

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393375 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.22

(22) Дата подачи заявки
2022.06.27

(51) Int. Cl. *A61K 9/24* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТАБЛЕТКА, ВКЛЮЧАЮЩАЯ СИТАГЛИПТИН, ДАПАГЛИФЛОЗИН И МЕТФОРМИН

(31) 10-2021-0089566

(32) 2021.07.08

(33) KR

(86) PCT/KR2022/009126

(87) WO 2023/282517 2023.01.12

(71) Заявитель:

ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

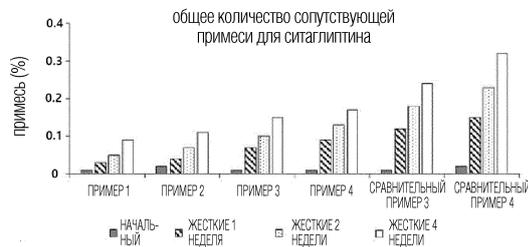
(72) Изобретатель:

Так Чин Вокк, Бэк Чи Вон, Квон Таек
Кван, Им Хо Таек, Ким Йонг Ил (KR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пероральной комплексной таблетке в форме двухслойной таблетки, содержащей коллоидный диоксид кремния в количестве 0,5-2 мас.% в расчете на общую массу первого слоя, и к способу ее получения.



202393375

A1

A1

202393375

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579950EA/025

ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТАБЛЕТКА, ВКЛЮЧАЮЩАЯ СИТАГЛИПТИН, ДАПАГЛИФЛОЗИН И МЕТФОРМИН

Область техники

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета согласно заявке на патент Кореи No. 10-2021-0089566 от 8 июля 2021 г. и включает все содержимое, раскрытое в документе заявки на патент Кореи как часть настоящего описания.

Настоящее изобретение относится к пероральной комплексной таблетке, включающей ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин, и к способу ее получения. Более конкретно, оно относится к пероральной сложной таблетке, которая не имеет трудностей при таблетировании и не имеет разделения слоев, и к способу ее получения.

Уровень техники

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа обычно страдают избыточной массой тела, абдоминальным ожирением и высоким артериальным давлением. В результате известно, что диабет является заболеванием, которое вызывает вторичные хронические заболевания, такие как высокое артериальное давление, гиперлипидемия, инфаркт миокарда и инсульт или метаболический синдром. Согласно рекомендациям Корейской диабетической ассоциации по лечению, для улучшения симптомов активно рекомендуется комбинированная лекарственная терапия. В частности, недавно в академических кругах было доказано, что комбинация препаратов класса ингибиторов DPP-4 и препаратов класса ингибиторов SGLT-2 обладает превосходной действенностью и эффективностью при лечении диабета, и изучается даже тройное лечение с метформином.

Ситаглиптин (название продукта: таблетка янувия) представляет собой препарат класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), название соединения: (R)-3-амино-1-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он. Ситаглиптин регулирует уровень сахара в крови, путем ингибирования разрушения желудочно-кишечных гормонов, называемых инкретинами, тем самым обеспечивая выполнение в организме функций инкретинов, регулирующих инсулин и глюкагон. Известно, что при пероральном приеме ситаглиптина пациентами с сахарным диабетом 2 типа значительно снижается уровень HbA1c, снижается уровень сахара в крови натощак и постпрандиальная секреция сахара в крови.

Дапаглифлозин (название продукта: таблетка форсига) представляет собой препарат класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2), название соединения: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил]-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол. Дапаглифлозин может нормализовать уровень глюкозы в плазме путем селективного ингибирования SGLT2 в почках и усиления экскреции глюкозы с мочой, тем самым улучшая чувствительность к инсулину и задерживая возникновение диабетических осложнений. AstraZeneca AB, первоначальный разработчик, продает его в форме таблеток (форсига), которые содержат дапаглифлозин

пропиленгликоль гидрат в качестве активного ингредиента.

Метформин представляет собой лекарственное средство для лечения диабета класса бигуанидов и представляет собой пероральный сахароснижающий препарат, в основном используемый для лечения пациентов с диабетом 2 типа. Известно, что механизм контроля уровня сахара в крови метформина работает независимо от секреции инсулина и, например, активирует транспортер глюкозы в печени. Метформин вызывает снижение массы тела у пациентов с диабетом и оказывает эффект на снижение уровня триглицеридов в крови и липопротеинов низкой плотности и увеличение количества липопротеинов высокой плотности. Таким образом, его можно использовать в качестве препарата первой линии для пациентов с инсулиннезависимым диабетом с инсулинорезистентностью.

Метформин коммерчески доступен в форме таблеток в виде его гидрохлоридной соли, Глюкофаж (Bristol-Myers Squibb Company). Коммерчески доступные таблетки Глюкофаж содержат 500 мг, 850 мг или 1000 мг метформина гидрохлорида, и их прием осуществляется в пределах максимально необходимой дозы 2550 мг в день с учетом как аспектов эффективности, так и переносимости. Побочные эффекты, связанные с применением метформина, включают потерю аппетита, вздутие живота, тошноту и диарею, которые возникают у 20-30% пациентов, принимавших его. Большинство из них носят преходящий характер и исчезают через 2-3 недели после приема метформина. Лучше прекратить прием, если диарея или сильное вздутие живота не проходят. В редких случаях может возникнуть кожная сыпь и крапивница. Этим побочным эффектам можно частично избежать, уменьшив минимальную и/или поддерживающую дозу или используя препараты с замедленным высвобождением, которые позволяют снизить частоту введения.

При диабете один или несколько сахароснижающих лекарственных средств часто назначают в комбинации с целью контроля уровня сахара в крови и уменьшения побочных эффектов. В дополнение к основному эффекту ситаглиптина и дапаглифлозина по снижению уровня сахара в крови без риска гипогликемии, ситаглиптин обладает эффектом защиты бета-клеток поджелудочной железы и эффектом повышения уровня GLP-1, а дапаглифлозин обладает эффектом снижения массы тела и эффектом снижения артериального давления. Таким образом, клинические результаты показывают, что комбинация двух активных ингредиентов демонстрирует синергическое действие. Кроме того, когда гликемический контроль неэффективен при использовании только ситаглиптина или двойного приема ситаглиптина и метформина, сообщалось, что тройной прием ситаглиптина, метформина и дапаглифлозина путем добавления дапаглифлозина может быть эффективным для контроля сахара в крови (Diabetes Care 2014 Mar; 37(3): 740-750).

Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом по мере прогрессирования диабета контроль уровня сахара в крови становится все более затруднительным и возникают осложнения. В частности, пожилые пациенты с диабетом чаще страдают от повышенного

артериального давления, ожирения и гиперлипидемии. Из-за особенностей этих пациентов с диабетом соблюдение режима приема лекарств является очень важным фактором, а снижение соблюдения режима приема лекарств не только снижает качество жизни пациента, но также снижает показатель излечения пациента и может привести к увеличению личных медицинских расходов и к ухудшению страхового финансирования. Поэтому необходима разработка тройной сложной таблетки, включающей в качестве основных ингредиентов ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин.

Однако разработка комплексной таблетки затруднена из-за многочисленных проблем, таких как производительность и стабильность таблетки из-за различий в физических свойствах каждого основного ингредиента (API). Например, метформин требует влажной грануляции из-за проблем с сыпучестью при производстве таблеток, тогда как ситаглиптин и дапаглифлозин нестабильны во влаге. Кроме того, в случае дапаглифлозина плотность низкая и, несмотря на небольшое количество, объем основного ингредиента велик, поэтому производительность невысокая, и существует высокая вероятность отделения слоя от других основных ингредиентов и эксципиентов.

Поэтому существует необходимость разработки тройной сложной таблетки, включающей ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин, которая могла бы решить указанные выше проблемы.

[Документы предшествующего уровня техники]

[Непатентный документ]

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

Раскрытие

Техническая задача

Целью настоящего изобретения является создание пероральной комплексной таблетки, которая не вызывает трудностей при таблетировании и не вызывает разделения между слоями.

Техническое решение

Для достижения вышеуказанной цели, настоящее изобретение предлагает пероральную комплексную таблетку, которая включает:

первый слой, включающий:

сухие гранулы, содержащие ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и

коллоидный диоксид кремния; и

второй слой, включающий влажные гранулы, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль,

где коллоидный диоксид кремния содержится в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первого слоя.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ получения пероральной

комплексной таблетки по настоящему изобретению, который включает:

(1) стадию получения смеси, содержащей: ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; и эксципиенты;

(2) стадию сухого гранулирования смеси;

(3) стадию получения первой смеси путем смешивания сухих гранул с коллоидным диоксидом кремния и смазывающим веществом;

(4) стадию получения второй смеси путем влажного гранулирования смеси, содержащей метформин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и эксципиенты; и

(5) стадию размещения второй смеси в нижнем слое таблеточного пресса для получения двухслойных таблеток, размещения первой смеси в верхнем слое и последующего таблетирования,

где коллоидный диоксид кремния содержится в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первой смеси.

Полезные эффекты

Пероральная комплексная таблетка по настоящему изобретению включает как первый слой, содержащий ситаглиптин и дапаглифлозин, так и второй слой, содержащий метформин в одном препарате, и не вызывает проблем с таблетированием, таких как скол выпуклой части таблетки или расслаивание на горизонтальные слои, и не вызывает разделения между слоями, поэтому может быть обеспечена стабильность основного ингредиента и отличная производительность.

Описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий результаты измерения общего количества сопутствующих примесей ситаглиптина в комплексных таблетках примеров 1-4 и сравнительных примерах 3-4.

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий результаты измерения общего количества сопутствующих примесей дапаглифлозина в таблетках примеров 1-4 и сравнительных примеров 3-4.

На фиг.3 представлен график, показывающий результаты измерения скорости растворения ситаглиптина из комплексной таблетки в зависимости от содержания коллоидного диоксида кремния.

Фиг.4 представляет собой график, показывающий результаты измерения скорости растворения ситаглиптина комплексной таблетки в зависимости от предварительной нагрузки второго слоя.

Лучший вариант

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Все технические термины, используемые в настоящем описании, если не указано иное, используются в том же значении, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Кроме того, хотя в данном описании описаны предпочтительные

способы и образцы, аналогичные или эквивалентные способы также включены в объем данного описания. Кроме того, считается, что числовые значения, описанные в настоящем описании, включают значение «примерно», даже если это не указано. Содержание всех публикаций, включенных в настоящий документ посредством ссылки, включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Используемый в настоящем документе термин «примерно» означает, что указанное значение может варьироваться в некоторой степени. Например, значение может варьироваться на 10%, 5%, 2% или 1%. Например, «примерно 5» означает включение любого значения от 4,5 до 5,5, от 4,75 до 5,25, от 4,9 до 5,1 или от 4,95 до 5,05. Используемые в настоящем документе термины, такие как «имеет», «может иметь», «включает» или «может включать», указывают на наличие соответствующего признака (например, числового значения или компонента, такого как ингредиент) и не исключают наличие дополнительных признаков.

В настоящем документе термин «необходимое давление таблетирования» относится к давлению таблетирования, необходимому во время производства таблеток для получения желаемой твердости таблетки.

Настоящее изобретение относится к пероральной желаемой таблетке, которая включает:

первый слой, включающий:

сухие гранулы, содержащие ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и

коллоидный диоксид кремния; и

второй слой, включающий влажные гранулы, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль,

где коллоидный диоксид кремния содержится в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первого слоя.

Ситаглиптин и дапаглифлозин, являющиеся основными компонентами первого слоя, включают все свои кристаллические формы, гидраты, сокристаллы, сольваты, соли, диастереомеры или энантиомеры.

Метформин, основной ингредиент второго слоя, включает все свои кристаллические формы, сокристаллы, сольваты или изомеры.

Фармацевтически приемлемая соль относится к любой фармацевтически приемлемой соли, обычно используемой в данной области.

В одном варианте осуществления ситаглиптин, его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат могут представлять собой ситаглиптина фосфат.

В одном варианте осуществления дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат могут представлять собой фармацевтически приемлемые сокристаллы дапаглифлозина. В одном варианте осуществления дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой дапаглифлозин L-пролин

или дапаглифлозин пропандиол. В одном варианте осуществления дапаглифлозин может представлять собой дапаглифлозин пропандиол.

В одном варианте осуществления метформин может представлять собой метформин гидрохлорид или свободное основание метформина. В одном варианте осуществления метформин может быть свободным основанием метформина.

В данном описании, даже если упоминаются ситаглиптин, дапаглифлозин и метформин, следует понимать, что это относится ко всем солям, сольватам и изомерам каждого из вышеупомянутых веществ.

Пероральная комплексная таблетка по настоящему изобретению включает первый слой, содержащий сухие гранулы, содержащие ситаглиптин и дапаглифлозин и коллоидный диоксид кремния; и второй слой, содержащий влажные гранулы метформина.

Поскольку ситаглиптин и дапаглифлозин относительно уязвимы к воздействию влаги по сравнению с метформином, стабильность основного ингредиента можно повысить за счет двухслойной структуры таблетки. Кроме того, метформин имеет низкую сыпучесть, поэтому отличную сыпучесть можно обеспечить, если он находится в форме влажных гранул, а высокую производительность можно обеспечить при изготовлении двухслойных таблеток.

Коллоидный диоксид кремния по настоящему изобретению может быть включен в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первого слоя.

Когда таблетирование производится в соответствии с минимальным размером таблетки с учетом соблюдения пациентом режима приема лекарств и дозировки, а также массового соотношения первого слоя (верхнего слоя) и второго слоя (нижнего слоя), массовое соотношение второго слоя к первому слою увеличивается. Кроме того, поскольку схема высвобождения первого слоя представляет собой немедленное высвобождение, а схема высвобождения второго слоя представляет собой замедленное высвобождение, свойства эксципиентов, используемых в первом слое и втором слое, совершенно различны. Таким образом, сложные таблетки, состоящие из первого слоя и второго слоя, склонны к нарушению таблетирования.

Нарушение процесса таблетирования может заключаться в сколе выпуклой части таблетки или расслаивании на горизонтальные слои.

Скол выпуклой части таблетки или расслаивание на горизонтальные слои могут быть вызваны большим массовым соотношением второго слоя к первому слою или высоким давлением таблетирования во время таблетирования.

Таким образом, в настоящем изобретении путем включения коллоидного диоксида кремния в первый слой в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первого слоя можно снизить давление таблетирования для получения сложной таблетки с соответствующим диапазоном твердости от 15 до 25 кр без нарушения таблетирования.

В результате эксперимента было показано, что при включении коллоидного диоксида кремния в количестве более 0,5% масс. в расчете на общую массу первого слоя можно снизить давление при таблетировании для обеспечения соответствующей

твердости сложной таблетки. Если во время таблетирования давление таблетирования высокое, то могут возникнуть нарушения таблетирования, такие как скол выпуклой части таблетки или расслаивание на горизонтальные слои. Однако было подтверждено, что давление таблетирования можно снизить путем включения более 0,5% масс. коллоидного диоксида кремния, что позволяет получать пероральные комплексные таблетки в форме двухслойных таблеток с соответствующей твердостью без нарушений таблетирования (см. Экспериментальный пример 1).

Кроме того, в результате эксперимента при включении коллоидного диоксида кремния в количестве, превышающем 2% масс. в расчете на общую массу первого слоя, ситаглиптин показал увеличение содержания сопутствующих примесей, превышающее или близкое к стандартному, через 3 или 4 недели жесткости, а дапаглифлозин показал увеличение содержания сопутствующих примесей, превышающее или близкое к стандартному, через 4 недели жесткости. Кроме того, в целом по мере увеличения количества коллоидного диоксида кремния увеличивалось содержание сопутствующих примесей ситаглиптина и дапаглифлозина. Таким образом, было оценено, что использование количества коллоидного диоксида кремния в пределах 2% масс. в расчете на общую массу первого слоя может обеспечить стабильность (см. Экспериментальный пример 2).

Другими словами, пероральная сложная таблетка по настоящему изобретению содержит коллоидный диоксид кремния в первом слое в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первого слоя, поэтому нарушений при таблетировании не происходит. Таким образом, производительность высока, а содержание сопутствующих примесей при хранении поддерживается в пределах стандартного значения, что обеспечивает химическую стабильность. Таким образом, было подтверждено, что пероральная сложная таблетка по настоящему изобретению может быть получена в виде комплексной таблетки с превосходной производительностью и стабильностью.

В одном варианте осуществления первый слой может включать один или несколько эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из разбавителей, разрыхлителей, связующих веществ и смазывающих веществ.

Разбавитель может быть выбран из группы, состоящей, например, из безводного дикальцийфосфата, D-маннита, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НПС), микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, сорбита, ксилита, глюкозы, и любых их смесей, но не ограничивается ими. В одном варианте осуществления разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из безводного дикальцийфосфата, D-маннита, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НПС), микрокристаллической целлюлозы, и любой их комбинации.

Смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, например, из глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, натрия стеарил фумарата, стеарата цинка, стеариновой кислоты,

гидрогенизированного растительного масла, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, талька и любой их комбинации, но не ограничивается ими. В одном варианте осуществления смазывающее вещество может представлять собой натрия стеарил фумарат.

Разрыхлитель может представлять собой, например, кросповидон, поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (поперечно-сшитая СМС Na, С.СМС Na, или кроскармеллоза натрия), кукурузный крахмал, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрия крахмала гликолят, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-НРС), и любые их комбинации, но не ограничивается ими. В одном варианте осуществления разрыхлитель может представлять собой поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия.

Смазывающее может быть выбрано из группы, состоящей, например, из натрийкарбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, желатина, повидона, и любой их комбинации, но не ограничивается ими. В одном варианте осуществления связующее может представлять собой поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия.

В одном варианте осуществления первый слой может включать эксципиент, выбранный из безводного дикальцийфосфата, маннита, гидроксипропилцеллюлозы, натрия стеарил фумарата, микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала, кросповидона, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, стеарата магния и любых их комбинаций.

В одном варианте осуществления второй слой может включать один или несколько эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из разбавителей, связующих веществ, носителей с замедленным высвобождением и смазывающих веществ

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

Связующее может быть выбрано из группы, состоящей, например, из натрийкарбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, желатина, повидона, и любой их комбинации, но не ограничивается ими.

Носитель с замедленным высвобождением может представлять собой любой носитель с замедленным высвобождением, известный в данной области. Носитель с замедленным высвобождением может быть выбран из группы, состоящей, например, из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, полиэтиленоксида, гуаровой камеди, камеди рожкового дерева, ксантановой камеди, глицерилдистеарата, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, и любой их комбинации, но не ограничивается ими. В одном варианте осуществления носитель с замедленным высвобождением может представлять собой комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы 2208,

гидроксипропилметилцеллюлозы 2910 и камеди рожкового дерева. Носитель с замедленным высвобождением может содержаться в количестве от 10 до 50 массовых частей, в частности, примерно от 20 до 40 массовых частей, в расчете на 100 массовых частей метформина или его фармацевтически приемлемой соли.

Смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из стеарата кальция, коллоидного диоксида кремния (пирогенный диоксид кремния, аэросил), глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, натрия стеарил фумарата, стеарата цинка, стеариновой кислоты, гидрогенизированного растительного масла, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, талька, и любой их комбинации, но не ограничивается ими. В одном варианте осуществления смазывающее вещество может представлять собой стеарат магния или коллоидный диоксид кремния.

В одном варианте осуществления второй слой может включать эксципиенты, выбранные из натрия стеарил фумарата, гидроксипропилцеллюлозы, камеди рожкового дерева, коллоидного диоксида кремния, микрокристаллической целлюлозы, маннита, сахарозы, лактозы, сорбита, ксилита, глюкозы, и любых их комбинаций.

В одном варианте осуществления комплексная таблетка может представлять собой пероральную сложную таблетку, в которой общее содержание сопутствующих примесей ситаглиптина составляет 0,2% масс. или менее, а общее содержание сопутствующих примесей дапаглифлозина составляет 2% масс. или менее при хранении в течение 4 недель в жестких условиях при 60°C.

Комплексная таблетка может содержать 25-100 мг ситаглиптина в виде свободного основания ситаглиптина, 5-10 мг дапаглифлозина в виде свободного основания и 500-1000 мг метформина в виде свободного основания на стандартную лекарственную форму. Например, сложная таблетка может содержать 500 мг, 750 мг, 850 мг или 1000 мг метформина, 50 мг ситаглиптина и 5 мг дапаглифлозина в виде свободного основания на стандартную лекарственную форму.

Комплексную таблетку можно получить в виде двухслойной таблетки путем прессования сухих гранул, содержащих ситаглиптин и дапаглифлозин, в качестве первого слоя, и влажных гранул, содержащих метформин, в качестве второго слоя.

Комплексная таблетка может дополнительно включать слой пленочного покрытия на своей внешней поверхности. Слой пленочного покрытия может включать любой агент пленочного покрытия, обладающий свойствами немедленного высвобождения, и краситель. Агент пленочного покрытия включает, но не ограничивается ими, смесь гидроксипропилцеллюлозы гидроксипропилцеллюлозы (HPC) и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), или смесь поливинилового спирта (PVA) и полиэтиленгликоля (PEG). Краситель включает диоксид титана, оксид железа и тому подобное, но не ограничивается ими. Типичным коммерчески доступным агентом пленочного покрытия является Opadry®. Слой пленочного покрытия может маскировать вкус и обеспечивать стабильность конечной сложной таблетки.

Комплексную таблетку можно использовать для лечения взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые недостаточно контролируются ситаглиптином, дапаглифлозином или метформин по отдельности или в комбинации двух типов, или пациентов, которые уже получают тройную комбинированную терапию ситаглиптином, дапаглифлозином, и метформин. Комплексную таблетку можно принимать один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день в зависимости от количества содержащегося в ней основного ингредиента.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения пероральной таблетки. В частности, оно относится к способу получения пероральной комплексной таблетки, который включает:

(1) стадию получение смеси, содержащей: ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; и эксципиенты;

(2) стадию сухого гранулирования смеси;

(3) стадию получения первой смеси путем смешивания сухих гранул с коллоидным диоксидом кремния и смазывающим веществом;

(4) стадию получение второй смеси путем влажного гранулирования смеси, содержащей метформин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и эксципиенты; и

(5) стадию размещения второй смеси в нижнем слое таблеточного пресса для получения двухслойных таблеток, размещения первой смеси в верхнем слое и затем таблетирование,

где коллоидный диоксид кремния содержится в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первой смеси.

Подробности способа получения комплексной таблетки могут быть непосредственно применены к описанию комплексной таблетки согласно одному аспекту настоящего изобретения.

На стадии получения первого слоя стадия сухого гранулирования стадии (2) может быть подготовлена в соответствии с типичным способом сухого гранулирования, известным в данной области техники. В одном варианте осуществления сухое гранулирование может включать формирование спрессованного объекта с помощью роликового компактора из смеси, содержащей основной ингредиент, разбавитель, связующее вещество и смазывающее вещество.

На стадии получения второго слоя стадия влажного гранулирования стадии (4) может быть подготовлена в соответствии с типичным способом влажного гранулирования, известным в данной области техники.

Каждая стадия, включенная в способ получения комплексной таблетки, может быть выполнена на основе типичного способа получения комплексной таблетки типа двухслойной таблетки, выполняемого в соответствующей области техники.

В одном варианте осуществления на стадии (5) давление таблетирования,

необходимое для таблетирования двухслойной таблетки при получении комплексной таблетки в форме двухслойной таблетки, может составлять примерно от 2000 до 3000 кН.

Способ получения пероральной комплексной таблетки по настоящему изобретению может дополнительно включать стадию приложения предварительной нагрузки 1-7 кН после помещения второй смеси в нижний слой на стадии (5).

Разделение слоев может происходить в комплексной таблетках в виде двухслойных таблеток, что может быть вызвано разными свойствами каждого эксципиента, используемого в первом слое и втором слое.

Для предотвращения явления разделения слоев, была предпринята попытка уменьшить предварительную нагрузку на второй слой. Однако, если предварительная нагрузка невелика, в первом слое, который является слоем немедленного высвобождения, возникает явление замедленного высвобождения из-за взаимодействия между первым и вторым слоями, что затрудняет надлежащее отображение желаемого лекарственного эффекта первого слоя.

Таким образом, в настоящем изобретении после размещения второй смеси в нижнем слое предварительная нагрузка была установлена на уровне от 1 до 7 кН, чтобы предотвратить расслоение и замедленное высвобождение слоя немедленного высвобождения из-за межслойного взаимодействия.

В результате эксперимента, когда предварительная нагрузка второй смеси составляла 7 кН или менее, в условиях ускоренного воздействия окружающей среды расслоения не происходило. Однако, когда предварительная нагрузка превышала 7 кН и условия ускоренного воздействия окружающей среды продолжались более 5 дней, происходило расслоение комплексной таблетки в виде двухслойной таблетки. Таким образом, было оценено, что при сжатии второй смеси во второй слой предварительная нагрузка второй смеси составляет 7 кН или менее для предотвращения расслоения (см. Экспериментальный пример 4).

Кроме того, в результате эксперимента, когда предварительная нагрузка второй смеси составляла 1 кН или более, начальная скорость растворения ситаглиптина была быстрой, а отклонение было небольшим. Однако, когда предварительная нагрузка составляла менее 1 кН, на немедленное растворение первого слоя влиял эффект замедленного высвобождения второго слоя, что приводило к уменьшению растворения. Таким образом, было оценено, что при сжатии второй смеси во второй слой предварительная нагрузка второй смеси составляет 1 кН или более для предотвращения замедленного высвобождения в первом слое, который является слоем немедленного высвобождения, из-за межслойного взаимодействия (см. Экспериментальный пример 5).

То есть, было подтверждено, что в способе получения пероральной комплексной таблетки по настоящему изобретению расслоение в сложной таблетке в виде двухслойной таблетки может быть предотвращено и явление замедленного высвобождения слоя немедленного высвобождения может быть предотвращено путем установки предварительной загрузки второй смеси от 1 до 7 кН.

Далее настоящее изобретение будет подробно описано с помощью примеров. Однако следующий пример конкретно иллюстрирует настоящее изобретение, и содержание настоящего изобретения не ограничивается следующими примерами.

Примеры 1-4 и сравнительные примеры 1-4. Получение сложной таблетки

Ситаглиптин, дапаглифлозин, безводный дикальцийфосфат, маннит, гидроксипропилцеллюлозу типа EXF и натрия стеарил фумарат просеивали через сито No. 30 для измельчения крупных комков и хорошо перемешивали. Эту смесь прессовали с помощью роликового компактора для получения заготовок. Полученную заготовку просеивали через сито No. 20 для получения сухих гранул. Кроскармеллозу натрия в качестве разрыхлителя и коллоидный диоксид кремния в качестве эксципиента для обеспечения таблетлируемых свойств просеивали через сито No. 30 и смешивали с полученными выше сухими гранулами для получения второго смешанного порошка. Натрия стеарил фумарат использовали в качестве смазывающего вещества и смешивали со вторым смешанным порошком для получения первого слоя (верхнего слоя).

После просеивания метформина, гидроксипропилметилцеллюлозы и камеди рожкового дерева получали влажные гранулы с использованием высокоскоростного гранулятора с использованием воды в качестве связующего растворителя. Полученные влажные гранулы сушили до соответствия стандартам влажности с использованием сушилки с псевдооживленным слоем, а затем калибровали с помощью калибровочной машины. Коллоидный диоксид кремния просеивали и смешивали с влажными гранулами, а растительный стеарат магния просеивали для получения второго слоя (нижнего слоя).

Первый слой и второй слой таблетировали с предварительной нагрузкой 4 кН с использованием таблеточного пресса для получения двухслойных таблеток, а после таблетирования на внешнюю оболочку наносили покрытие с целевой твердостью 20 кр.

Содержание компонентов, использованных при получении сложной таблетки, показано в таблице 1 ниже.

Таблица 1

(Единица: мг)

			Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Ср. пр. 1	Ср пр. 2	Ср. пр. 3	Ср. пр.4
Особенность	Процесс	Содержание коллоидного диоксида кремния в пересчете на общую массу первого слоя	0,5 %	1,0 %	1,5 %	2,0 %	0%	0,25%	2,5 %	3,0%
Первый слой (Верхний)	Сухая гранула	ситаглиптина фосфат моногидрат	64,3							
		дапаглифлозин	6,2							

ий слой)		пропандиол								
		безводный дикальцийфосфат	40,0							
		маннит	137, 0	135, 5	134, 0	132, 5	138, 5	137,7 5	131, 0	129,5
		гидроксипропилцеллюлоза за тип EXF	8,0							
		натрия стеарил фумарат	12,0							
	2-е смешива ние	коллоидный диоксид кремния	1,5	3,0	4,5	6,0	-	0,75	7,5	9,0
		Кроскармеллоза натрия	24,0							
Окончат ельное смешива ние	натрия стеарил фумарат	7,0								
Второ й слой (Нижн ий слой)	Влажная гранула	Метформина гидрохлорид	1000,0							
		гидроксипропилметилцел люлоза 2208	270,0							
		гидроксипропилметилцел люлоза 2910	8,0							
		камедь рожкового дерева	40,0							
	2-е смешива ние	коллоидный диоксид кремния	14,0							
	Окончат ельное смешива ние	Растительный стеарат магния	14,0							
Покры тие	Внешнее покрыти е оболочки	Орадрю II PVA	56,8							
	Полирую	Карнаубский воск	0,2							

	щее покрыти е		
--	---------------------	--	--

Экспериментальный пример 1. Характеристическая оценка сложных таблеток

Оценивали необходимое давление таблетирования, коэффициент сколов и рассыпчатость сложных таблеток, полученных в примерах 1-4 и сравнительных примерах 1-4, и результаты показаны в таблице 2 ниже.

Как правило, в случае 1-кратной рассыпчатости она используется в качестве элемента оценки для проверки нарушения таблетирования в процессе таблетирования, а в случае 4-кратной рассыпчатости она используется в качестве элемента оценки для обеспечения стабильности свойств таблеток в машине для нанесения покрытия. Стандарт оценки 1-кратной рассыпчатости находится в пределах 0,2%, а стандарт оценки 4-кратной рассыпчатости находится в пределах 1%.

Таблица 2

	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Ср.пр. 1	Ср.пр. 2	Ср.пр. 3	Ср.пр. 4
Содержание коллоидного диоксида кремния в пересчете на общую массу первого слоя (% масс.)	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	0%	0,25%	2,5%	3,0%
Требуемое давление таблетирования при таблетировании 20кр	3000 кН	2600 кН	2300 кН	2000 кН	3400 кН	3200 кН	1800 кН	1600 кН
Коэффициент сколов при таблетировании	0/20	0/20	0/20	0/20	3/20	1/20	0/20	0/20
Коэффициент сколов в машине для нанесения покрытий	0/20	0/20	0/20	0/20	7/20	4/20	0/20	0/20
1-кратная рассыпчатость (в пределах 0,2%)	0,05%	0,08%	0,12%	0,15%	0,45%	0,25%	0,03%	0,02%
4-кратная рассыпчатость (в пределах 1.0%)	0,26%	0,37%	0,58%	0,76%	1,58%	1,12%	0,13%	0,09%

Из результатов, приведенных выше в таблице 2, сложные таблетки примеров 1-4, содержащие коллоидный диоксид кремния в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первого слоя, имели соответствующий диапазон требуемого давления таблетирования 3000 кН или менее, при котором не происходит сколов таблетки при таблетировании с целевой твердостью 20кр. Кроме того, 1-кратная и 4-кратная рассыпчатость также показали хорошие результаты.

Однако для сложных таблеток сравнительных примеров 1 и 2, которые содержали менее 0,5% масс. коллоидного диоксида кремния в расчете на общую массу первого слоя, необходимое давление таблетирования для обеспечения целевой твердости 20 кр оказалось очень высоким. В результате было подтверждено, что сколы выпуклой части таблетки происходили во время таблетирования или во время вращения внутри машины для нанесения покрытия при нанесении покрытия и что рассыпчатость была низкой.

Таким образом, было обнаружено, что коллоидный диоксид кремния следует включать в количестве 0,5% масс. или более в расчете на общую массу первого слоя.

Экспериментальный пример 2. Оценка сопутствующих примесей комплексной таблетки

Оценивая количество сопутствующих примесей ситаглиптина и дапаглифлозина для примеров 1-4 и сравнительных примеров 3-4, оценивали стабильность комплексной таблетки во времени по количеству коллоидного диоксида кремния. В частности, для каждой двухслойной таблетки общее количество сопутствующих примесей ситаглиптина и дапаглифлозина измеряли через 1, 2 и 4 недели в жестких условиях при 60°C, соответственно.

Способ измерения сопутствующих примесей заключается в следующем.

Получение образцов

Брали 20 таблеток, полученных в примере, измельчали и аккуратно отбирали эквивалентное количество 5 таблеток и помещали в мерную колбу емкостью 250 мл. К этому добавляли 60 мл ацетонитрила и магнитный стержень и перемешивали в течение 30 минут. После этого добавляли 140 мл разбавленного раствора и перемешивали еще 60 минут. Магнитный стержень вынимали и промывали 10 мл разбавителя, затем промывную жидкость помещали в соответствующую мерную колбу и добавляли 25 мл разбавителя. После доведения до отмеченной линии ацетонитрилом раствор хорошо перемешивали и этот раствор центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант использовали в качестве раствора образца. Раствор образца тестировали при следующих условиях.

Подвижная фаза

Раствор А: 0,1% фосфорная кислота

Раствор В: 85% фосфорная кислота:ацетонитрил:метанол=0,1:80:20 (об./об./об.)

Разбавитель

Фосфатный буфер рН 2,5

Условия ВЭЖХ

Колонка: колонка, заполненная октадецилсилилированным силикагелем 3 мкм, в трубке из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной 150 мм.

Насос : 1,2 мл/мин

Объем вводимой пробы: 20 мкл

УФ-лампа: 220 нм

Время анализа: 80 мин

Таблица 3

Время(мин)	Объемное соотношение (Раствор А:Раствор В)
0	80:20
5	80:20
60	40:60
65	80:20
80	80:20

Результаты по сопутствующим примесям для ситаглиптина показаны в таблице 4 и на фиг. 1, а результаты по сопутствующим примесям для дапаглифлозина показаны в таблице 5 и на фиг. 2.

Таблица 4

	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Ср.пр. 3	Ср.пр. 4
Содержание коллоидного диоксида кремния в расчете на общую массу первого слоя (% масс.)	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	2,5%	3,0%
Начальное	0,01%	0,02%	0,01%	0,01%	0,01%	0,02%
Жесткие 1 неделя	0,03%	0,04%	0,07%	0,09%	0,12%	0,15%
Жесткие 2 недели	0,05%	0,07%	0,10%	0,13%	0,18%	0,23%
Жесткие 4 недели	0,09%	0,11%	0,15%	0,17%	0,24%	0,32%

Таблица 5

	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Ср.пр. 3	Ср.пр. 4
Содержание коллоидного диоксида кремния в расчете на общую массу первого слоя (% масс.)	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	2,5%	3,0%
Начальное	0,05%	0,06%	0,07%	0,09%	0,11%	0,13%
Жесткие 1 неделя	0,16%	0,23%	0,27%	0,31%	0,42%	0,55%
Жесткие 2 недели	0,34%	0,42%	0,57%	0,68%	0,97%	1,10%

Жесткие 4 недели	0,68%	0,87%	1,01%	1,38%	1,78%	2,12%
------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Стабильность сопутствующих примесей была установлена на уровне в пределах 0,2% для ситаглиптина и в пределах 2% для дапаглифлозина с применением стандартов United States Pharmacopoeia (USP) и существующих коммерчески доступных отдельных средств в жестких условиях при 60°C.

Из результатов, приведенных в таблице 4, сложные таблетки примеров 1-4 показали увеличение сопутствующей примеси ситаглиптина в пределах 4 недель жесткий условий, но все они были в пределах стандарта. С другой стороны, сравнительный пример 3 показал результаты, превышающие стандарты для сопутствующих примесей через 4 недели жесткий условий, а сравнительный пример 4 показал результаты, превышающие стандарты для сопутствующих примесей от 2 недели жесткий условий.

Кроме того, из результатов, приведенных в таблице 5 выше, комплексные таблетки примеров 1-4 показали увеличение сопутствующей примеси дапаглифлозина в пределах 4 недель жесткий условий, но все они были в пределах стандарта. С другой стороны, сравнительный пример 4 показал результаты, превышающие стандарты для сопутствующих примесей на 4 неделе жесткий условий.

Другими словами, по мере увеличения содержания коллоидного диоксида кремния в расчете на общую массу первого слоя сопутствующая примесь имело тенденцию к увеличению.

Из приведенных выше результатов было подтверждено, что содержание коллоидного диоксида кремния в расчете на общую массу первого слоя должно составлять менее 2% масс.

Экспериментальный пример 3. Оценка растворения ситаглиптина в сложных таблетках в соответствии с содержанием коллоидного диоксида кремния

Была проведена оценка растворения ситаглиптина в сложных таблетках из примеров 1-4 и сравнительных примеров 3-4. Оценку растворения проводили при 125 об/мин по методу Bakset в 900 мл растворителя при pH 1,2.

Результаты показаны в таблице 6 ниже и на фиг. 3.

Таблица 6

		Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Ср.пр. 3	Ср.пр. 4
Содержание коллоидного диоксида кремния в расчете на общую массу первого слоя (% масс.)		0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	2,5%	3,0%
5 мин	скорость растворения (%)	84,6	83,2	81,2	78,2	76,5	73,4
	отклонение	4,2	5,3	6,4	7,8	10,2	13,7

10 мин	скорость растворения (%)	89,5	88,7	86,1	85,9	82,1	80,0
	отклонение	2,5	3,5	4,3	5,5	8,7	9,9
15 мин	скорость растворения (%)	92,4	91,6	91,4	90,1	85,7	82,5
	отклонение	1,2	2,1	2,8	3,2	4,7	5,4
30 мин	скорость растворения (%)	95,3	96,4	94,2	92,5	86,2	83,4
	отклонение	0,5	0,9	1,1	1,5	2,6	3,2

Из результатов, приведенных в таблице 6 выше, видно, что сложные таблетки примеров 1-4 показали быстрое время распада гранул и небольшое отклонение в начальном растворении. С другой стороны, сложные таблетки сравнительных примеров 3 и 4 показали большие отклонения во времени распада гранул, большие комки и большие отклонения в начальном растворении.

Это связано с тем, что гранулированное покрытие из коллоидного диоксида кремния уменьшает распадаемость и увеличивает отклонение от растворения. Было обнаружено, что такое снижение скорости распада гранул происходит из-за гелеобразования матрицы второго слоя, содержащего метформин, которая представляет собой слой с замедленным высвобождением, а на немедленное растворение первого слоя влияет эффект замедленного высвобождения второго слоя, что приводит к уменьшению растворения.

Таким образом, из результатов экспериментальных примеров 1-3, приведенных выше, видно, что при включении коллоидного диоксида кремния в количестве 0,5-2% масс. от общей массы первого слоя, нарушения таблетирования не происходит, сопутствующие примеси возникают в пределах стандарта, и замедленное высвобождение слоя немедленного высвобождения из-за взаимодействия между слоями может быть предотвращено.

Экспериментальный пример 4. Оценка разделения слоев комплексной таблетки в соответствии с предварительной нагрузкой второго слоя

Сложные таблетки примеров 5-10 получали таким же образом, как в примере 4 выше, но путем изменения условий предварительной нагрузки на условия, приведенные в таблице 7 ниже.

Наблюдали, происходило ли разделение слоев, когда сложные таблетки из примеров 4-10 хранили в условиях ускоренного воздействия окружающей среды в течение 3, 5 и 7 дней, и результаты показаны в таблице 7 ниже.

В настоящем документе условия ускоренного воздействия окружающей среды относятся к условиям хранения в открытой чашке Петри в условия температуры и влажности 40°C и 75%RH.

Таблица 7

Количество разделений слоев для первый слой/второй слой в условиях ускоренного воздействия окружающей среды	Пр. 4	Пр. 5	Пр. 6	Пр. 7	Пр. 8	Пр. 9	Пр. 10
предварительная нагрузка второго слоя	4 кН	1 кН	7кН	0,1 кН	0,5 кН	8 кН	9 кН
3 дня	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20
5 дней	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	2/20
7 дней	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20	4/20

Из результатов, приведенных в таблице 7 выше, следует, что расслоение слоев не происходило в комплексных таблетках примеров 4-8, где предварительная нагрузка второго слоя (нижнего слоя) составляла 7 кН или менее.

Однако в сложных таблетках примеров 9 и 10, где предварительная нагрузка второго слоя превышала 7 кН, разделение слоев наблюдалось через 5 и 3 дня, соответственно.

Если предварительная нагрузка второго слоя, который является нижним слоем, превышает 7 кН, нижний слой прессуется в форму таблетки, а не уплотняется, сохраняя форму. В результате из-за совершенно разных свойств эксципиентов первого слоя (верхнего слоя) и второго слоя (нижнего слоя) это то же самое, что спрессовать две твердые таблетки в верхний слой и нижний слой. Таким образом, сила сцепления между двумя слоями уменьшается, что приводит к разделению слоев.

Из приведенных выше результатов следует, что предварительная нагрузка на второй слой не должна превышать 7 кН.

Экспериментальный пример 5. Оценка растворения ситаглиптина в комплексной таблетке в соответствии с предварительной нагрузкой второго слоя

Была проведена оценка растворения ситаглиптина в комплексных таблетках примеров 4-8. Растворение проводили при 125 об/мин по методу Bakset в 900 мл растворителя при pH 1,2.

Результаты представлены в таблице 8 ниже и на фиг. 4.

Таблица 8

Скорость растворения ситаглиптина (%)	Пр. 4	Пр. 5	Пр. 6	Пр. 7	Пр. 8

предварительная нагрузка второго слоя		4 кН	1 кН	7 кН	0,1 кН	0,5 кН
5 мин	скорость растворения	78,2	76,5	80,3	73,2	74,5
	отклонение	7,8	8,4	5,6	12,4	10,9
10 мин	скорость растворения	85,9	83,4	87,8	79,1	81,1
	отклонение	5,5	6,4	4,2	11,2	9,4
15 мин	скорость растворения	90,1	88,9	92,4	81,2	82,3
	отклонение	3,2	5,7	2,7	9,8	8,7
30 мин	скорость растворения	92,5	91,2	94,7	82,1	82,7
	отклонение	1,5	3,8	1,4	8,7	6,8

Из результатов, приведенных в таблице 8 выше, следует, что сложные таблетки в примерах 4-6 показали быструю скорость растворения и небольшое отклонение в начальном растворении. С другой стороны, в комплексных таблетках примеров 7 и 8 происходит взаимодействие между первым слоем (верхний слой) и вторым слоем (нижний слой) гранул во время сжатия. В результате было обнаружено, что из-за гелеобразования матрицы второго слоя, содержащего метформин, который представляет собой слой с замедленным высвобождением, на немедленное растворение первого слоя влияет эффект замедленного высвобождения второго слоя, что приводит к снижению растворения.

Таким образом, из результатов экспериментальных примеров 4 и 5 видно, что установка предварительной нагрузки второго слоя от 1 до 7 кН предотвращает разделение слоев комплексной таблетки в виде двухслойной таблетки и предотвращает явление замедленного высвобождения слоя немедленного высвобождения из-за межслойного взаимодействия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная комплексная таблетка, включающая:
первый слой, включающий:

сухие гранулы, содержащие ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и

коллоидный диоксид кремния; и

второй слой, включающий влажные гранулы, содержащие метформин или его фармацевтически приемлемую соль,

где коллоидный диоксид кремния содержится в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первого слоя.

2. Пероральная комплексная таблетка по п. 1, где первый слой содержит ситаглиптин фосфат и дапаглифлозин пропандиол в качестве основного ингредиента.

3. Пероральная комплексная таблетка по п. 1, где второй слой содержит свободное основание метформина в качестве основного ингредиента.

4. Пероральная комплексная таблетка по п. 1, где первый слой включает эксципиенты, выбранные из безводного дикальцийфосфата, маннита, гидроксипропилцеллюлозы, натрий стеарил фумарата, микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала, кросповидона, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, стеарата магния и любых их комбинаций.

5. Пероральная комплексная таблетка по п. 1, где второй слой включает эксципиенты, выбранные из натрия стеарил фумарата, гидроксипропилцеллюлозы, камеди рожкового дерева, коллоидного диоксида кремния, микрокристаллической целлюлозы, маннита, сахарозы, лактозы, сорбита, ксилита, глюкозы и любых их комбинаций.

6. Пероральная комплексная таблетка по п. 1, где при хранении комплексной таблетки в жестких условиях при 60°C в течение 4 недель общее содержание сопутствующих примесей ситаглиптина составляет менее 0,2% масс., а общее содержание сопутствующих примесей дапаглифлозина составляет менее 2% масс.

7. Пероральная комплексная таблетка по п. 1, где каждая стандартная лекарственная форма содержит 25-100 мг ситаглиптина в виде свободного основания ситаглиптина, 5-10 мг дапаглифлозина в виде свободного основания дапаглифлозина и 500-1000 мг метформина в виде свободного основания метформина.

8. Способ получения пероральной комплексной таблетки по любому из п.п.1-7, который включает стадии:

(1) получение смеси, содержащей: ситаглиптин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; и эксципиенты;

(2) сухое гранулирование смеси;

(3) получение первой смеси путем смешивания сухих гранул с коллоидным диоксидом кремния и смазывающим веществом;

(4) получение второй смеси путем влажного гранулирования смеси, содержащей метформин или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и эксципиенты; и

(5) помещение второй смеси в нижнем слое таблеточного пресса для получения двухслойных таблеток, помещение первой смеси в верхнем слое и последующее таблетирование,

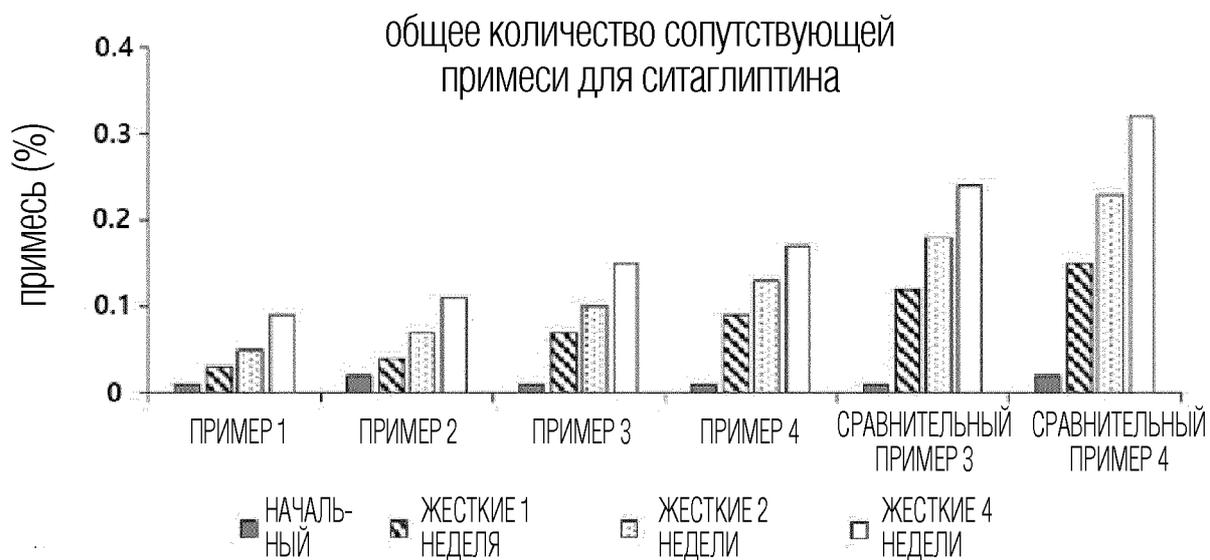
где коллоидный диоксид кремния содержится в количестве 0,5-2% масс. в расчете на общую массу первой смеси.

9. Способ получения пероральной комплексной таблетки по п. 8, где сухое гранулирование на стадии (2) включает стадию формирования спрессованного объекта с использованием роликового компактора.

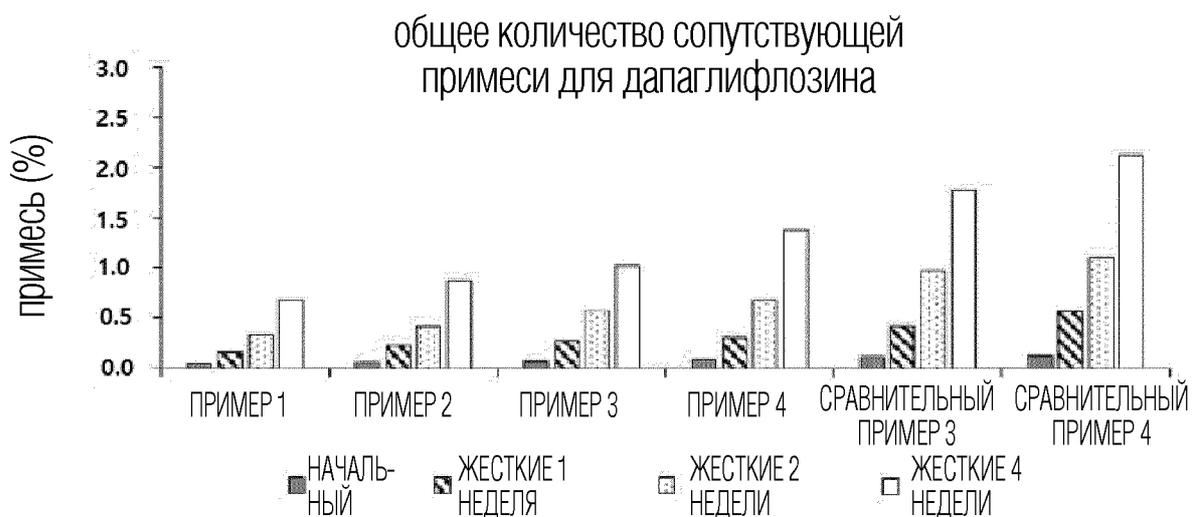
10. Способ получения пероральной комплексной таблетки по п. 8, который дополнительно включает стадию приложения предварительной нагрузки 1-7 кН после помещения второй смеси в нижний слой на стадии (5).

11. Способ получения пероральной комплексной таблетки по п. 8, где необходимое давление таблетирования на стадии (5) составляет от 2000 до 3000 кН.

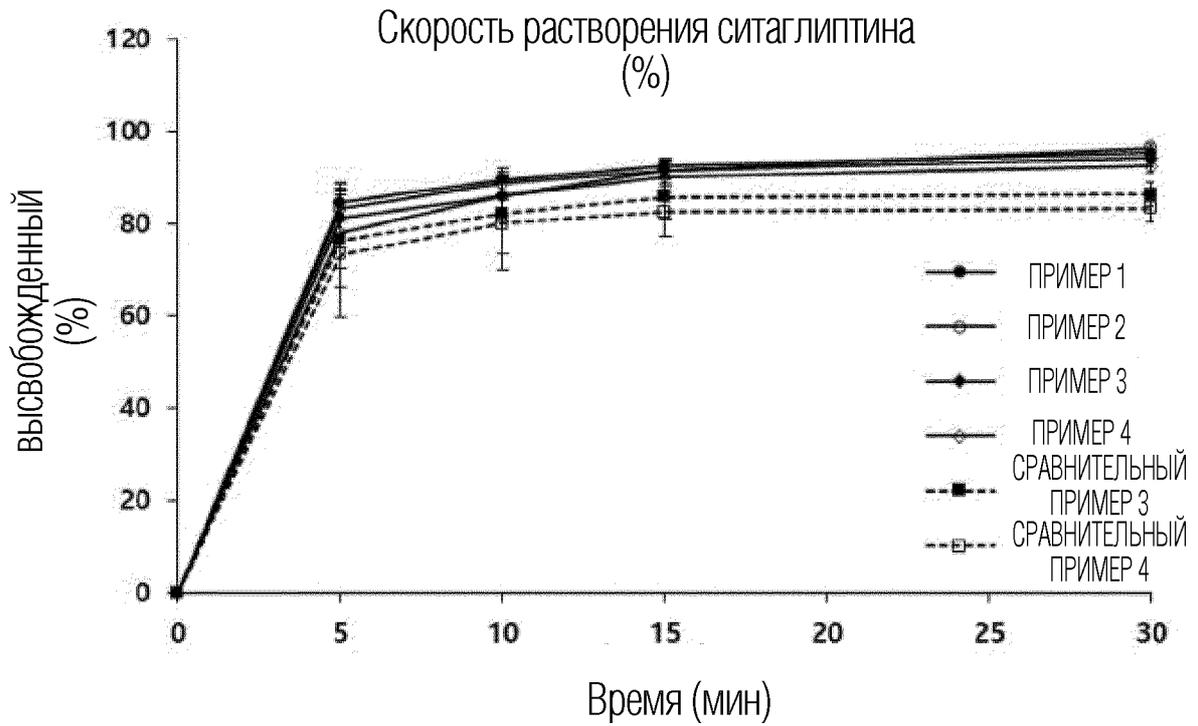
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4

