



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21)(22) Заявка: **2012123947/15**, 12.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.11.2009 US 61/261,087(43) Дата публикации заявки: **20.12.2013** Бюл. № 35(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **13.06.2012**(86) Заявка РСТ:
US 2010/056529 (12.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/060256 (19.05.2011)

Адрес для переписки:

**119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, эт. 3,
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", В.М. Угрюмову**

(71) Заявитель(и):

**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КАМПАНИ (US),
АСТРАЗЕНЕКА ЮКЕЙ ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Автор(ы):

**АБЕБЕ Адмассу (US),
МАРТИН Кайл (US),
ПАТЕЛ Джатин М. (US),
ДЕСАИ Дивьякант (US),
ТИММИНС Питер (US)****(54) КОМПОЗИЦИЯ ДВУХСЛОЙНОЙ ТАБЛЕТКИ****(57) Формула изобретения**

1. Двухслойная таблетка, содержащая (1) первый слой, где первый слой представляет собой композицию метформина с замедленным высвобождением, (2) второй слой, где второй слой представляет собой композицию ингибитора SGLT2, и (3) необязательно пленочную оболочку, которая покрывает первый слой и второй слой.

2. Двухслойная таблетка по п.1, в которой ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрат или дапаглифлозин (R) пропиленгликольгидрат.

3. Двухслойная таблетка по п.1, в которой общий вес второго слоя составляет от около 300 мг до около 400 мг.

4. Двухслойная таблетка по п.1, в которой (1) первый слой содержит метформин, связующее вещество, модификатор высвобождения, смазывающее вещество и, необязательно, вещество, способствующее скольжению, и (2) второй слой содержит дапаглифлозин или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрат, два или три наполнителя, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество.

5. Двухслойная таблетка по п.4, в которой (1) метформин представляет собой гидрохлорид метформина, связующее вещество представляет собой натрий карбоксиметилцеллюлозу, модификатор высвобождения представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, и необязательно присутствующее вещество, способствующее скольжению,

представляет собой диоксид кремния или коллоидный диоксид кремния; (2) ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрат, два или три наполнителя выбраны из безводной лактозы, микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала, маннитола, гидроксипропилцеллюлозы, разрыхлитель представляет собой кросповидон; вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния; смазывающее вещество представляет собой стеарат магния; (3) необязательно присутствующая пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

6. Двухслойная таблетка по п.5, в которой (1) первый слой содержит около 64-82% гидрохлорида метформина, около 3-5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 15-30% гидроксипропилметилцеллюлозы, около 0,1-0,75% стеарата магния и около 0-2% диоксида кремния или 0-1,5% коллоидного диоксида кремния (2) второй слой содержит около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 50-80% микрокристаллической целлюлозы, около 0-20% прежелатинизированного крахмала, около 0-20% маннитола, около 0-15% гидроксипропилцеллюлозы, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния, а также около 0,5-2% стеарата магния, (3) необязательно присутствующая пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

7. Двухслойная таблетка по п.5, в которой (1) первый слой содержит около 67-71% гидрохлорида метформина, около 3-5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 25-29% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 и около 0,1-0,75% стеарата магния, и (2) вес второго слоя составляет от около 300 мг до около 400 мг.

8. Двухслойная таблетка по п.7, в которой второй слой содержит:

(А) 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата; около 14-18% безводной лактозы, около 72-80% микрокристаллической целлюлозы 302; около 2-6% кросповидона, 0,5-2,5% диоксида кремния, а также около 0,5-1,5% стеарата магния;

(В) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 50-70% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10-22% прежелатинизированного крахмала, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния;

(С) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 60-70% микрокристаллической целлюлозы 302; около 5-15% гидроксипропилцеллюлозы EXF, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния, или

(D) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 55-65% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10-20% маннитола, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния.

9. Двухслойная таблетка по п.8, у которой есть пленочная оболочка, и пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

10. Двухслойная таблетка по п.5, в которой (1) первый слой содержит около 69% гидрохлорида метформина, около 3,5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 27% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 и около 0,48% стеарата магния и (2) вес второго слоя составляет от около 300 мг до около 400 мг.

11. Двухслойная таблетка по п.10, в которой второй слой содержит:

(А) около 0,8% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 77% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(В) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 76% микрокристаллической целлюлозы 302, около

4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(С) около 3,4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 74% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(D) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 64% микрокристаллической целлюлозы 302, около 13% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(Е) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 57% микрокристаллической целлюлозы 302, около 19% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(F) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 66% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10% гидроксипропилцеллюлозы EXF, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния, или

(G) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 61% микрокристаллической целлюлозы 302, около 15% маннитола, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния.

12. Двухслойная таблетка по п.11, у которой есть пленочная оболочка, и пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

13. Двухслойная таблетка по п.5, в которой (1) первый слой содержит около 72-82% гидрохлорида метформина, около 3-5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 15-22% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,1-0,6% стеарата магния и (2) вес второго слоя составляет от около 300 мг до около 400 мг.

14. Двухслойная таблетка по п.13, в которой второй слой содержит:

(А) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 72-80% микрокристаллической целлюлозы 302, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния;

(В) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 50-70% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10-22% прежелатинизированного крахмала, около 2-6,00% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния;

(С) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 60-70% микрокристаллической целлюлозы 302; около 5-15% гидроксипропилцеллюлозы EXF, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния, или

(D) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 55-65% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10-20% маннитола, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния.

15. Двухслойная таблетка по п.14, у которой есть пленочная оболочка, и пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

16. Двухслойная таблетка по п.15, в которой массовое отношение первого слоя и второго слоя составляет около 4,4:1.

17. Двухслойная таблетка по п.5, в которой (1) первый слой содержит около 76,6% гидрохлорида метформина, около 3,84% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 18%

гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,53% стеарата магния, и (2) вес второго слоя составляет от около 300 мг до около 400 мг.

18. Двухслойная таблетка по п.17, в которой второй слой содержит:

(А) около 0,8% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 77% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(В) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 76% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(С) около 3,4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 74% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(D) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 64% микрокристаллической целлюлозы 302, около 13% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(Е) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 57% микрокристаллической целлюлозы 302, около 19% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(F) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 66% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10% гидроксипропилцеллюлозы EXF, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния, или

(G), около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 61% микрокристаллической целлюлозы 302, около 15% маннитола, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния.

19. Двухслойная таблетка по п.18, у которой есть пленочная оболочка, и пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

20. Двухслойная таблетка по п.19, в которой массовое отношение первого слоя и второго слоя составляет около 4,4:1.

21. Способ лечения расстройства или заболевания, выбранного из диабета (включая диабет I типа и II типа), нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, нефропатии, ретинопатии, нейропатии и катаракты, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперхолестеринемии, дислипидемии, повышенного уровня свободных жирных кислот и глицерина в крови, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ожирения, заживления ран, ишемии тканей, атеросклероза и гипертонии у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, двухслойной таблетки, включающей (1) первый слой, где первый слой представляет собой композицию метформина замедленного высвобождения, (2) второй слой, где второй слой представляет собой композицию ингибитора SGLT2, и (3), необязательно, пленочную оболочку, которая покрывает первый слой и второй слой.

22. Способ по п.21, где расстройства представляет собой диабет второго типа и млекопитающее представляет собой человека.

23. Способ по п.22, где (1) первый слой содержит метформин, связывающее вещество, модификатор высвобождения, смазывающее вещество и, необязательно; вещество, способствующее скольжению, и (2) второй слой содержит дапаглифлозин или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрат, два или три наполнителя, разрыхлитель,

вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество.

24. Способ по п.23, где (1) метформин представляет собой гидрохлорид метформина, связующее вещество представляет собой натрий карбоксиметилцеллюлозу, модификатор высвобождения представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, смазывающее вещество представляет собой стеарат магния и необязательно присутствующее вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния или коллоидный диоксид кремния; (2) ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, два или три наполнителя выбраны из безводной лактозы, микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала, маннитола, гидроксипропилцеллюлозы, разрыхлитель представляет собой кросповидон; вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния; смазывающее вещество представляет собой стеарат магния; (3) необязательно присутствующая пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

25. Способ по п.24, где (1) первый слой содержит около 69% гидрохлорида метформина, около 3,5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 27% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 и около 0,49% стеарата магния, (2) вес второго слоя составляет от около 300 до около 400 мг и второй слой содержит

(А) около 0,8% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 77% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(В) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 76% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(С) около 3,4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 74% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(D) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 64% микрокристаллической целлюлозы 302, около 13% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(Е) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 57% микрокристаллической целлюлозы 302, около 19% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(F) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 66% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10% гидроксипропилцеллюлозы EXF, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния, или

(G), около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 61% микрокристаллической целлюлозы 302, около 15% маннитола, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния и (3) оболочка присутствует и представляет собой Opadry® II.

26. Способ по п.24, где (1) первый слой содержит около 76,6% гидрохлорида метформина, около 3,84% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 18% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,53% стеарата магния, (2) вес второго слоя составляет от около 300 до около 400 мг и второй слой содержит

(А) около 0,8% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 76,6% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(В) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 76% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(С) около 3,4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 74% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(D) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 64% микрокристаллической целлюлозы 302, около 13% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(Е) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 57% микрокристаллической целлюлозы 302, около 19% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(F) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 66% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10% гидроксипропилцеллюлозы EXF, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния, или

(G), около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 61% микрокристаллической целлюлозы 302, около 15% маннитола, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния и (3) оболочка присутствует и представляет собой Opadry® II.

27. Покрытая оболочкой двухслойная таблетка, которая содержит: (1) ядро двухслойной таблетки, содержащее два слоя, где первый слой содержит метформин, а второй слой содержит ингибитор SGLT2, где вес второго слоя составляет от около 300 до около 400 мг (2) первую оболочку, которая покрывает ядро двухслойной таблетки и, необязательно, содержит саксаглиптин (3) вторую оболочку, которая покрывает первую оболочку и, необязательно, содержит саксаглиптин, и (4), необязательно, третью оболочку, которая покрывает вторую оболочку, где, по меньшей мере, первая оболочка или вторая оболочка содержит саксаглиптин.

28. Покрытая оболочкой двухслойная таблетка по п.27, в которой (1) первый слой содержит около 64-82% гидрохлорида метформина, около 3-5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 15-30% гидроксипропилметилцеллюлозы, около 0,1-0,75% стеарата магния и около 0-2% диоксида кремния или 0-1,5% коллоидного диоксида кремния, а второй слой содержит около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 50-80% микрокристаллической целлюлозы, около 0-20% прежелатинизированного крахмала, около 0-20% маннитола, около 0-15% гидроксипропилцеллюлозы, около 2-6% кросповидона, 0,5-2,5% диоксида кремния, а также около 0,5-2% стеарата магния, (2) первая оболочка содержит полимер на основе поливинилового спирта, (3) вторая оболочка содержит саксаглиптин и полимер на основе поливинилового спирта и (4) третья оболочка содержит полимер на основе поливинилового спирта.

29. Покрытая оболочкой двухслойная таблетка по п.27, в которой (1) первый слой содержит около 67-71% гидрохлорида метформина, около 3-5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 25-29% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 и около 0,1-0,75% стеарата магния, а второй слой содержит:

(А) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 72-80% микрокристаллической целлюлозы 302, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния;

(В) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 50-70% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10-22% прежелатинизированного крахмала, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния;

(С) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 60-70% микрокристаллической целлюлозы 302; около 5-15% гидроксипропилцеллюлозы ЕХF, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния, или

(D) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 55-65% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10-20% маннитола, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния;

(2) первая оболочка включает Opadry® HP, (3) вторая оболочка включает саксаглиптин и Opadry® HP, и (4) третья оболочка включает Opadry® HP.

30. Покрытая оболочкой двухслойная таблетка по п.27, в которой (1) первый слой содержит около 69% гидрохлорида метформина, около 3,5% натрия карбоксиметилцеллюлозы, около 27% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 и около 0,48% стеарата магния и второй слой содержит

(А) около 0,8% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 77% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(В) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 76% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(С) около 3,4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 74% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(D) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 64% микрокристаллической целлюлозы 302, около 13% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(Е) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 57% микрокристаллической целлюлозы 302, около 19% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(F) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 66% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10% гидроксипропилцеллюлозы ЕХF, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния, или

(G) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 61% микрокристаллической целлюлозы 302, около 15% маннитола, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(2) первая оболочка включает Opadry® HP, (3) вторая оболочка включает саксаглиптин и Opadry® HP, и (4) третья оболочка включает Opadry® HP.

31. Покрытая оболочкой двухслойная таблетка по п.27, в которой (1) первый слой содержит около 72-82% гидрохлорида метформина, около 3-5% натрия карбоксиметилцеллюлозы, около 15-22% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния, а также около 0,1-0,6% стеарата магния, второй слой содержит:

(А) 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата; около 14-18% безводной лактозы, около 72-80% микрокристаллической целлюлозы 302; около 2-6% кросповидона, 0,5-2,5% диоксида кремния, а также около 0,5-1,5% стеарата магния;

(В) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 50-70% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10-22% прежелатинизированного крахмала, около 2-6,00% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния;

(С) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 60-70% микрокристаллической целлюлозы 302; около 5-15% гидроксипропилцеллюлозы EXF, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния, или

(D) около 0,5-4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 14-18% безводной лактозы, около 55-65% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10-20% маннитола, около 2-6% кросповидона, около 0,5-2,5% диоксида кремния и около 0,5-1,5% стеарата магния;

(2) первая оболочка включает Opadry® HP, (3) вторая оболочка включает саксаглиптин и Opadry® HP, и (4) третья оболочка включает Opadry® HP.

32. Покрытая оболочкой двухслойная таблетка по п.27, в которой (1) первый слой содержит около 76,6% гидрохлорида метформина, около 3,84% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 18% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,53% стеарата магния; второй слой содержит:

(А) около 0,8% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 77% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(В) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 76% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(С) около 3,4% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 74% микрокристаллической целлюлозы 302, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(D) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 64% микрокристаллической целлюлозы 302, около 13% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(Е) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 57% микрокристаллической целлюлозы 302, около 19% прежелатинизированного крахмала, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния;

(F) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 66% микрокристаллической целлюлозы 302, около 10% гидроксипропилцеллюлозы EXF, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния, или

(G) около 1,7% дапаглифлозина или дапаглифлозин (S) пропиленгликольгидрата, около 16% безводной лактозы, около 61% микрокристаллической целлюлозы 302, около 15% маннитола, около 4% кросповидона, около 1,5% диоксида кремния и около 1% стеарата магния.

(2) первая оболочка включает Opadry® HP, (3) вторая оболочка включает саксаглиптин и Opadry® HP, и (4) третья оболочка включает Opadry® HP.

33. Покрытая оболочкой таблетка, которая содержит (1) ядро таблетки, содержащее

метформин, (2) первую оболочку, которая покрывает ядро таблетки и необязательно содержит саксаглиптин, (3) вторую оболочку, которая покрывает первую оболочку и необязательно включает в себя саксаглиптин, и (4), необязательно, третью оболочку, покрывающую вторую оболочку, где, по меньшей мере, первая оболочка или вторая оболочка содержит саксаглиптин.

34. Покрытая оболочкой таблетка по п.33, в которой (1) ядро таблетки содержит около 72-82% гидрохлорида метформина, около 3-5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 15-22% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,1-0,6% стеарата магния, (2) первая оболочка содержит полимер на основе поливинилового спирта, (3) вторая оболочка содержит саксаглиптин и полимер на основе поливинилового спирта и (4) третья оболочка содержит полимер на основе поливинилового спирта.

35. Покрытая оболочкой таблетка по п.33, в которой (1) ядро таблетки содержит около 76,6% гидрохлорида метформина, около 3,84% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 18% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,53% стеарата магния, (2) первая оболочка включает Opadry® HP, (3) вторая оболочка включает саксаглиптин и Opadry® HP, и (4) третья оболочка включает Opadry® HP.

36. Покрытая оболочкой таблетка по п.33, в которой (1) ядро таблетки содержит около 76,6% гидрохлорида метформина, около 3,84% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 18% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 1% диоксида кремния и около 0,53% стеарата магния, (2) первая оболочка включает Opadry® HP, (3) вторая оболочка включает саксаглиптин и Opadry® HP, и (4) третья оболочка включает Opadry® HP.

37. Фармацевтическая комбинация, содержащая двухслойную таблетку по п.5 и противодиабетическое лекарственное средство, где противодиабетическое лекарственное средство представляет собой сульфонилмочевину, тиазолидиндион, ингибитор альфа-глюкозидазы, меглитинид, агонист глюкагон-подобного пептида (GLP), инсулин, агонист амилина, ингибитор фруктозе-1,6-бисфосфатазы, стимулятор секреции инсулина, вещество, усиливающее действие инсулина, активатор глюкокиназы, антагонист глюкокортикоидов, активатор AMP киназы, модулятор пути инкретина, такой как стимулятор секреции инкретина, имитатор инкретина, вещество, усиливающее действие инкретина, секвестрант желчных кислот или агонист рецепторов желчных кислот, такой как агонист TGR5, агонист дофаминовых рецепторов, ингибитор альдозоредуктазы, агонист PPAR γ , агонист PPAR α , антагонист или агонист PPAR δ , двойной агонист PPAR α/γ , ингибитор 11- β -HSD-1, ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP4), отличный от саксаглиптина, ингибитор SGLT2, отличный от дапаглифлозина, глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1), агонист GLP-1 или ингибитор PTP-1B.

38. Фармацевтическая комбинация, которая содержит двухслойную таблетку по п.5 и агент, вызывающий потерю веса, где агент, вызывающий потерю веса, представляет собой сибутримин, антагонист CB1, агонист 5HT2C, антагонист MCHR1, орлистат, тиромиметик, имитатор амилина или антагонист грелина.

39. Двухслойная таблетка по п.1, в которой (1) первый слой содержит около 72-82% гидрохлорида метформина, около 3-5% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 15-22% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,1-0,6% стеарата магния, и (2) второй слой содержит канаглифлозин.

40. Двухслойная таблетка по п.39, у которой есть пленочная оболочка, и пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

41. Двухслойная таблетка по п.1, в которой (1) первый слой содержит около 76,6% гидрохлорида метформина, около 3,84% натрий карбоксиметилцеллюлозы, около 18%

гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,53% стеарата магния, и (2) второй слой содержит канаглифлозин.

42. Двухслойная таблетка по п.41, у которой есть пленочная оболочка, и пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

43. Двухслойная таблетка по п.5, в которой (1) первый слой содержит около 76,6% гидрохлорида метформина, около 3,84% натрия карбоксиметилцеллюлозы, около 18% гидроксипропилметилцеллюлозы 2208, около 0,75-1,25% диоксида кремния или около 0,25-0,75% коллоидного диоксида кремния и около 0,53% стеарата магния, и (2) второй слой содержит канаглифлозин.

44. Двухслойная таблетка по п.41, у которой есть пленочная оболочка, и пленочная оболочка представляет собой Opadry® II.

RU 2012123947 A

RU 2012123947 A