

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491509 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/155* (2006.01)  
*A61K 31/70* (2006.01)  
*A61K 9/24* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.11

---

(54) КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ ДВУХСЛОЙНОЙ ТАБЛЕТКИ, СОДЕРЖАЩАЯ  
АМОРФНЫЙ ДАПАГЛИФЛОЗИН И МЕТФОРМИН

---

(31) 2022/000397

(72) Изобретатель:

(32) 2022.01.13

Озден Айдан, Гулер Толга, Пехлыван  
Акалын Нур, Сунел Фатих (TR)

(33) TR

(86) PCT/TR2023/050022

(74) Представитель:

(87) WO 2023/136797 2023.07.20

Кузнецова С.А. (RU)

(88) 2023.08.17

(71) Заявитель:

САНОВЕЛЬ ИЛАЧ САНАЙИ ВЕ  
ТИДЖАРЕТ АНОНИМ ШИРКЕТИ  
(TR)

---

(57) Настоящее изобретение относится к композиции в форме двухслойной таблетки, содержащей метформина гидрохлорид и аморфный дапаглифлозин и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом оба слоя содержат микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Также композиция содержит слой с немедленным высвобождением и слой с замедленным высвобождением.

A1

202491509

202491509

A1

## **КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ ДВУХСЛОЙНОЙ ТАБЛЕТКИ, СОДЕРЖАЩАЯ АМОРФНЫЙ ДАПАГЛИФЛОЗИН И МЕТФОРМИН**

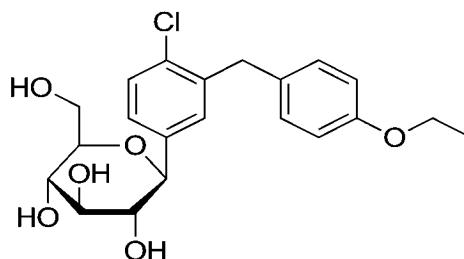
### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к композиции в форме двухслойной таблетки, содержащей метформина гидрохлорид и аморфный дапаглифлозин и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом оба слоя содержат микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Также композиция содержит слой с немедленным высвобождением и слой с замедленным высвобождением.

### **Предпосылки создания изобретения**

Сахарный диабет, известный как диабет, является пожизненным хроническим заболеванием, возникающим в результате неспособности поджелудочной железы вырабатывать достаточно инсулина или неспособности организма эффективно использовать инсулин, и оно продолжается при уменьшении количества клеток, вырабатывающих инсулин. Уровень глюкозы в крови повышается при отсутствии гормона инсулина или при присутствии его нефункционального варианта. Возникающий в результате высокий уровень сахара в крови вызывает классические симптомы, такие как полиурия (частое мочеиспускание), полидипсия (повышенная жажда) и полифагия (повышенный голод). В настоящее время существует три типа диабета: диабет 1 типа (1 тип), диабет 2 типа (2 тип) и гестационный диабет. Гестационный диабет наблюдается у беременных женщин, у которых развиваются высокие уровни сахара в крови. Диабет 1 типа обусловлен неспособностью организма вырабатывать инсулин, из-за чего требуется инъекционное введение инсулина. Наконец, при диабете 2 типа организм либо имеет устойчивость к эффектам инсулина, либо не вырабатывает достаточно инсулина для поддержания нормального уровня глюкозы.

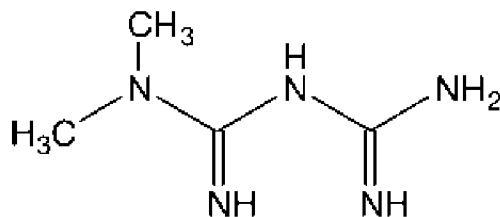
Дапаглифлозин представляет собой ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). SGLT2 является переносчиком, ответственным за реабсорбцию большей части глюкозы из просвета почечного канальца. SGLT2 экспрессируется в проксимальных почечных канальцах. Путем ингибирования SGLT2 дапаглифлозин обеспечивает уменьшение реабсорбции фильтрованной глюкозы и снижение порога выведения глюкозы. Это улучшает экскрецию глюкозы с мочой и контроль уровня глюкозы в крови. Дапаглифлозин, также известный как (1S)-1,5-ангидро-1-С-[4-хлор-3-[(4-этоксифенил)метил]фенил]-D-глюцитол или (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-этоксibenзил)-4-хлорфенил)-6-гидроксиметилтетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол, представлен структурой формулы I.



Формула I

Дапаглифлозин впервые раскрыт в патенте США 6515117 (2003, Bristol-Myers Squibb).

Метформин представляет собой гипогликемическое средство, которое улучшает толерантность к глюкозе и снижает как базальный, так и постпрандиальный уровни глюкозы в плазме крови за счет механизмов, отличных от других противодиабетических средств для перорального применения. Метформин обеспечивает снижение глюконеогенеза в печени, снижение кишечной абсорбции глюкозы и улучшение в отношении чувствительности к инсулину путем повышения периферического поглощения и утилизации глюкозы. При терапии метформином секреция инсулина остается неизменной, в то же время уровни инсулина натощак и инсулиновый отклик в плазме крови в течение дня фактически могут снижаться. Метформин, также известный как N,N-диметилимиддикарбоимиддиамид, или 1,1-диметилбигуанид, или N,N-диметилдигуанид, или N,N-диметилгуанилгуанидин, представлен химической структурой в формуле II.



Формула II

Метформин впервые был раскрыт в патенте США 3174901 (1965, Jan Marcel Didier Aron-Samuel).

В EP2498758B1 раскрыты двухслойные таблетки, содержащие первый слой, где первый слой представляет собой метформин с замедленным высвобождением, и второй слой, где второй слой представляет собой молекулу дапаглифлозина с немедленным высвобождением.

В EP2498759B1 раскрыт способ получения состава с немедленным высвобождением, содержащего комбинацию дапаглифлозина и метформина.

В WO 2017/098481 раскрыта комбинация в виде шипучей смеси, содержащая метформин с фиксированным содержанием диоксида углерода, составляющим по меньшей мере 90% вводимой смеси, и другое противодиабетическое средство.

В нерассмотренном патенте TR2012/02948 раскрыты таблетированная форма, содержащая комбинацию метформина гидрохлорида и дапаглифлозина, и ядро таблетки, покрытое покрывающим раствором, содержащим метформин и дапаглифлозин с замедленным высвобождением.

Основное преимущество составов в форме двухслойной таблетки, содержащих метформина гидрохлорид и аморфный дапаглифлозин, по сравнению с другими лекарственными формами состоит в немедленном эффекте лекарственного средства, испытываемом целевой группой пациентов, который продолжается в течение дня. Таким образом, целевой группе пациентов не нужно применять лекарственные средства повторно.

В уровне техники существуют конфигурации таблетки со слоями, которые обеспечивают варианты немедленного и замедленного высвобождения. Слои с

немедленным высвобождением немедленно обеспечивают баланс количества глюкозы в крови, в то же время слои с замедленным высвобождением поддерживают баланс уровня сахара в крови в течение продолжительного периода. Но такие конфигурации также обладают нежелательными свойствами. После введения в слои с немедленным и замедленным высвобождением начинается разложение и растворение, и активное вещество диффундирует во внешнюю среду. Однако, если слой с немедленным высвобождением не диффундирует достаточно быстро, то полимеры, которые высвобождаются и обеспечивают контроль высвобождения в слоях с замедленным высвобождением, создают диффузионный барьер, окружающий таблетку. Данный барьер обеспечивает предотвращение диффузии слоя с немедленным высвобождением, который не высвобождается достаточно быстро, и достижения лекарственным средством своей требуемой эффективности. В результате не может быть достигнут требуемый профиль высвобождения. Таким составам требуется дополнительное время для начала действия. Это является нежелательным для пациента. Раннее начало процесса лечения непосредственно влияет на качество жизни пациента.

Дапаглифлозин по своей природе является гигроскопическим. Он абсорбирует влагу и образует липкие комки, в отношении которых сложно проводить обработку и манипуляции, и которые в конечном итоге могут привести к проблемам однородности содержания в лекарственной форме. Низкая растворимость и стабильность дапаглифлозина в виде основания по сравнению с его сольватами может приводить к плохой биологической доступности лекарственного средства. Также, как известно, метформин представляет собой активное вещество, которое очень плохо поддается прессованию, а метформин присутствует в композиции в больших количествах. Эта проблема обуславливает некоторый профиль гомогенности, текучести и растворения.

Выбор вспомогательных веществ и их пропорция с подходящим профилем высвобождения для необходимой конфигурации лекарственного средства, способствующей высвобождению из слоя с немедленным высвобождением с необходимой скоростью, является критически важным.

Для того, чтобы устранить указанные проблемы, очевидно, что в данной области техники нужна инновация, которая облегчит производство однодозовых составов для ежедневного применения с подходящим профилем высвобождения, содержащих метформин-НСІ и аморфный дапаглифлозин.

В данном изобретении для решения этих указанных выше проблем представлена двухслойная таблетка, содержащая метформин-НСІ и аморфный дапаглифлозин, в которой применяются два слоя, содержащие микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя. Также была разработана двухслойная таблетка путем применения стандартных методик, что является простым и малозатратным способом.

### **Уровень техники и описание настоящего изобретения**

Основной целью настоящего изобретения является обеспечение двухслойной таблетки, содержащей метформина гидрохлорид и аморфный дапаглифлозин с высокой стабильностью, характеризующейся необходимыми уровнем скорости растворения, гомогенностью, текучестью и прессуемостью, что обеспечивает решение вышеописанных проблем активных средств из уровня техники и имеет над ними добавочные преимущества.

Целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенного состава в форме двухслойной таблетки, содержащего метформин-НСІ и аморфный дапаглифлозин, подлежащего применению в лечении диабета 2 типа с применением подходящих вспомогательных веществ.

Целью настоящего изобретения является объединение метформина гидрохлорида и аморфного дапаглифлозина в единой лекарственной форме при поддержании стабильности и улучшении профиля растворения.

Метформина гидрохлорид применяют в большой пропорции, что может приводить к существенным проблемам во время изготовления композиции, касающимся гомогенности активного средства в отдельных единицах композиции. Это отражает тот факт, что при растворении лекарственного средства гомогенность играет важную роль. Применение правильных наполнителей в первом слое помогает обеспечить гомогенность метформина-НСІ. То есть наполнители играют важную роль для профиля растворения.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки содержит

a. первый слой, содержащий метформина гидрохлорид,

b. второй слой, содержащий аморфный дапаглифлозин,

где оба слоя содержат микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя и по меньшей мере одно фармацевтический приемлемое вспомогательное вещество. Было обнаружено, что двухслойная таблетка с превосходной гомогенностью, хорошей текучестью и улучшенной растворимостью может быть получена, если микрокристаллическую целлюлозу применяют в качестве наполнителя в обоих слоях.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения первый слой содержит состав с замедленным высвобождением, и второй слой содержит состав с немедленным высвобождением.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения количество метформина гидрохлорида составляет от 25,0% до 50,0% по весу в общей композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения количество аморфного дапаглифлозина составляет от 0,05% до 5,0% по весу в общей композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из наполнителей, связующих, разрыхлителей, средств, образующих матрицу, веществ, способствующих скольжению/смазывающих веществ или их смесей.

Микрокристаллическую целлюлозу применяют в качестве наполнителя в обоих слоях. Кроме того, композиция может содержать еще один наполнитель, выбранный из группы, включающей безводную лактозу, лактозу, крахмал, маннит, дигидрат гидрофосфата кальция, ангидрат гидрофосфата дикальция, тригидрат фосфата кальция, диоксид кремния, нейтральные пеллеты, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу или их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения применение микрокристаллической целлюлозы в обоих слоях обеспечивает гомогенное распределение дапаглифлозина, который применяют в композиции в небольших количествах. Кроме того, композиция содержит безводную лактозу в качестве наполнителя. Предпочтительно безводную лактозу применяют во втором слое. Так обеспечивают необходимый профиль растворения.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения второй слой также содержит безводную лактозу в качестве наполнителя.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения количество наполнителей составляет от 15,0% до 40,0% по весу в общей композиции. Данное соотношение обеспечивает необходимый профиль растворения и однородность содержания, а также хорошую текучесть.

Подходящие связующие выбраны из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, поливинилпирролидон (повидон), безводную лактозу, прежелатинизированный крахмал, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу или их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения связующее представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (E5 LV) или карбоксиметилцеллюлозу натрия или их смеси. Связующие применяют в первом слое.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения количество связующих составляет от 1,0% до 15,0% по весу в общей композиции. Предпочтительно количество связующих составляет от 2,0% до 8,0% по весу в общей композиции. Это обеспечивает необходимый профиль растворения.

Подходящие разрыхлители выбраны из группы, включающей кроскармеллозу натрия, кросповидон, натрия крахмала гликолят, альгинат натрия, камеди, крахмал и алюмосиликат магния или их смесь.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что весовое соотношение разрыхлителя и аморфного дапаглифлозина в слое с немедленным высвобождением, составляющее 1,0–4,0, предпочтительно 1,2–3,5, обеспечивает в композиции в форме двухслойной таблетки хорошие растворение и растворимость дапаглифлозина и, таким образом, высокую биологическую доступность.



В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. Разрыхлитель применяют во втором слое.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения количество разрыхлителей составляет от 0,1% до 5,0% по весу в общей композиции. Данное количество разрыхлителей обеспечивает необходимый профиль растворения.

Подходящие вещества, способствующие скольжению/смазывающие вещества выбраны из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия, оксид магния, крахмал, коллоидный безводный оксид кремния, тальк, полиэтиленгликоль, стеариновую кислоту, силикат алюминия, силикат магния, коллоидный оксид кремния или их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения вещества, способствующие скольжению/смазывающие вещества представляют собой коллоидный диоксид кремния или стеарилфумарат натрия или их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения количество веществ, способствующих скольжению/смазывающих веществ составляет от 0,2% до 10,0% по весу в общей композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения состав с замедленным высвобождением в первом слое получают с применением средств, образующих матрицу.

Подходящие средства, образующие матрицу, выбраны из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, производные полиметилметакрилата, поллоксамер, поливиниловый спирт, ксантановую камедь, альгинат натрия, полиметакрилаты, полиакриламид, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилацетат, фталат ацетилцеллюлозы, этиленвинилацетат, метиламиноэтилметакрилат, нейтральные сложные эфиры метакриловой кислоты, полилактид, сополимер полилактида и гликолида, диэтиламиноэтилметакрилат или их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения средство, образующее матрицу, представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (K100 MCR/K100M/CN10T), его применяют только в первом слое.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения количество средств, образующих матрицу, составляет от 20,0% до 35,0% по весу в общей композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения количество средств, образующих матрицу, составляет от 26,0% до 30,0% по весу в общей композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения композиция в форме двухслойной таблетки покрыта по меньшей мере одним средством для нанесения пленочного покрытия.

Подходящие средства для нанесения пленочного покрытия выбраны из группы, включающей полиметакрилаты, гидроксипропилметилцеллюлозу, моногидрат лактозы, тальк, гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), глицерин, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat® IR), дисперсии этилцеллюлозы (Surelease®), поливинилпролидон, сополимер поливинилпролидона и винилацетата (PVP-VA), оксид железа желтый, оксиды железа, все типы Opadry®, пигменты, красители, диоксид титана, красящие средства или их смеси.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения средства для нанесения пленочного покрытия выбраны из группы, включающей поливиниловый спирт, тальк, диоксид титана, полиэтиленгликоль, оксид железа желтый.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения количество средств для нанесения пленочного покрытия составляет от 0,5% до 5,0% по весу в общей композиции.

В данном изобретении композиция в форме двухслойной таблетки, содержащая аморфный дапаглифлозин и метформин-HCl, является стабильной. Комбинация не демонстрирует несовместимости, проблем разложения или проблем выделения при использовании определенных вспомогательных веществ, как, например, аморфного дапаглифлозина, метформина-HCl, микрокристаллической целлюлозы, безводной лактозы, кроскармеллозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы натрия (7 HF), гидроксипропилметилцеллюлозы (E5 LV), гидроксипропилметилцеллюлозы (K100

MCR/K100M/CN10T), коллоидного диоксида кремния, стеарилфумарата натрия и средств для нанесения покрытия.

В настоящем изобретении представлены двухслойные таблетки, содержащие состав с замедленным высвобождением, где первый слой содержит метформин-НСI в качестве активного ингредиента, микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя, гидроксипропилметилцеллюлозу (E5 LV) и карбоксиметилцеллюлозу натрия (7 HF) в качестве связующего, гидроксипропилметилцеллюлозу (K100 MCR/K100M/CN10T) в качестве средства, образующего матрицу, стеарилфумарат натрия в качестве вещества, способствующего скольжению/смазывающего вещества, а также состав с немедленным высвобождением на основе аморфного дапаглифлозина, где второй слой содержит аморфный дапаглифлозин в качестве активного средства, микрокристаллическую целлюлозу и безводную лактозу в качестве наполнителя, кроскармеллозу натрия в качестве разрыхлителя, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия в качестве вещества, способствующего скольжению/смазывающего вещества.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения первый слой содержит метформин-НСI в качестве активного ингредиента, микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя, гидроксипропилметилцеллюлозу (E5 LV) и карбоксиметилцеллюлозу натрия в качестве связующего, гидроксипропилметилцеллюлозу (K100 MCR, или K100M, или CN10T) в качестве средства, образующего матрицу, стеарилфумарат натрия в качестве вещества, способствующего скольжению/смазывающего вещества.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения второй слой содержит аморфный дапаглифлозин в качестве активного средства, микрокристаллическую целлюлозу и безводную лактозу в качестве наполнителя, кроскармеллозу натрия в качестве разрыхлителя, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия в качестве вещества, способствующего скольжению/смазывающего вещества.

Настоящее изобретение описано более подробно с помощью следующих примеров. Пример не предназначен для ограничения объема настоящего изобретения, но должен быть рассмотрен с учетом подробностей, описанных выше.

**Пример 1.**

<b>Активный ингредиент и вспомогательное вещество</b>	<b>Ингредиенты в одном слое (%) (по весу)</b>
<b>Слой с замедленным высвобождением (первый слой)</b>	
Метформин-НСI	25,0–50,0
Карбоксиметилцеллюлоза натрия (7 HF)	1,0–10,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (E5 LV)	0,1–5,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (K100 MCR/K100M/CN10T) в качестве средства, образующего матрицу	15,0–35,0
Микрокристаллическая целлюлоза	3,0–15,0
Стеарилфумарат натрия	0,1–3,0
Чистая вода	сколько потребуется
<b>Слой с замедленным высвобождением, в общем</b>	<b>75,0–85,0</b>
<b>Слой с немедленным высвобождением (второй слой)</b>	
Аморфный дапаглифлозин	0,05–5,0
Микрокристаллическая целлюлоза	10,0–25,0
Безводная лактоза	1,0–10,0
Кроскармеллоза натрия	0,1–5,0
Коллоидный диоксид кремния	0,1–5,0
Стеарилфумарат натрия	0,1–3,0
<b>Слой с немедленным высвобождением, в общем</b>	<b>10,0–25,0</b>
<b>Раствор средства для нанесения пленочного покрытия</b>	
Пленочное покрытие	0,5–5,0
<b>Вес двухслойной таблетки (общий)</b>	<b>100</b>

**Пример 2.**

<b>Активный ингредиент и вспомогательное вещество</b>	<b>Ингредиенты в одном слое (%) (по весу)</b>
<b>Слой с замедленным высвобождением (первый слой)</b>	
Метформин-НСI	37,6
Карбоксиметилцеллюлоза натрия (7 HF)	3,8
Гидроксипропилметилцеллюлоза (E5 LV)	0,8
Гидроксипропилметилцеллюлоза (K100 MCR/K100M/CN10T) в качестве средства, образующего матрицу	28,4
Микрокристаллическая целлюлоза	8,0
Стеарилфумарат натрия	0,4
Чистая вода	сколько потребуется
<b>Слой с замедленным высвобождением, в общем</b>	<b>75,0–85,0</b>

<b>Слой с немедленным высвобождением (второй слой)</b>	
Аморфный дапаглифлозин	0,4
Микрокристаллическая целлюлоза	15,1
Безводная лактоза	3,6
Кроскармеллоза натрия	1,1
Коллоидный диоксид кремния	0,4
Стеарилфумарат натрия	0,5
<b>Слой с немедленным высвобождением, в общем</b>	<b>10,0–25,0</b>
<b>Раствор средства для нанесения пленочного покрытия</b>	
Пленочное покрытие	0,5–5,0
<b>Вес двухслойной таблетки (общий)</b>	<b>100</b>

Вышеуказанную фармацевтическую двухслойную таблетку в примере 1 или 2 получали следующим образом.

**Первый слой (слой с замедленным высвобождением):**

- a) просеивание метформина и измельчение,
- b) смешивание метформина, карбоксиметилцеллюлозы натрия (7 HF), гидроксипропилметилцеллюлозы (E5 LV) в грануляторе и получение сухой смеси,
- c) гранулирование сухой смеси с чистой водой и затем получение влажных гранул,
- d) высушивание влажных гранул в сушилке с псевдоожиженным слоем, а затем просеивание,
- e) смешивание гранул и гидроксипропилметилцеллюлозы (K100 MCR/K100M/CN10T),
- f) добавление микрокристаллической целлюлозы, а затем смешивание,
- g) добавление стеарилфумарата натрия, а затем смешивание.

**Второй слой (слой с немедленным высвобождением):**

- h) смешивание аморфного дапаглифлозина и коллоидного диоксида кремния,
- i) добавление безводной лактозы, кроскармеллозы натрия и смешивание, а затем просеивание,

j) добавление половины микрокристаллической целлюлозы и смешивание, затем добавление оставшейся половины микрокристаллической целлюлозы и затем смешивание, а потом просеивание,

k) добавление стеарилфумарата натрия и смешивание.

**Прессование таблеток:** первый слой и второй слой прессуют с образованием двухслойной таблетки.

**Нанесение пленочного покрытия:** Opadry II 85F230167 ORANGE (20 вес.%).

При применении настоящего изобретения неожиданно получают состав в форме двухслойной таблетки на основе метформина-НСI и аморфного дапаглифлозина с необходимым профилем высвобождения. Слои с немедленным высвобождением и замедленным высвобождением в двухслойной таблетке были использованы в таких пропорциях, что смогли получить состав с подходящими и необходимыми свойствами, который обеспечивает до 24 часов высвобождения. Достигается начало лечения при необходимом уровне в зависимости от скорости растворения слоя с немедленным высвобождением.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки, содержащая
  - a. первый слой, содержащий метформина гидрохлорид,
  - b. второй слой, содержащий аморфный дапаглифлозин,

где оба слоя содержат микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя и по меньшей мере одно фармацевтический приемлемое вспомогательное вещество.

2. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 1, где первый слой содержит состав с замедленным высвобождением, и второй слой содержит состав с немедленным высвобождением.

3. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 1, где количество метформина гидрохлорида составляет от 25,0% до 50,0% по весу в общей композиции.

4. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 1, где количество аморфного дапаглифлозина составляет от 0,05% до 5,0% по весу в общей композиции.

5. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 1, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из наполнителей, связующих, разрыхлителей, средств, образующих матрицу, веществ, способствующих скольжению/смазывающих веществ или их смесей.

6. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 5, где еще один наполнитель выбран из группы, включающей безводную лактозу, лактозу, крахмал, маннит, дигидрат гидрофосфата кальция, ангидрат гидрофосфата дикальция, тригидрат фосфата кальция, диоксид кремния, нейтральные пеллеты, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу или их смеси.

7. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 1, где второй слой также содержит безводную лактозу в качестве наполнителя.

8. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 5, где количество наполнителей составляет от 15,0% до 40,0% по весу в общей композиции.
9. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 5, где связующие выбраны из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, поливинилпирролидон, безводную лактозу, прежелатинизированный крахмал, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу или их смеси.
10. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 5, где разрыхлители выбраны из группы, включающей кроскармеллозу натрия, кросповидон, натрия крахмала гликолят, альгинат натрия, камеди, крахмал и алюмосиликат магния или их смесь.
11. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 5, где вещества, способствующие скольжению/смазывающие вещества выбраны из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия, оксид магния, крахмал, коллоидный безводный оксид кремния, тальк, полиэтиленгликоль, стеариновую кислоту, силикат алюминия, силикат магния, коллоидный оксид кремния или их смеси.
12. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 5, где средства, образующие матрицу, выбраны из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, производные полиметилметакрилата, полочсамер, поливиниловый спирт, ксантановую камедь, альгинат натрия, полиметакрилаты, полиакриламид, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилацетат, фталат ацетилцеллюлозы, этиленвинилацетат, метиламиноэтилметакрилат, нейтральные сложные эфиры метакриловой кислоты, полилактид, сополимер полилактида и гликолида, диэтиламиноэтилметакрилат или их смеси.
13. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 1, где первый слой содержит метформин-НСІ в качестве активного ингредиента, микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя, гидроксипропилметилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия в качестве связующего, гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве средства, образующего



матрицу, стеарилфумарат натрия в качестве вещества, способствующего скольжению/смазывающего вещества.

14. Фармацевтическая композиция в форме двухслойной таблетки по п. 1, где второй слой содержит аморфный дапаглифлозин в качестве активного средства, микрокристаллическую целлюлозу и безводную лактозу в качестве наполнителя, кроскармеллозу натрия в качестве разрыхлителя, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия в качестве вещества, способствующего скольжению/смазывающего вещества.