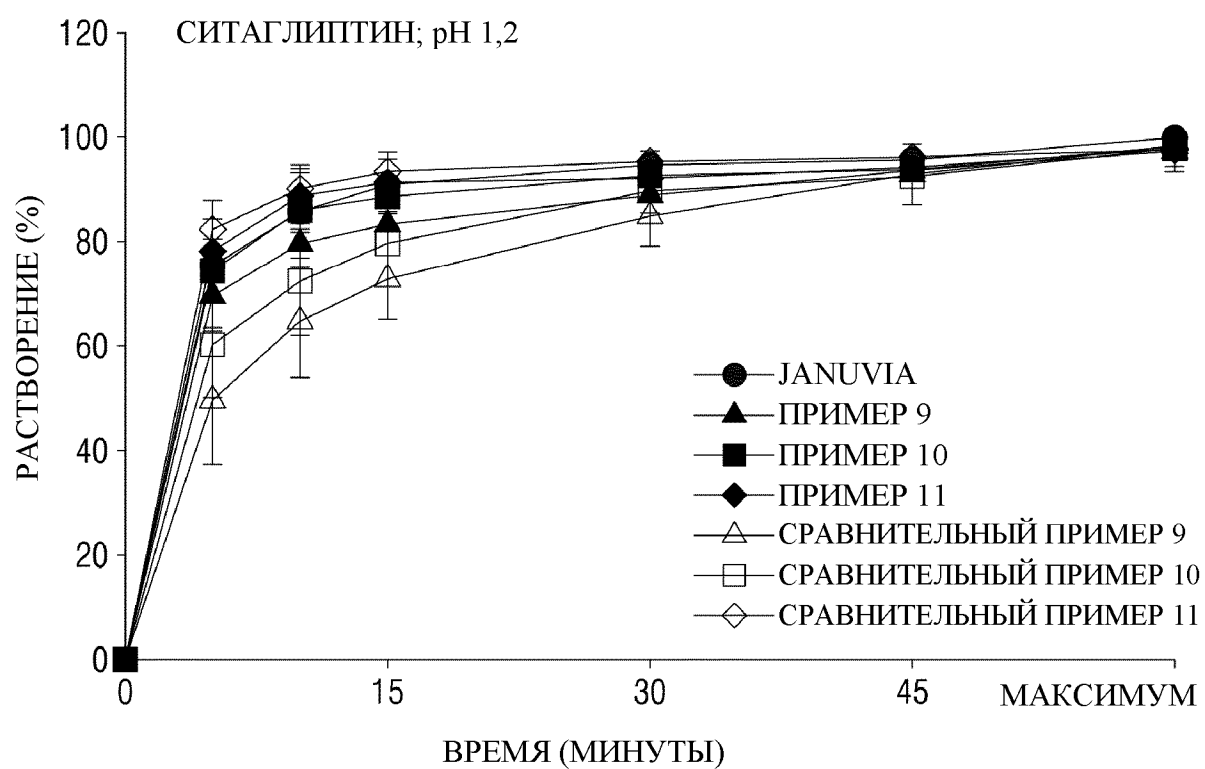
Фиг. 4



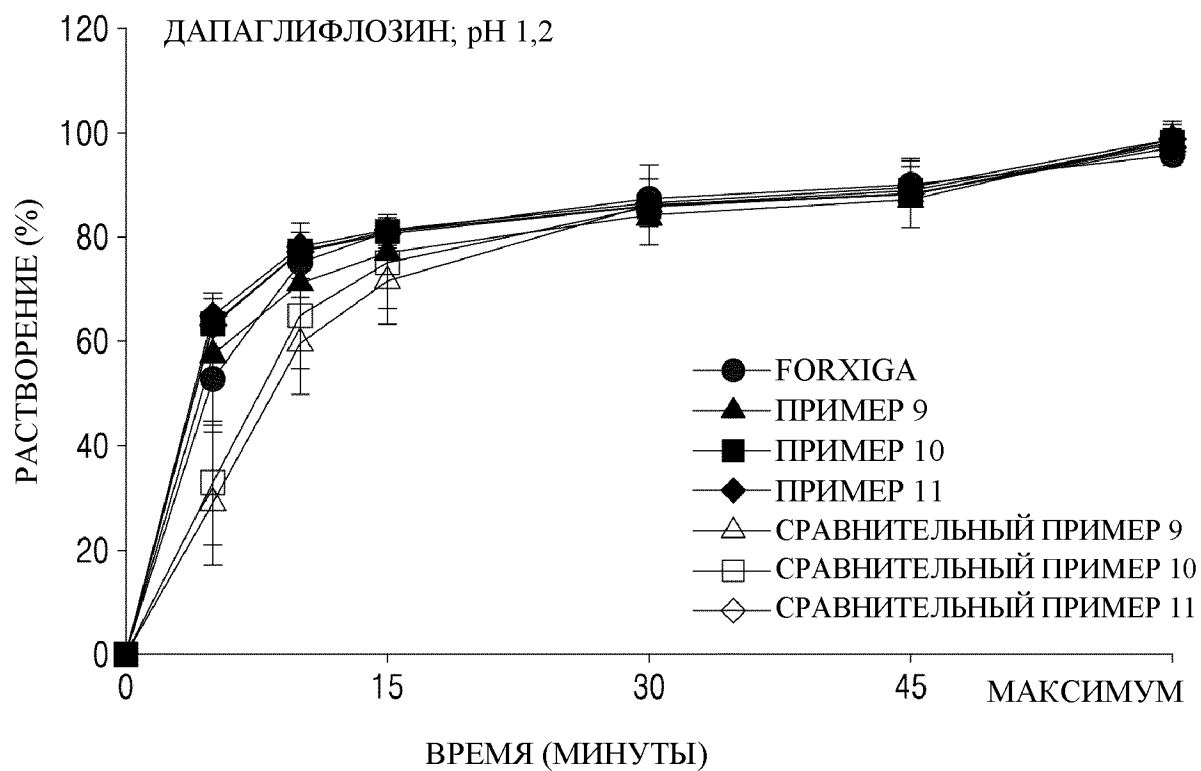
Фиг. 5



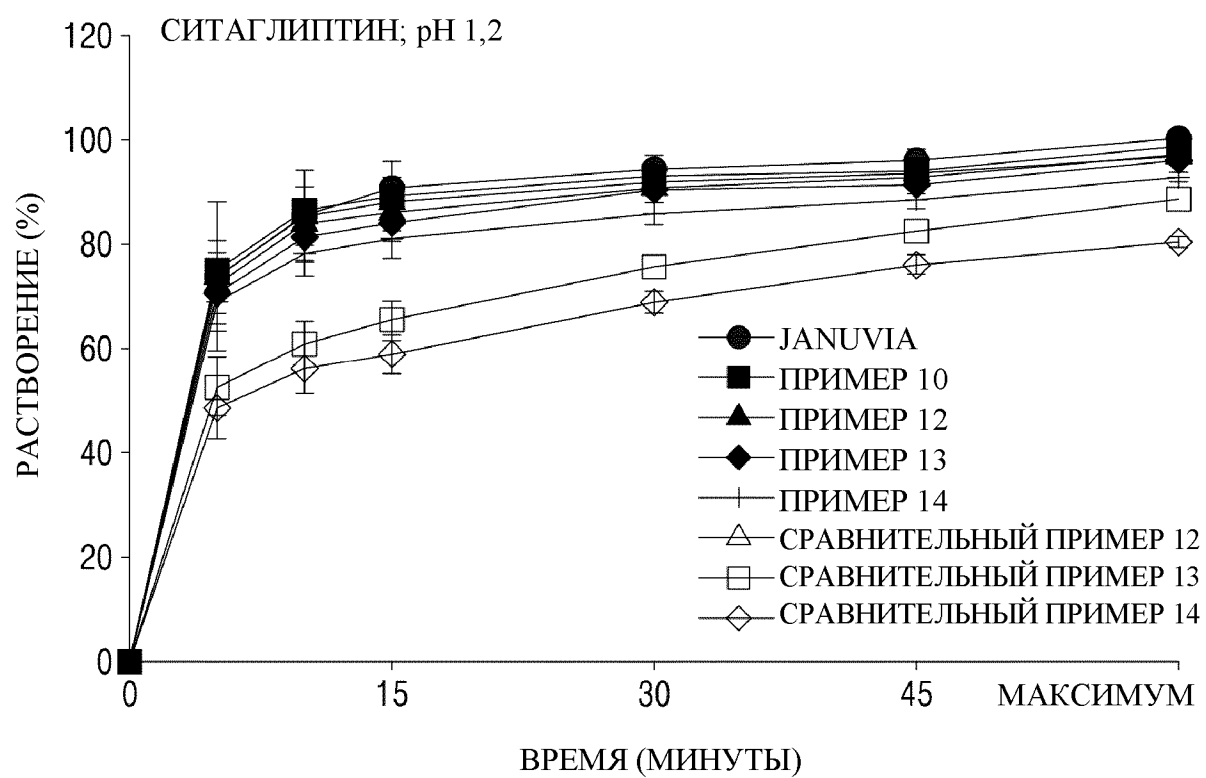
Фиг. 6



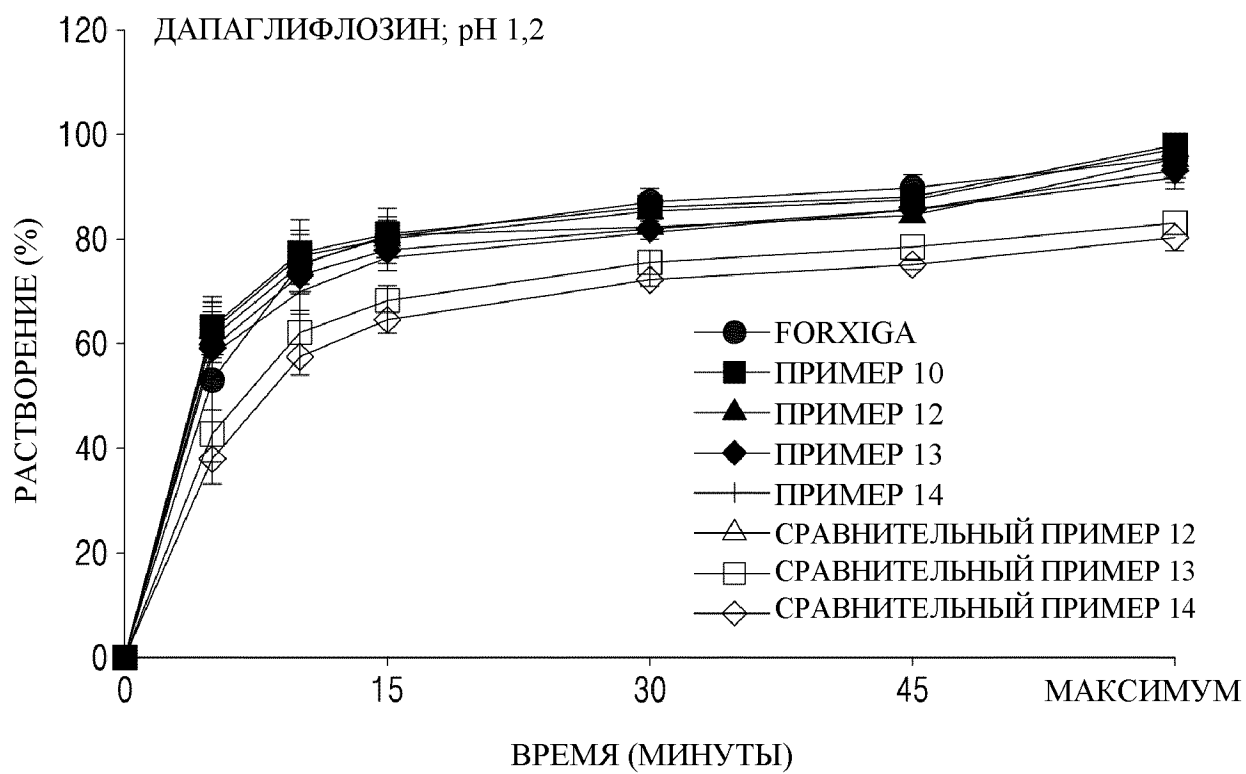
Фиг. 7



Фиг. 8

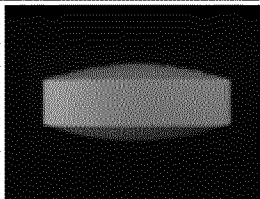
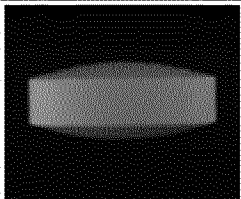
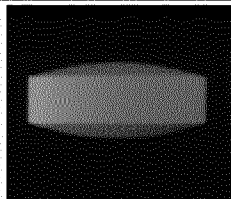
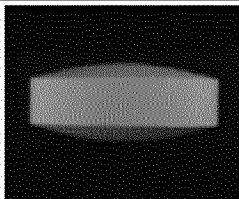
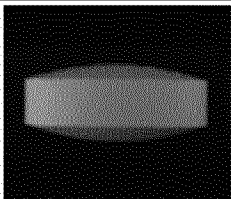
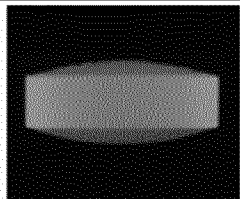


Фиг. 9



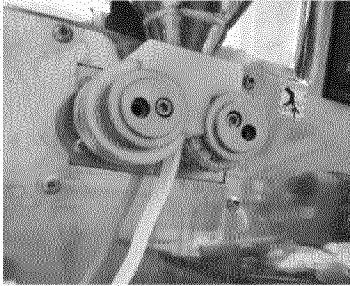
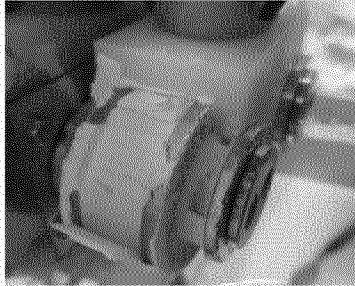
Фиг. 10

СРАВНЕНИЕ ПРОДУКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
КОЛИЧЕСТВА СТЕАРИЛФУМАРАТА НАТРИЯ (PRUV®)

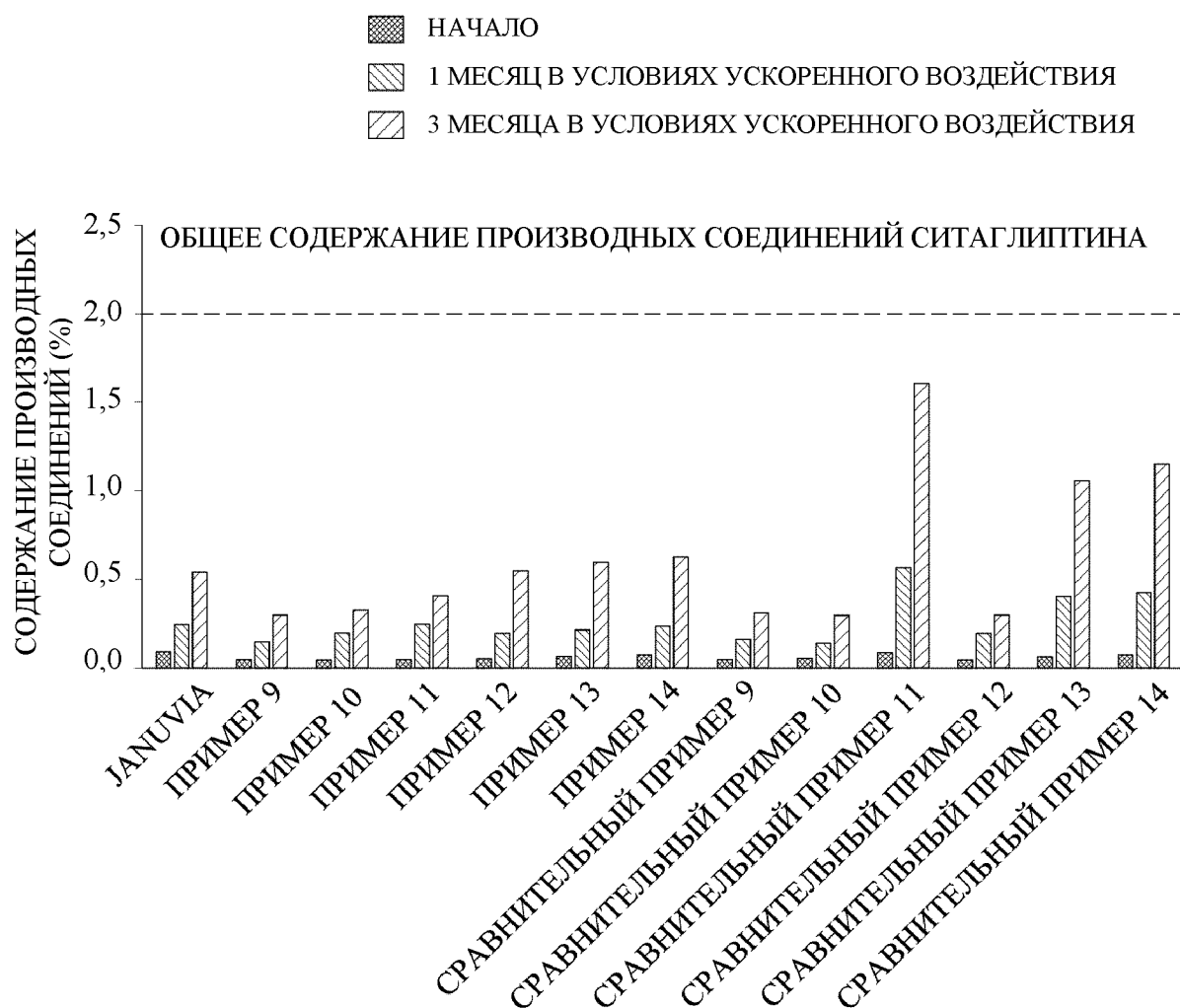
|                              | ПРИМЕР 6                                                                            | ПРИМЕР 10                                                                            | ПРИМЕР 11                                                                             |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| ВНЕШНИЙ<br>ВИД               |    |    |    |
| ТОЛЩИНА<br>(мм)              | $5,42 \pm 0,06$                                                                     | $5,47 \pm 0,05$                                                                      | $5,50 \pm 0,04$                                                                       |
| СКОРОСТЬ<br>НАБУХАНИЯ<br>(%) | 0,37                                                                                | 1,30                                                                                 | 1,85                                                                                  |
|                              | СРАВНИТЕЛЬНЫЙ<br>ПРИМЕР 9                                                           | СРАВНИТЕЛЬНЫЙ<br>ПРИМЕР 10                                                           | СРАВНИТЕЛЬНЫЙ<br>ПРИМЕР 11                                                            |
| ВНЕШНИЙ<br>ВИД               |  |  |  |
| ТОЛЩИНА<br>(мм)              | $5,41 \pm 0,05$                                                                     | $5,44 \pm 0,07$                                                                      | $5,67 \pm 0,07$                                                                       |
| СКОРОСТЬ<br>НАБУХАНИЯ<br>(%) | 0,19                                                                                | 0,74                                                                                 | 5,00                                                                                  |

**Фиг. 11**

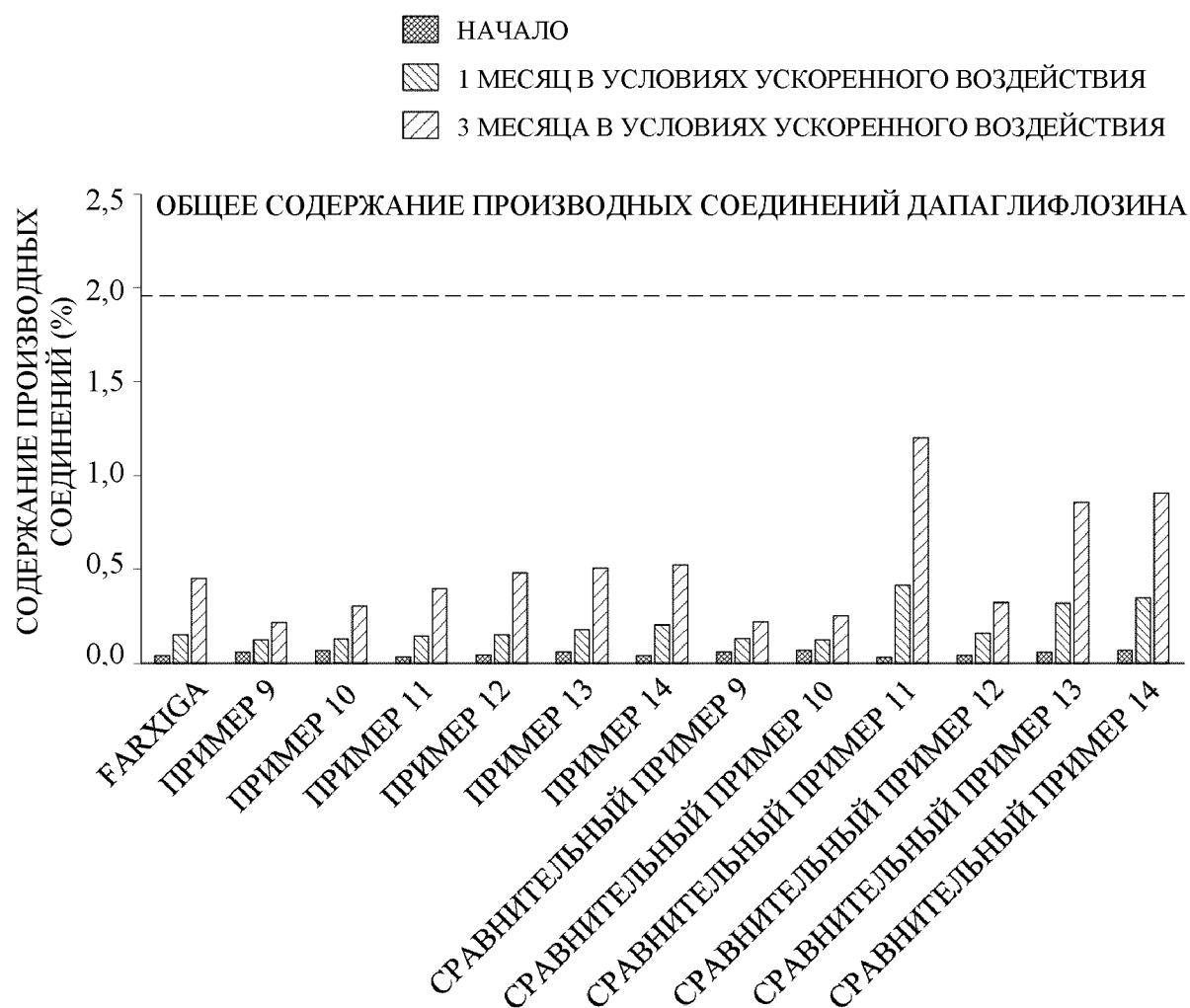
**СРАВНЕНИЕ ВНЕШНЕГО ВИДА ПЛАСТА ВО ВРЕМЯ  
ПРОЦЕССА СУХОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ**

|                          | ПРИМЕР 9                                                                          | СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 12                                                            |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ВНЕШНИЙ<br>ВИД<br>ПЛАСТА |  |  |

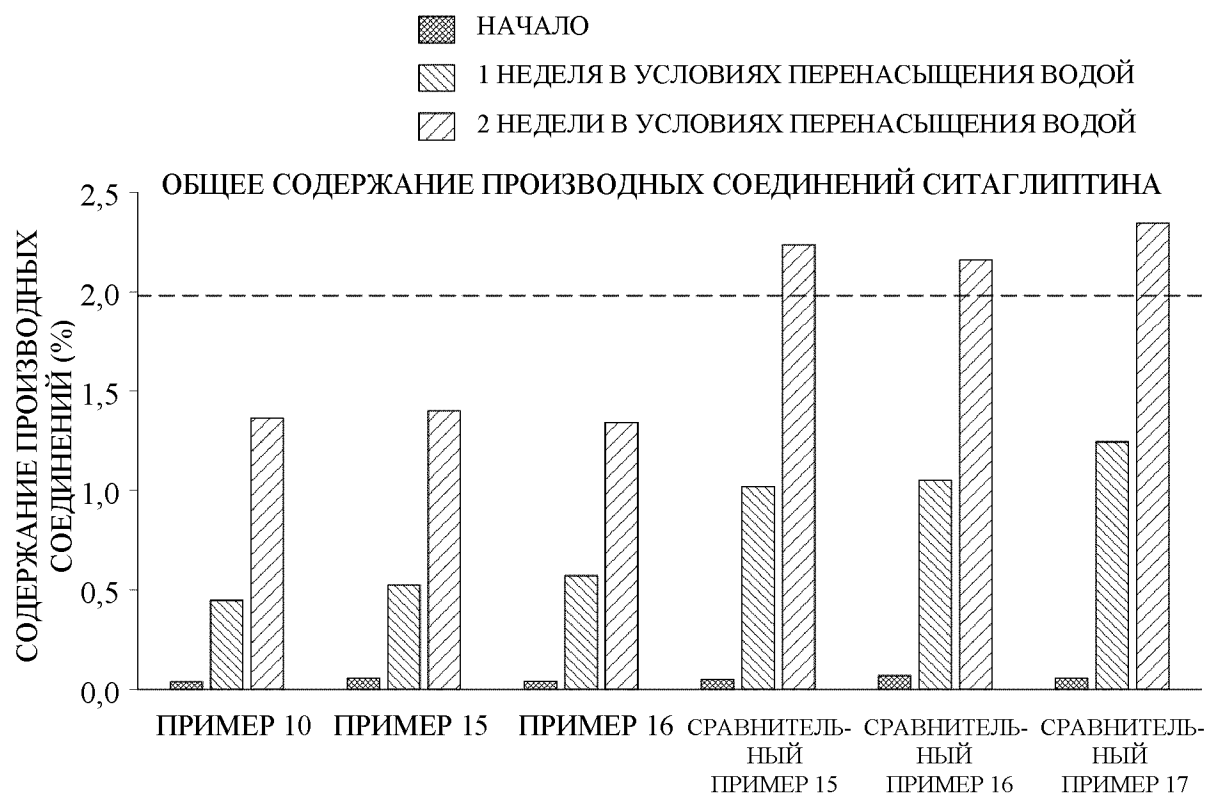
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг.14



Фиг. 15

