

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201101190** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2012.05.30

(22) Дата подачи заявки
2010.02.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ЛИНАГЛИПТИН И НЕОБЯЗАТЕЛЬНО ИНГИБИТОР SGLT2, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **61/152,306**

(32) **2009.02.13**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2010/051735**

(87) **WO 2010/092124 2010.08.19**

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

Айзенрайх Вольфрам (DE)

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В. (RU)**

(57) В заявке описаны фармацевтические композиции, включающие лингалиптин, лекарственные формы, способы их получения и применения для лечения метаболических нарушений.

A1

201101190

201101190

A1

5

10

15

Заявка № 201101190

Заявитель Бёрингер Ингельхайм

Интернациональ ГмбХ, DE

20

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ЛИНАГЛИПТИН И
НЕОБЯЗАТЕЛЬНО ИНГИБИТОР SGLT2 И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

25

30

В настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в качестве первого активного фармацевтического ингредиента линаглиптин. Кроме того в настоящем изобретении предлагается лекарственная форма, включающая указанную фармацевтическую композицию. Кроме того в настоящем изобретении предлагается способ получения указанной лекарственной формы. Кроме того в настоящем изобретении предлагается применение указанной фармацевтической композиции и лекарственной формы для лечения и/или профилактики отдельных заболеваний или патологических состояний, прежде всего одного или более состояний, выбранных из группы, включающей наряду с прочими сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную толерантность к глюкозе, нарушенный уровень глюкозы в крови

натошак и гипергликемию. Кроме того, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения и/или профилактики таких заболеваний и патологических состояний, которые заключаются во введении фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению пациенту, 5 нуждающемуся в таком лечении.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Линаглиптин является ингибитором ДПП-4. Фермент ДПП-4 (дипептидилпептидаза 4), также известный как CD26, представляет собой сериновую протеазу, отщепляющую дипептид в N-концевом фрагменте ряда 10 белков, содержащих в N-концевом фрагменте остаток пролина или аланина. Таким образом, ингибиторы ДПП-4 изменяют уровень биоактивных пептидов в плазме, включая пептид ГЛП-1, и являются перспективными лекарственными средствами для лечения сахарного диабета, предпочтительно сахарного диабета типа 2.

15 При попытках получить фармацевтические композиции некоторых ингибиторов ДПП-4, таких как линаглиптин, было установлено, что при переработке ингибиторов ДПП-4, содержащих первичные или вторичные аминогруппы, в смеси с рядом стандартных эксципиентов, таких как микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль гликолята крахмала, 20 натриевая соль кроскармеллозы, винная кислота, лимонная кислота, глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза, мальтодекстрины, наблюдается несовместимость, возникают проблемы, связанные с деградацией или экстракцией. Несмотря на то, что указанные соединения сами по себе чрезвычайно стабильны, они могут взаимодействовать с множеством эксципиентов или примесями эксципиентов в 25 составе твердой лекарственной формы, прежде всего при контактировании в таблетке при высоком соотношении эксципиента и лекарственного средства. Аминогруппы могут взаимодействовать с восстанавливающими сахарами и с другими реакционноспособными карбонильными и карбоксильными группами, образующимися, например, на поверхности микрокристаллической целлюлозы в 30 результате окисления. Указанные непредсказуемые проблемы возникают главным образом при использовании низких доз в связи с чрезвычайно высокой активностью некоторых ингибиторов, таких как линаглиптин. Следовательно, существует потребность в разработке фармацевтических композиций, которые

позволят исключить указанные технологические проблемы, связанные с чрезмерно высокой активностью некоторых ингибиторов ДПП-4.

5 Фармацевтические композиции, включающие в качестве активного фармацевтического ингредиента только линаглиптин, описаны в заявке WO 2007/128724.

10 Диабет типа 2 становится все более распространенным заболеванием, которое, из-за высокой частоты осложнений, приводит к значительному сокращению средней продолжительности жизни. В связи со связанными с диабетом микрососудистыми осложнениями, диабет типа 2 является в настоящее время самой распространенной причиной развития потери зрения у взрослых, почечной недостаточности и ампутаций конечностей в промышленно развитых странах. К тому же заболевание диабетом типа 2 повышает в 2-5 раз риск сердечно-сосудистых заболеваний.

15 После продолжительного периода развития заболевания большинство пациентов с диабетом типа 2 становятся невосприимчивыми к пероральным курсам лечения, а также инсулинозависимыми, с необходимостью ежедневных инъекций и измерений уровня глюкозы несколько раз в день.

20 Пероральные лекарственные средства, обычно используемые для лечения (например, такие как средства первой или второй линии и/или средства для моно- или комбинированной терапии (первичной или дополнительной терапии)), включают, но не ограничиваясь только ими, метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды и ингибиторы α -глюкозидазы.

25 Множество случаев неэффективного лечения является основной причиной высокого уровня развития долгосрочных осложнений, ассоциированных с гипергликемией, или хронических заболеваний (включая микро- и макрососудистые заболевания, например, такие как диабетическая нефропатия, ретинопатия или невропатия или сердечно-сосудистые осложнения) у пациентов, страдающих от диабета типа 2.

30 В связи с этим в медицине существует нереализованная потребность в способах, лекарственных средствах и фармацевтических композициях с достаточно высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, в отношении модифицирующих заболевание свойств и снижения заболеваемости и

смертности в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в тоже время характеризующиеся улучшенным профилем безопасности.

5 Ингибиторы SGLT2 представляют собой новый класс агентов, которые в настоящее время используют при разработке способов лечения или улучшения гликемического контроля у пациентов с диабетом типа 2.

Глюкопиранозилзамещенные производные бензола в качестве ингибиторов SGLT2 описаны в публикациях предшествующего уровня техники, например, в заявках WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 10 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Глюкопиранозилзамещенные производные бензола предлагаются в качестве индукторов выведения сахара с мочей и в качестве лекарственных средств, предназначенных для лечения диабета.

15 Цель настоящего изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции, включающей линаглиптин, в которой не наблюдаются признаки деградации линаглиптина или наблюдаются лишь незначительные признаки его деградации, а также которая характеризуется достаточно продолжительным 20 сроком хранения.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции, включающей линаглиптин, характеризующейся высокой однородностью и/или получение которой эффективно с точки зрения временных затрат и стоимости производства лекарственных форм.

25 Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственной формы, включающей линаглиптин, характеризующейся продолжительным сроком хранения, коротким временем распадаемости, достаточно высоким профилем растворимости и/или высокой биодоступностью линаглиптина у пациентов.

30 Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции, включающей комбинацию ингибитора ДПП-4 и ингибитора SGLT2.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции, включающей линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, в которой не наблюдаются или наблюдаются лишь незначительные признаки деградации и которая характеризуется достаточно продолжительным сроком хранения.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции, включающей линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, характеризующейся высокой однородностью и/или получение которой эффективно с точки зрения временных затрат и стоимости производства лекарственных форм лекарственных форм.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке лекарственных форм, включающих линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, характеризующейся достаточно продолжительным сроком хранения, коротким временем распадаемости, достаточно высоким профилем растворимости и/или высокой биодоступностью линаглиптина у пациентов.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и лекарственной формы, каждая из которых включает линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, и способа профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, прежде всего сахарного диабета типа 2.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и лекарственной формы, каждая из которых включает линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, и способа улучшения гликемического контроля у пациентов, которые в этом нуждаются, прежде всего у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и лекарственной формы, каждая из которых включает линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, и способа улучшения гликемического контроля у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на лечение в режиме монотерапии антидиабетическим лекарственным средством, например, метформином или ингибитором SGLT2 или ингибитором ДПП-4.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и лекарственной формы, каждая из которых включает линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, и способа профилактики, замедления или приостановки прогрессирования нарушенной 5 толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенного уровня глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома при сахарном диабете типа 2.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и лекарственной формы, каждая из которых 10 включает линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, и способа профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранных из группы, включающей осложнения, опосредованные сахарным диабетом.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке 15 фармацевтической композиции и лекарственной формы, каждая из которых включает линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, и способа снижения массы тела или предотвращения увеличения массы тела у пациента, нуждающегося в этом.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке 20 фармацевтической композиции и лекарственной формы, каждая из которых включает линаглиптин в комбинации с ингибитором SGLT2, характеризующихся высокой эффективностью при лечении метаболических нарушений, прежде всего таких, как сахарный диабет, НТГ, НГН, и/или гипергликемия, характеризующиеся достаточно или чрезвычайно высокими 25 фармакологическими и/или фармакокинетическими и/или физико-химическими свойствами.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке способа 30 получения лекарственной формы по настоящему изобретению, получение которой эффективно с точки зрения временных затрат и стоимости производства лекарственных форм.

Другие цели настоящего изобретения представляются очевидными для специалистов в данной области медицины на основании описания и примеров, представленных в настоящей заявке.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного фармацевтического ингредиента линаглиптин и один или более эксципиентов, прежде всего один или более разбавителей, один или более связующих агентов и/или один или более дезинтегрирующих агентов. Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой твердую фармацевтическую композицию, например, твердую фармацевтическую композицию для перорального введения.

В настоящем изобретении было установлено, что фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного фармацевтического ингредиента линаглиптин с распределением частиц по размерам $X_{90} < 200$ мкм, характеризуется высоким профилем растворения и/или высокой биодоступностью, высокой степенью однородности и получение которой эффективно с точки зрения временных затрат и стоимости производства лекарственных форм.

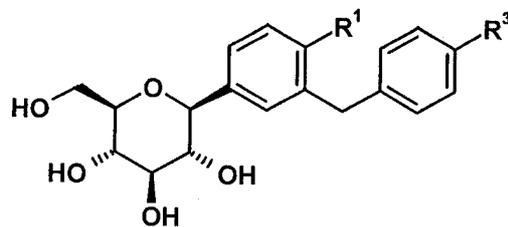
В связи с этим в другом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного фармацевтического ингредиента линаглиптин и один или более эксципиентов, причем первый активный ингредиент характеризуется объемным распределением частиц по размерам $X_{90} < 200$ мкм, которое предпочтительно определяют методом лазерной дифракции.

Кроме того, в настоящем изобретении было установлено, что линаглиптин в комбинации с рядом эксципиентов характеризуется отсутствием признаков или лишь незначительными признаками деградации линаглиптина и в связи с этим характеризуется продолжительным сроком хранения. Предпочтительно было установлено, что цели настоящего изобретения достигаются при получении фармацевтической композиции, как описано выше в данном контексте, включающей только один разбавитель.

Кроме того, в настоящем изобретении было установлено, что фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного фармацевтического ингредиента линаглиптин, глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), как описано в данном контексте, в качестве ингибитора SGLT2, характеризуется отсутствием признаков или лишь

незначительными признаками деградации линаглиптина и достаточно продолжительным сроком хранения. Полученный результат невозможно предсказать на основе химической природы линаглиптина и наличия функциональных групп глюкопиранозилзамещенного производного бензола, прежде всего глюкопиранозильного кольца и гидроксильных групп.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного фармацевтического ингредиента лингалиптин в комбинации с глюкопиранозилзамещенным производным бензола формулы (I)



где R¹ обозначает хлор или метил, а R³ обозначает этил, этинил, этоксигруппу, (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или их пролекарство, а также один или более разбавителей, один или более связующих агентов и один или более дезинтегрирующих агентов.

В настоящем изобретении было установлено, что фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного фармацевтического ингредиента глюкопиранозилзамещенное производное бензола с распределением частиц по размерам $1 \text{ мкм} < X_{90} < 200 \text{ мкм}$, характеризуется высоким профилем растворения и/или удовлетворительной биодоступностью, а также характеризуется высокой однородностью и получение которой эффективно с точки зрения временных затрат и стоимости производства лекарственных форм.

В связи с этим в другом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая в качестве первого активного фармацевтического ингредиента ингибитор SGLT-2 и в качестве второго активного фармацевтического ингредиента глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), как описано в данном контексте, и один или более эксципиентов, причем второй активный ингредиент предпочтительно

характеризуется объемным распределением частиц по размерам $1 \text{ мкм} < X_{90} < 200 \text{ мкм}$ по данным лазерной дифракции.

5 Указанные фармацевтические композиции по настоящему изобретению характеризуются высокой однородностью и производство которых эффективно с точки зрения временных затрат и стоимости производства лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы. Кроме того, указанные лекарственные формы, прежде всего таблетки, такие как однослойные или двухслойные таблетки по настоящему изобретению, характеризуются отсутствием признаков или лишь незначительными признаками деградации линаглиптина и, следовательно, 10 продолжительным сроком хранения.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается лекарственная форма, включающая фармацевтическую композицию по настоящему изобретению. Лекарственные формы по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой твердые лекарственные формы, еще более 15 предпочтительно твердые лекарственные формы для перорального введения.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ получения лекарственной формы, который заключается в том, что включает один или более способов грануляции, причем один или два активных фармацевтических ингредиента гранулируют в смеси с одним или более эксципиентов.

20 Кроме того было установлено, что фармацевтическую композицию, включающую линаглиптин в комбинации с глюкопиранозилзамещенным производным бензола формулы (I), как описано в данном контексте, можно эффективно использовать для профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, прежде всего для 25 улучшения гликемического контроля у пациентов, например, у пациентов с неадекватным гликемическим контролем, несмотря на лечение современными пероральными антидиабетическими средствами. Полученный результат открывает новые возможности при лечении и профилактике сахарного диабета типа 2, избыточной массы тела, ожирения, осложнений при сахарном диабете и 30 сопутствующих патологических состояний.

Кроме того в одном объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный

диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или лекарственную форму по настоящему изобретению вводят пациенту, как описано в данном контексте.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в крови натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациента, нуждающегося в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или лекарственную форму по настоящему изобретению вводят пациенту, как описано в данном контексте.

Фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему может оказывать ценное модифицирующее действие на заболевания или состояния, связанные с НТГ, НГН, резистентностью к инсулину и/или метаболическим синдромом.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома при сахарном диабете типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или лекарственную форму вводят пациенту, как описано в данном контексте.

Поскольку применение фармацевтической композиции по настоящему изобретению приводит к улучшению гликемического контроля у пациентов, нуждающихся в таком лечении, то ее также можно использовать для лечения состояний и/или нарушений, связанных с увеличением уровня глюкозы в крови и/или вызванных ими.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния и/или нарушения, выбранных из группы, включающей осложнения при сахарном диабете, например, катаракта и микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей,

диабетическая стопа, атеросклероз, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионное заболевание периферической артерии, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и сосудистый рестеноз, у
5 пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят фармацевтическую композицию или лекарственную форму по настоящему изобретению. Термин “имеющая ткани” прежде всего обозначает диабетическую макроангиопатию, диабетическую микроангиопатию, нарушенное ранозаживление и диабетическую язву. Прежде всего можно лечить,
10 замедлять прогрессирование или предотвращать развитие одного или более проявлений диабетической нефропатии, такого как гиперперфузия, протеинурия и альбуминурия. В настоящем описании термины “микро- и макрососудистые заболевания” и “микро- и макрососудистые осложнения” используются взаимозаменяемо.

15 В результате введения фармацевтической композиции и лекарственной формы по настоящему изобретению и за счет активности ингибитора SGLT2, избыточное количество глюкозы в крови не превращается в нерастворимую форму запасаения, такую как жиры, а выводится с мочой пациента. Поэтому в результате не наблюдается увеличение массы тела или происходит даже
20 снижение массы тела.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается способ снижения массы тела или профилактики увеличения массы тела или ускорения
снижения массы тела у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или
25 лекарственную форму, описанную в данном контексте, вводят пациенту.

Фармакологическое действие ингибитора SGLT2, представляющего собой глюкопиранозилзамещенное производное бензола, в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению не зависит от инсулина.
Следовательно, можно улучшить гликемический контроль без дополнительной
30 нагрузки на бета-клетки поджелудочной железы. После введения фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению наблюдается замедление или предотвращение дегенерации бета-клеток и снижения функциональности бета-клеток, такой как, например, апоптоз

или некроз. Более того, можно улучшить или восстановить функциональность бета-клеток поджелудочной железы, а также увеличить их размер и число. Было установлено, что при лечении фармакологической композицией и/или лекарственной формой по настоящему изобретению можно нормализовать нарушенные гипергликемией статус дифференциации и гиперплазию бета-клеток поджелудочной железы.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения дегенерации бета-клеток поджелудочной железы и/или снижения функции бета-клеток поджелудочной железы и/или для улучшения и/или восстановления функции бета-клеток поджелудочной железы и/или функциональности секреции инсулина из поджелудочной железы у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или лекарственную форму вводят пациенту, как описано в данном контексте.

В результате введения комбинации или фармацевтической композиции по настоящему изобретению можно снизить или подавить аномальное накопление жира в печени. Следовательно, в другом объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления, приостановки прогрессирования или лечения заболеваний или состояний, связанных с аномальным накоплением жира в печени у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или лекарственную форму по настоящему изобретению вводят пациенту. Заболевания или нарушения, связанные с аномальным накоплением жира в печени, прежде всего выбирают из группы, включающей неспецифический жировой гепатоз, неалкогольный гепатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, индуцированный гипералиментацией жировой гепатоз, диабетический жировой гепатоз, алкогольный жировой гепатоз или токсический жировой гепатоз.

В связи с этим в еще одном объекте настоящего изобретения предлагается способ поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в

том, что фармацевтическую композицию или лекарственную форму вводят пациенту, как описано в данном контексте.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается применение фармацевтической композиции по изобретению для получения лекарственного средства, предназначенного для

- профилактики, замедления и приостановки прогрессирования или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, НТГ, НГН, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и

метаболический синдром, или

- улучшения гликемического контроля и/или для снижения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c, или

- профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования НТГ, НГН, резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома при сахарном диабете типа 2, или

- профилактики, замедления, приостановки прогрессирования или лечения состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения при сахарном диабете, такие как, например, катаракта и микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, диабетическая стопа, артериосклероз, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионное заболевание периферической артерии, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца и сосудистый рестеноз, или

- снижения массы тела или профилактики повышения массы тела или ускорения снижения массы тела, или

- профилактики, замедления, приостановки прогрессирования или лечения дегенерации бета-клеток поджелудочной железы и/или снижения функции бета-клеток поджелудочной железы и/или для улучшения и/или восстановления функции бета-клеток поджелудочной железы и/или функциональности секреции инсулина из поджелудочной железы, или

- профилактики, замедления, приостановки прогрессирования или лечения заболеваний или состояний, связанных с аномальным накоплением жира в печени, или

5 - поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину у пациентов, нуждающихся в таком лечении.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается применение фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению для получения лекарственного средства, предназначенного для
10 лечения и профилактики, как описано в данном контексте.

Определения

Термин "активный ингредиент" или "активный фармацевтический ингредиент" фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению обозначает линаглиптин и необязательно
15 глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), предпочтительно соединение (I.3).

Термин "индекс массы тела" или "ИМТ" человека обозначает массу в килограммах, деленную на рост в метрах в квадрате, и в единицах измерения ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$.

20 Термин "избыточная масса тела" обозначает состояние, при котором ИМТ у пациента составляет более $25 \text{ кг}/\text{м}^2$, но менее $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Термины "избыточная масса" и "предожирение" используются взаимозаменяемо.

Термин "ожирение" обозначает состояние, в котором ИМТ у пациента равен $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более. Согласно определению ВОЗ термин ожирение
25 классифицируют следующим образом: термин "ожирение первого класса" обозначает состояние, в котором ИМТ равен $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более, но менее $35 \text{ кг}/\text{м}^2$, термин "ожирение второго класса" обозначает состояние, в котором ИМТ равен $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более, но менее $40 \text{ кг}/\text{м}^2$, термин "ожирение третьего класса" обозначает состояние, в котором ИМТ равен $40 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более.

30 Термин "висцеральное ожирение" обозначает состояние, в котором соотношение окружности талии и окружности бедер равно 1,0 или более у

мужчин и 0,8 или более у женщин. Такой показатель обозначает риск развития резистентности к инсулину и предиабета.

5 Термин “центральное ожирение” обычно обозначает состояние, в котором окружность талии составляет > 40 дюймов или 102 см у мужчин и > 35 дюймов или 94 см у женщин. В японской этнической группе или у японских пациентов центральное ожирение обозначает окружность талии ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин (см., например, данные комитета по исследованию метаболического синдрома в Японии).

10 Термин “эугликемия” обозначает состояние, в котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак находится в пределах нормального диапазона, более 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) и менее 110 мг/дл (5,6 ммоль/л).

Термин «натощак» имеет обычное медицинское значение.

15 Термин “гипергликемия” обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак составляет значение выше предела нормального диапазона, более 110 мг/дл (5,6 ммоль/л). Термин «натощак» имеет обычное медицинское значение.

Термин “ гипогликемия ” обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы составляет прежде всего менее 70 мг/дл (3,89 ммоль/л).

20 Термин “гипергликемия после приема пищи” обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови или сыворотке через 2 часа после приема пищи составляет более 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

25 Термин “нарушенный уровень глюкозы натощак (НГН)” обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак или концентрация глюкозы в сыворотке натощак находится в диапазоне от 100 до 125 мг/дл (т.е. от 5,6 до 6,9 ммоль/л), прежде всего более 110 мг/дл и менее 126 мг/дл (7,00 ммоль/л). “Нормальный уровень глюкозы натощак” в крови у пациента обозначает концентрацию глюкозы натощак менее 100 мг/дл, т.е. менее 5,6 ммоль/л.

30 Термин “нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)” обозначает состояние, при котором концентрация глюкозы в крови или сыворотке у пациента через 2 часа после приема пищи составляет более 140 мг/дл (7,78 ммоль/л) и менее 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Аномальную толерантность к глюкозе, т.е. концентрацию глюкозы в крови или сыворотке через 2 часа после

приема пищи, измеряют по уровню сахара в крови в мг глюкозы на дл плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы натощак. “Нормальная толерантность к глюкозе” у пациента соответствует концентрации глюкозы в крови или сыворотке через 2 часа после приема пищи менее 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

5 Термин “гиперинсулинемия” обозначает состояние, при котором у пациента с резистентностью к инсулину, при наличии эугликемии или при ее отсутствии, концентрация инсулина натощак или после приема пищи в сыворотке или плазме составляет более высокое значение по сравнению с нормальными худыми пациентами без резистентности к инсулину, у которых соотношение окружности талии и окружности бедер составляет < 1,0 (для мужчин) или < 0,8 (для
10 женщин).

Термины “сенсбилизация к инсулину”, “улучшение резистентности к инсулину” или “снижение резистентности к инсулину” являются синонимами и используются взаимозаменяемо.

15 Термин “резистентность к инсулину” обозначает состояние, при котором требуется избыточное количество инсулина в кровотоке по сравнению с нормальной ответной реакцией на поступление глюкозы, чтобы поддержать эугликемическое состояние (Ford E.S. и др., JAMA 287, 356-359 (2002)). Способ определения резистентности к инсулину включает эугликемический-
20 гиперинсулинемический клэмп-метод. Соотношение инсулина и глюкозы определяют методом совместной инфузии инсулина и глюкозы. Резистентность к инсулину определяют по абсорбции глюкозы, составляющей величину ниже 25-го перцентиля в основной исследуемой популяции (методика ВОЗ). Достаточно
25 менее трудоемкими по сравнению с клэмп-методом являются методы так называемых минимальных моделей, в которых в ходе внутривенного
глюкозотолерантного теста концентрация глюкозы и инсулина в крови измеряют через определенные интервалы времени и полученные данные используют для
расчета индекса резистентности к инсулину. Такой метод не позволяет
30 различить резистентность к инсулину клеток печени или периферических тканей.

Кроме того, резистентность к инсулину, ответную реакцию пациента с резистентностью к инсулину на лечение, чувствительность к инсулину и гиперинсулинемию можно оценивать по показателю “гомеостатической модели

оценки резистентности к инсулину (ГМО-РИ)”, который является достоверным показателем резистентности к инсулину (Katsuki A. и др., *Diabetes Care* 24: 362-365 (2001)). Методы определения индекса ГМО-РИ для оценки чувствительности к инсулину описаны в статье (Matthews и др., *Diabetologia* 28, 412-419 (1985)), соотношения интактного проинсулина и инсулина и эугликемический клэмп-метод описаны в статье (Forst и др., *Diabetes* 52(Suppl,1): A459 (2003)). Кроме того можно контролировать уровень адипонектина в плазме, как косвенный показатель чувствительности к инсулину. Значение резистентности к инсулину методом ГМО-РИ рассчитывают по формуле (Galvin P. и др., *Diabet Med.*, 9:921-928 (1992)):

$$\text{ГМО-РИ} = [\text{концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕ/мл)}] \times [\text{концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л)/22,5}]$$

Как правило, в ежедневной клинической практике для оценки резистентности к инсулину используют другие параметры. Предпочтительно, например, используют концентрацию триглицеридов у пациентов, поскольку повышенный уровень триглицеридов строго коррелирует с наличием резистентности к инсулину.

У пациентов, предрасположенных к развитию НГН или НГТ или диабета типа 2, установлен диагноз эугликемии с гиперинсулинемией и у них по определению развивается резистентность к инсулину. Типичные пациенты с резистентностью к инсулину обычно характеризуются избыточной массой тела и ожирением. Если установлена резистентность к инсулину, то она предпочтительно является серьезным признаком наличия предиабета. Таким образом, для того чтобы поддержать гомеостаз глюкозы, пациенту необходимо в 2-3 раза больше инсулина, по сравнению со здоровым человеком, при этом клинические симптомы не наблюдаются.

Для исследования функциональности бета-клеток поджелудочной железы используют методы, аналогичные описанным выше для определения чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину: улучшение функциональности бета-клеток можно, например, оценивать по индексу ГМО-РИ для функциональности бета-клеток (Matthews и др., *Diabetologia* 28, 412-419, (1985)), соотношению интактного проинсулина и инсулина (Forst и др., *Diabetes* 52(Suppl,1): A459 (2003)), секреции инсулина/C-

пептида после перорального глюкозотолерантного теста и теста на
толерантность к пище или с использованием гипергликемического клэмп-теста
и/или минимального моделирования после многократного отбора крови в ходе
внутривенного глюкозотолерантного теста (Stumvoll и др., Eur. J. Clin. Invest 31,
5 380-381 (2001)).

Термин “предиабет” обозначает состояние, при котором пациент
предрасположен к развитию диабета типа 2. Предиабет предполагает
определение нарушенной толерантности к глюкозе для включения пациентов с
уровнем глюкозы в крови натощак выше нормального диапазона ≥ 100 мг/дл (J.
10 В. Meigs и др., Diabetes 52, 1475-1484 (2003)) и гиперинсулинемией натощак
(повышенная концентрация инсулина в плазме). Научные и медицинские основы
для определения предиабета, как серьезной угрозы здоровью, изложены в
совместном заключении Американской ассоциации по диабету и Национального
института диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек (“The
15 Prevention or Delay of Type 2 Diabetes”, Diabetes Care 25, 742-749 (2002)).

У пациентов с резистентностью к инсулину наблюдаются два или более
следующих симптомов: 1) избыточная масса тела или ожирение, 2) высокое
кровенное давление, 3) гиперлипидемия, 4) один или более симптомов 1-ой
степени в зависимости от диагноза НГН или НГТ или диабета типа 2.

20 Резистентность к инсулину у таких пациентов можно подтвердить по индексу
ГМО-РИ. Согласно настоящему изобретению резистентность к инсулину
определяют по клиническому состоянию, при котором у пациента индекс ГМО-
РИ составляет $> 4,0$ или индекс ГМО-РИ выше верхнего предела нормального
диапазона, который определяют по данным лабораторного анализа уровней
25 глюкозы и инсулина.

Термин “диабет типа 2” обозначает состояние, при котором у пациента
концентрация глюкозы в крови натощак или концентрация глюкозы в плазме
натощак составляет более 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Уровень глюкозы в крови
определяют стандартным методом лабораторного анализа. Если проводят
30 глюкозотолерантный тест, уровень сахара в крови больного диабетом превышает
200 мг глюкозы на дл (11,1 ммоль/л) в плазме через 2 ч после приема 75 г
глюкозы на пустой желудок. При проведении глюкозотолерантного теста 75 г
глюкозы пациент принимает перорально после голодания в течение 10-12 ч, и

уровень сахара в крови регистрируют непосредственно перед приемом глюкозы и через 1 и 2 ч после ее приема. У здорового человека уровень сахара в крови перед приемом глюкозы составляет от 60 до 110 мг на дл плазмы, менее 200 мг/дл через 1 ч после приема глюкозы и менее 140 мг/дл через 2 ч после приема глюкозы. Если через 2 ч значение составляет от 140 до 200 мг, то у пациента наблюдается аномальная толерантность к глюкозе.

Термин “поздняя стадия сахарного диабета типа 2” включает пациентов, не поддающихся вторичному курсу лечения, которым показана инсулинотерапия и у которых наблюдается прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений, например, диабетическая нефропатия или ишемическая болезнь сердца.

Термин “HbA1c” представляет собой продукт неферментативного гликозилирования цепи гемоглобина В, известный специалистам в данной области. При мониторинге в ходе лечения сахарного диабета уровень HbA1c является чрезвычайно важным. Поскольку его продуцирование в значительной степени зависит от уровня сахара в крови и периода жизни эритроцитов, уровень HbA1c в качестве “памяти уровня сахара в крови” отражает средний уровень сахара в крови в течение 4-6 недель. Пациенты с сахарным диабетом, у которых уровень HbA1c постоянно поддерживается в ходе интенсивного лечения диабета (т.е. < 6,5% в расчете на общее содержание гемоглобина в образце), в значительной степени защищены от диабетической микроангиопатии. Например, метформин сам по себе обеспечивает среднее улучшение уровня HbA1c у пациента с диабетом на 1,0-1,5%. Такое снижение уровня HbA1c является недостаточным для всех пациентов с диабетом, чтобы достичь требуемого уровня HbA1c < 6,5% и предпочтительно < 6%.

Термин “недостаточный гликемический контроль”, использованный в данном контексте, обозначает состояние, при котором у пациента уровень HbA1c составляет более 6,5%, предпочтительно более 7,0%, более предпочтительно более 7,5%, предпочтительно более 8%.

“Метаболический синдром”, так называемый “синдром X” (если используется в контексте метаболического нарушения), и так называемый “дисметаболический синдром” представляет собой комплекс синдромов с основным показателем резистентности к инсулину (Laaksonen D.E. и др., Am. J.

Epidemiol, 156, 1070-1077 (2002)). Согласно инструкциям АТР III/NCEP (Основные положения третьего отчета Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP), панель экспертов по детекции, анализу и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых (Панель лечения взрослых III), Journal of the American Medical Association 285, 2486-2497 (2001)) диагностика метаболического синдрома основана на трех или более следующих факторов риска:

1. Центральное ожирение, если окружность талии > 40 дюймов или 102 см у мужчин и > 35 дюймов или 94 см у женщин, или в японской этнической группе или у японских пациентов окружность талии ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин,

2. Триглицериды ≥ 150 мг/дл,

3. Холестерин-ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин,

4. Кровяное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. (СКД ≥ 130 или ДКД ≥ 85),

5. Уровень глюкозы в крови натощак ≥ 110 мг/дл

Рекомендации NCEP были утверждены в 2002 г (Laaksonen D.E. и др., Am. J. Epidemiol. 156, 1070-1077 (2002)). Уровни триглицеридов и холестерина-ЛПВП в крови также можно определить стандартными методами лабораторных анализов и описаны, например, в справочнике Thomas L. (ред.) "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

Широко известный термин "гипертензия" обозначает состояние, при котором систолическое кровяное давление (СКД) превышает 140 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление (ДКД) превышает 90 мм рт. ст. Если у пациента установлен диагноз диабет, в последнее время рекомендуется снижать систолическое кровяное давление до менее 130 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление до менее 80 мм рт. ст.

Термин "лечение" включает медикаментозное лечение пациентов, у которых наблюдается прогрессирующее указанное состояние, предпочтительно в явной форме. Медикаментозное лечение представляет собой симптоматическое лечение для снижения интенсивности симптомов специфического состояния или этиотропное лечение для обращения или частичного обращения симптомов состояния или для приостановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции, лекарственные формы и способы по настоящему

изобретению можно использовать, например, для медикаментозного лечения в течение определенного периода времени, а также для продолжительного курса лечения.

5 Термины “профилактическое лечение”, “профилактика” являются взаимозаменяемыми и включают лечение пациентов группы риска развития вышеупомянутых состояний с целью снижения упомянутого риска.

Термин "терапевтически эффективное количество", описанный в данном контексте, обозначает количество или дозу активного фармацевтического ингредиента, введение которого пациенту приводит к требуемому
10 терапевтическому эффекту, например, снижению уровня глюкозы в крови, снижению уровня HbA1c или снижению массы тела у млекопитающего или человека, причем предпочтительно у субъекта не наблюдается гипогликемия.

В случае, если фармацевтическая композиция или лекарственная форма включает два активных фармацевтических ингредиента, термин "терапевтически
15 эффективное количество", используемый в данном контексте, обозначает количество или дозу соответствующего активного фармацевтического ингредиента, введение которого в комбинации с другими активными фармацевтическими ингредиентами приводит к требуемому терапевтическому эффекту, например, снижению уровня глюкозы в крови, снижению уровня
20 HbA1c или снижению массы тела у млекопитающего или человека, причем предпочтительно у субъекта не наблюдается гипогликемия.

Термин “таблетка” обозначает таблетки без покрытия и таблетки с одним или более покрытиями. Кроме того, термин “таблетка” включает одно-, двух-, трех- или многослойные таблетки, а также таблетки с прессованным покрытием,
25 при этом каждый из указанных типов таблеток не содержит или содержит одно или более покрытий. Термин “таблетка” включает также минитаблетки, плавающиеся, жевательные, шипучие и пероральные распадающиеся таблетки.

Термин “фармакопея” включает стандартные фармакопеи, такие как фармакопея США, “USP 31-NF 26, второе дополненное издание” (United States
30 Pharmacopoeial Convention) или “европейская фармакопея 6,3” (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009).

Краткое описание фигур

На фиг.1 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы (I.3X) соединения (I.3).

На фиг. 2 представлены результаты термического анализа и определения температуры плавления кристаллической формы (I.3.X) соединения (I.3) с помощью ДСК.

На фиг. 3 представлено изменение уровня глюкозы в крови, рассчитанное по площади под кривой зависимости содержания активной глюкозы в крови от времени (AUC), после введения провоцирующей дозы глюкозы четырем различным группам крыс линии ZDF, которым вводили контроль (плацебо), линаглиптин (соед. А), соединение (I.3) (соед. Б) или комбинацию линаглиптина и соединения (I.3) (комбинация А + Б).

На фиг. 4 представлены профили растворения таблеток, полученных как описано в примере 4 и примере 6, где API 1 обозначает соединение (I.3) и API 2 обозначает линаглиптин.

На фиг. 5 представлены профили растворения таблеток, полученных как описано в примере 8, где API 1 обозначает соединение (I.3) и API 2 обозначает линаглиптин.

Подробное описание настоящего изобретения

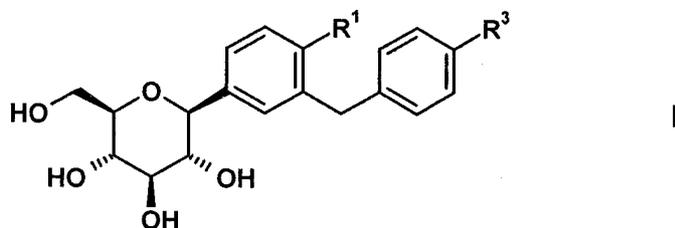
Объекты по настоящему изобретению, прежде всего указанные фармацевтические композиции, лекарственные формы, способы и применения относятся к линаглиптину и глюкопиранозилзамещенным производным бензола, как описано в данном контексте.

Термин "линаглиптин" обозначает линаглиптин и его фармацевтически приемлимые соли, включая гидраты, сольваты и кристаллические формы. Кристаллические формы описаны в патенте WO 2007/128721. Предпочтительно кристаллические формы представляют собой полиморфные формы А и В, описанные в данном контексте. Способы получения линаглиптина описаны, например, в заявках WO 2004/018468 и WO 2006/048427. Линаглиптин структурно отличается от других ингибиторов ДПП-4 и характеризуется исключительной эффективностью и продолжительным эффектом с благоприятными фармакологическими свойствами, селективностью в отношении рецепторов и благоприятным профилем побочного действия, а также неожиданно оказывает благоприятный эффект при совместном введении в

комбинации с глюкопиранозилзамещенным производным бензола по настоящему изобретению.

Глюкопиранозилзамещенное производное бензола представляет собой соединение формулы (I)

5



10 где R¹ обозначает хлор или метил, и R³ обозначает этил, этинил, этоксигруппу, (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или их пролекарство.

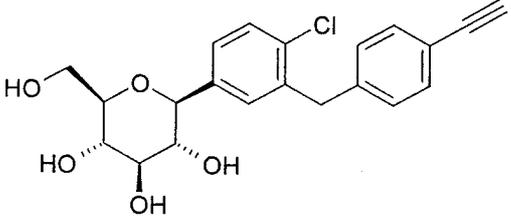
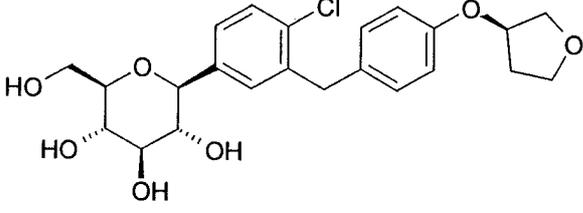
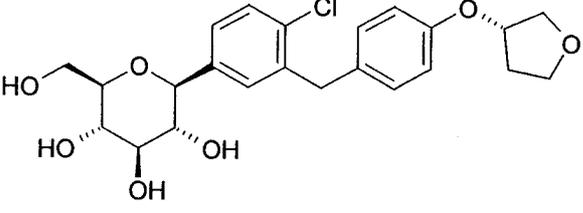
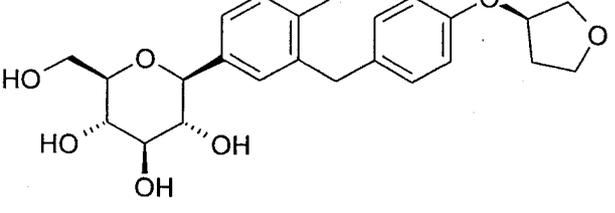
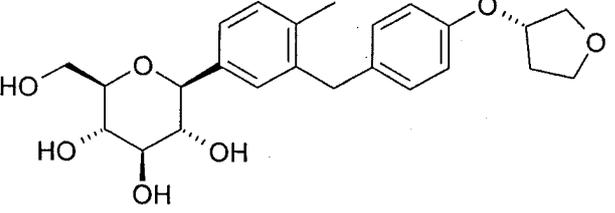
Соединения формулы (I) и способы их получения описаны, например, в следующих заявках: WO 2005/092877, WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2008/049923.

15 Ниже приводятся значения предпочтительных заместителей в составе глюкопиранозилзамещенных производных бензола формулы (I), описанных выше.

Предпочтительно R¹ обозначает хлор.

20 Предпочтительно R³ обозначает этинил, (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу. Наиболее предпочтительно R³ обозначает (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу.

25 Глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) предпочтительно выбирают из группы, включающей соединения (I.1) - (I.5), представленные в таблице ниже:

(I.1)	 <p>1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)бензол,</p>
(I.2)	 <p>1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол,</p>
(I.3)	 <p>1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол,</p>
(I.4)	 <p>1-метил-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол,</p>
(I.5)	 <p>1-метил-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол.</p>

Еще более предпочтительно глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) выбирают из группы, включающей соединения (I.2) и (I.3).

Согласно настоящему изобретению вышеперечисленные глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) также включают их гидраты, сольваты и полиморфные формы, а также пролекарства.

Кристаллическая форма соединения (I.1) описана в международной заявке WO 2007/028814, которая включена в полном объеме в описание настоящего изобретения. Кристаллическая форма соединения (I.2) описана в международной заявке WO 2006/117360, которая включена в полном объеме в описание настоящего изобретения. Кристаллическая форма соединения (I.3) описана в международной заявке WO 2006/117359, которая включена в полном объеме в описание настоящего изобретения. Кристаллическая форма соединения (I.5) описана в международной заявке WO 2008/049923, которая включена в полном объеме в описание настоящего изобретения. Указанные кристаллические формы характеризуются достаточно высоким профилем растворения, что обеспечивает достаточно высокую биодоступность глюкопиранозилзамещенных производных бензола. Кроме того, указанные кристаллические формы характеризуются физико-химической стабильностью, что обеспечивает достаточно высокую стабильность фармацевтической композиции при хранении.

Предпочтительная кристаллическая форма (I.3X) соединения (I.3) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha_1$, которая включает пики угла 2θ 18,84, 20,36 и $25,21^\circ (\pm 0,1^\circ 2\theta)$.

Предпочтительно указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма (излучение $\text{CuK}\alpha_1$) включает пики угла 2θ при 14,69, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36 и $25,21^\circ (\pm 0,1^\circ 2\theta)$.

Предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма (излучение $\text{CuK}\alpha_1$) включает пики 14,69, 17,95, 18,43, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36, 22,71, 23,44, 24,81, 25,21 и $25,65^\circ$ угла $2\theta (\pm 0,1^\circ 2\theta)$.

Более конкретно, кристаллическая форма (I.3X) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha_1$, которая включает пики угла $2\theta (\pm 0,1^\circ 2\theta)$, указанные в таблице 1.

Таблица 1. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы (I.3X)
(приведены только пики вплоть до 30° угла 2θ):

угол 2θ [°]	d* [Å]	Интенсивность I/I ₀ [%]
4,46	19,80	8
9,83	8,99	4
11,68	7,57	4
13,35	6,63	14
14,69	6,03	42
15,73	5,63	16
16,20	5,47	8
17,95	4,94	30
18,31	4,84	22
18,43	4,81	23
18,84	4,71	100
19,16	4,63	42
19,50	4,55	31
20,36	4,36	74
20,55	4,32	13
21,18	4,19	11
21,46	4,14	13
22,09	4,02	19
22,22	4,00	4
22,71	3,91	28
23,44	3,79	27
23,72	3,75	3
24,09	3,69	3
24,33	3,66	7
24,81	3,59	24
25,21	3,53	46
25,65	3,47	23
26,40	3,37	2
26,85	3,32	8
27,26	3,27	17

27,89	3,20	2
28,24	3,16	3
29,01	3,08	4
29,41	3,03	18

* - межплоскостное расстояние

Еще более предпочтительно кристаллическая форма (I.3X) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha_1$, которая включает пики угла $2\theta (\pm 0,1^\circ 2\theta)$, как показано на фиг. 1.

Кроме того кристаллическая форма (I.3X) характеризуется температурой плавления приблизительно $149^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ (по данным метода ДСК, температура начала эндотермического перехода, скорость нагрева 10 К/мин). Кривая ДСК приведена на фиг. 2.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы по настоящему изобретению получали в режиме пропускания с использованием дифрактометра STOE - STADI P, оборудованном детектором положения (OED) и анодом из Cu, в качестве источника рентгеновского излучения использовали излучение $\text{CuK}\alpha_{1,\lambda} = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА). В таблице 1, указанной выше, значения " $2\theta [^\circ]$ " обозначают величину угла дифракции в градусах, а значения " $d [\text{Å}]$ " обозначают указанные межплоскостные расстояния в кристаллической решетке в Å. Интенсивности, указанные на фиг. 1, приведены в единицах имп/с.

С учетом экспериментальной ошибки указанные выше значения углов 2θ следует считать точными с отклонением $\pm 0,1^\circ 2\theta$, прежде всего $\pm 0,05^\circ 2\theta$. Следует отметить, что для определения соответствия образца соединения (I.3) кристаллической форме по изобретению, значение угла 2θ , наблюдаемые на дифрактограмме образца, должно совпадать с характеристическим значением, указанным выше, при этом значение может отличаться от характеристического значения на величину не более $\pm 0,1^\circ 2\theta$, прежде всего не более $\pm 0,05^\circ 2\theta$.

Температуру плавления определяли методом ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) на установке DSC 821 (фирмы Mettler Toledo).

На профиль растворения фармацевтической композиции и лекарственной формы по изобретению и таким образом на биодоступность активных

ингредиентов наряду с прочими факторами оказывают влияние размер частиц и распределение частиц по размеру соответствующего активного фармацевтического ингредиента.

Активные фармацевтические ингредиенты, входящие в состав фармацевтической композиции и лекарственной формы по изобретению, предпочтительно характеризуются следующим объемным распределением частиц по размеру: по крайней мере 90% частиц соответствующего активного фармацевтического ингредиента характеризуются размером частиц менее 200 мкм, т.е. $X_{90} < 200$ мкм.

В одном объекте изобретения предлагается фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению, включающие линаглиптин, например, его кристаллическую форму, которые предпочтительно характеризуются следующим объемным распределением частиц по размерам: по крайней мере, 90% соответствующего активного фармацевтического ингредиента характеризуются размером частиц менее 200 мкм, т.е. $X_{90} < 200$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \leq 150$ мкм. Более предпочтительно распределение частиц по размерам составляет $X_{90} \leq 100$ мкм, еще более предпочтительно $X_{90} \leq 75$ мкм. Распределение частиц по размерам также предпочтительно составляет $X_{90} > 0,1$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \geq 1$ мкм, наиболее предпочтительно $X_{90} \geq 5$ мкм. Другим предпочтительным распределением частиц по размеру является $0,1$ мкм $< X_{90} < 200$ мкм, предпочтительно $0,1$ мкм $< X_{90} \leq 150$ мкм, более предпочтительно 1 мкм $\leq X_{90} \leq 150$ мкм, еще более предпочтительно 5 мкм $\leq X_{90} \leq 100$ мкм. Предпочтительным распределением частиц по размерам линаглиптина является $X_{90} \leq 50$ мкм или 10 мкм $\leq X_{90} \leq 50$ мкм.

Кроме того, предлагаются фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению, включающие линаглиптин, например, его кристаллическую форму, которые предпочтительно характеризуются следующим распределением частиц по размерам (по объему): $X_{50} \leq 90$ мкм, более предпочтительно $X_{50} \leq 75$ мкм, еще более предпочтительно $X_{50} \leq 50$ мкм, наиболее предпочтительно $X_{50} \leq 40$ мкм. Распределение частиц по размерам также предпочтительно составляет $X_{50} \geq 0,1$ мкм, более предпочтительно $X_{50} \geq 0,5$ мкм, еще более предпочтительно $X_{50} \geq 4$ мкм. Предпочтительным

распределением частиц по размерам линаглиптина является $0,1 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 90 \text{ мкм}$, предпочтительно $0,5 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 75 \text{ мкм}$, более предпочтительно $4 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 75 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $4 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 50 \text{ мкм}$.

5 Предпочтительным распределением частиц по размерам является $8 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 40 \text{ мкм}$.

Кроме того, предлагаются фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению, включающие линаглиптин, например, его кристаллическую форму, которые предпочтительно характеризуются следующим объемным распределением частиц по размерам: $X_{10} \geq 0,05 \text{ мкм}$, более
10 предпочтительно $X_{10} \geq 0,1 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $X_{10} \geq 0,5 \text{ мкм}$.

Неожиданно было установлено, что частицы слишком малого размера глюкопиранозилзамещенного производного бензола формулы (I), предпочтительно соединения (I.3), влияют на эффективность производства, например, по причине их слипания или образования пленки. С другой стороны,
15 частицы слишком крупного размера отрицательно влияют на профиль растворения фармацевтической композиции и лекарственной формы и, соответственно, на биодоступность. В данном контексте описаны предпочтительные диапазоны распределения частиц по размерам.

В одном объекте настоящего изобретения предлагаются фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению, включающие
20 глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), прежде всего соединение (I.3), например, его кристаллическую форму (I3.X), которые предпочтительно характеризуются следующим объемным распределением частиц по размерам: по крайней мере, 90% соответствующего активного
25 фармацевтического ингредиента характеризуются размером частиц менее 200 мкм, т.е. $X_{90} < 200 \text{ мкм}$, предпочтительно $X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$. Более предпочтительно распределение частиц по размерам составляет $X_{90} \leq 100 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $X_{90} \leq 90 \text{ мкм}$. Распределение частиц по размерам также составляет предпочтительно $X_{90} \geq 1 \text{ мкм}$, более предпочтительно $X_{90} \geq 5$
30 мкм, еще более предпочтительно $X_{90} \geq 10 \text{ мкм}$. Предпочтительным распределением частиц по размерам является $1 \text{ мкм} \leq X_{90} < 200 \text{ мкм}$, прежде всего $1 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$, более предпочтительно $5 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $5 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 100 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно

$10 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 100 \text{ мкм}$. Еще одним предпочтительным распределением частиц по размерам является $X_{90} \leq 75 \text{ мкм}$. Другим предпочтительным распределением частиц по размерам является $20 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 50 \text{ мкм}$.

5 Кроме того в другом объекте настоящего изобретения предлагаются фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению, включающие глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), предпочтительно соединение (I.3), например, его кристаллическую форму (I3.X), которые предпочтительно характеризуются следующим распределением частиц по размерам (по объему): $X_{50} \leq 90 \text{ мкм}$, более 10 предпочтительно $X_{50} \leq 75 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $X_{50} \leq 50 \text{ мкм}$, наиболее предпочтительно $X_{50} \leq 40 \text{ мкм}$. Кроме того, предпочтительным распределением частиц по размерам является $X_{50} \geq 1 \text{ мкм}$, более предпочтительно $X_{50} \geq 5 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $X_{50} \geq 8 \text{ мкм}$. 15 предпочтительным распределением частиц по размерам является $1 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 90 \text{ мкм}$, предпочтительно $1 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 75 \text{ мкм}$, более предпочтительно $5 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 75 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $5 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 50 \text{ мкм}$. Предпочтительным распределением частиц по размерам является $8 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 40 \text{ мкм}$.

20 Кроме того в одном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению, включающая глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), предпочтительно соединение (I.3), например, его кристаллическую форму (I3.X), которые предпочтительно характеризуются следующим распределением частиц по размерам (по объему): $X_{10} \geq 0,1 \text{ мкм}$, более 25 предпочтительно $X_{10} \geq 0,5 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $X_{10} \geq 1 \text{ мкм}$.

Следовательно, фармацевтическая композиция или лекарственная форма по настоящему изобретению могут характеризоваться предпочтительно вышеописанным распределением частиц по размерам X_{90} , X_{50} и/или X_{10} или одним из следующих вариантов, представленных в таблице:

Вариант	Линаглиптин	Глюкопиранозилзамещенное производное бензола, прежде всего соединение (I.3)
E.1	$X_{90} < 200 \text{ мкм}$	$X_{90} < 200 \text{ мкм}$
E.2	$0,1 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$	$1 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$

Вариант	Линаглиптин	Глюкопиранозилзамещенное производное бензола, прежде всего соединение (I.3)
E.3	$0,1 \text{ мкм} \leq X90 \leq 150 \text{ мкм}$	$5 \text{ мкм} \leq X90 \leq 150 \text{ мкм}$
E.4	$0,1 \text{ мкм} \leq X90 \leq 150 \text{ мкм}$	$10 \text{ мкм} \leq X90 \leq 100 \text{ мкм}$
E.5	$0,1 \text{ мкм} \leq X90 \leq 150 \text{ мкм}$	$X90 \leq 150 \text{ мкм}$ $1 \text{ мкм} \leq X50 \leq 75 \text{ мкм}$
E.6	$0,1 \text{ мкм} \leq X90 \leq 150 \text{ мкм}$	$X90 \leq 150 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X50 \leq 50 \text{ мкм}$
E.7	$0,1 \text{ мкм} \leq X90 \leq 150 \text{ мкм}$	$X90 \leq 150 \text{ мкм}$ $1 \text{ мкм} \leq X50 \leq 75 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,1 \text{ мкм}$
E.8	$0,1 \text{ мкм} \leq X90 \leq 150 \text{ мкм}$	$X90 \leq 150 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X50 \leq 50 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,5 \text{ мкм}$
E.9	$0,1 \text{ мкм} \leq X90 \leq 150 \text{ мкм}$	$X90 \leq 100 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X50 \leq 50 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,5 \text{ мкм}$
E.10	$5 \text{ мкм} \leq X90 \leq 100 \text{ мкм}$	$X90 \leq 100 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X50 \leq 50 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,5 \text{ мкм}$
E.11	$X90 \leq 150 \text{ мкм}$ $4 \text{ мкм} \leq X50 \leq 75 \text{ мкм}$	$X90 \leq 100 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X50 \leq 50 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,5 \text{ мкм}$
E.12	$X90 \leq 100 \text{ мкм}$ $4 \text{ мкм} \leq X50 \leq 75 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,05 \text{ мкм}$	$X90 \leq 100 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X50 \leq 50 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,5 \text{ мкм}$
E.13	$X90 \leq 100 \text{ мкм}$ $4 \text{ мкм} \leq X50 \leq 50 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,1 \text{ мкм}$	$X90 \leq 100 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X50 \leq 50 \text{ мкм}$ $X10 \geq 0,5 \text{ мкм}$

Значение X90 соответствует величине 90% на диаграмме распределения по объему, полученной с использованием лазерного дифрактометра. Другими словами согласно настоящему изобретению значение X90 обозначает, что в образце присутствует 90% частиц (распределение по объему), диаметр которых меньше указанного значения. Аналогичным образом X50 соответствует

величине 50% (средняя величина) на диаграмме распределения по объему, полученного с помощью лазерного дифрактометра. Другими словами, согласно настоящему изобретению, значение X50 обозначает, что в образце присутствует 50% частиц (распределение по объему), диаметр которых меньше указанного значения. Аналогичным образом значение X10 соответствует величине 10% на диаграмме распределения по объему, полученной с помощью лазерного дифрактометра. Другими словами, согласно настоящему изобретению, значение X10 обозначает, что в образце присутствует 10% частиц (распределение по объему), диаметр которых меньше указанного значения.

Предпочтительно все значения X90, X50, X10 (распределение по объему), описанные в данном контексте, получены методом лазерной дифракции, прежде всего методом малоуглового лазерного светорассеяния, т.е. методом на основе дифракции Фраунгофера. Предпочтительный способ анализа описан в экспериментальной части описания настоящего изобретения. Метод дифракции позволяет определить среднеобъемный размер частиц, который эквивалентен среднемассовому размеру частицы, если плотность не изменяется.

Распределение частиц по размерам, полученное с использованием одного метода, можно сравнить с распределением частиц, полученным другим методом, например, другим стандартным методом, известным в данной области техники.

В другом варианте распределение частиц по размерам в фармацевтической композиции или лекарственной форме можно определить методом электронной микроскопии или сканирующей электронной микроскопии.

Для получения пригодного исходного материала, содержащего активный фармацевтический ингредиент, такой как линаглиптин или глюкопиранозилзамещенное производное бензола, предпочтительно соединение (I.3) и его кристаллическую форму (I.3X), измельчают, например, с помощью струйной или штифтовой мельницы.

В следующем разделе подробно описаны предпочтительные эксципиенты и носители для получения указанных фармацевтических композиций по настоящему изобретению. Эксципиенты предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми соединениями.

Предпочтительно в качестве эксципиентов выбирают материалы, которые являются совместимыми с линаглиптином, т.е. характеризуются отсутствием

признаков или лишь незначительными признаками деградации линаглиптина в составе фармацевтической композиции. Степень деградации определяют по стандартным методикам, например, через 6 месяцев хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В данном контексте термин

5 "незначительная деградация" обозначает химическую деградацию линаглиптина на уровне менее 5%, предпочтительно менее 3%, еще более предпочтительно менее 2% в расчете на массу линаглиптина. Содержание и степень деградации определяют по известным аналитическим методикам, например, методом ЖХВР или УФ-спектроскопии.

10 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает эксципиенты, прежде всего один или более разбавителей.

Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает эксципиенты, прежде всего один или более разбавителей и один или более связующих агентов.

15 Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает эксципиенты, прежде всего один или более разбавителей, один или более связующих агентов и один или более дезинтегрирующих агентов и необязательно дополнительные ингредиенты.

20 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также включает эксципиенты, более предпочтительно включает один или более разбавителей, один или более связующих агентов, один или более дезинтегрирующих агентов и один или более смазывающих веществ и необязательно дополнительные ингредиенты.

25 Некоторые эксципиенты могут выполнять одну или более функций одновременно, например, их можно использовать в качестве разбавителя, связующего агента или связующего агента и дезинтегрирующего агента или разбавителя, связующего агента и дезинтегрирующего агента.

30 Один или более разбавителей, другое определение – наполнителей, добавляют в случае, если количество активного фармацевтического ингредиента(ов) составляет слишком малую величину, недостаточную для обеспечения минимальной массы таблетки (например, 100 мг или более) и достаточной однородности (например, стандартное отклонение < 3%) в соответствии со стандартами, описанными в фармакопеях. Установлено, что

стандартные разбавители, такие как лактоза, сахароза и микрокристаллическая целлюлоза, являются несовместимыми с линаглиптином.

Предпочтительно один или более разбавителей, пригодных для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, выбирают из группы, включающей целлюлозу, прежде всего порошкообразную целлюлозу, двузамещенный фосфат кальция, прежде всего безводный или дигидрат двузамещенного фосфата кальция, эритрит, маннит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и ксилит, включая производные и гидраты вышеупомянутых соединений. Разбавитель, предварительно желатинизированный крахмал, обладает также связующими свойствами. Наряду с перечисленными выше разбавителями наиболее предпочтительными являются маннит и предварительно желатинизированный крахмал.

Если фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает только один разбавитель, то предпочтительными разбавителями являются маннит или предварительно желатинизированный крахмал, наиболее предпочтительно маннит.

Если фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает два или более разбавителей, то в качестве первого разбавителя предпочтительно выбирают маннит, а второй разбавитель выбирают из группы, включающей разбавители, описанные в данном контексте выше, более предпочтительно предварительно желатинизированный крахмал, который обладает также связующими свойствами.

Маннит, описанный в данном контексте, предпочтительно представляет собой маннит с малым размером частиц, пригодный для грануляции, например, препарат PearlitolTM 50С (фирмы Roquette).

Предварительно желатинизированные крахмалы, описанные в данном контексте, выбирают из крахмала любой коммерческой марки, например, препарат Starch 1500TM (фирмы Colorcon).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно не должна содержать вещества из группы, включающей глюкозу, фруктозу, сахарозу, лактозу и мальтодекстрины, предпочтительно лактозу. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не содержит вещество из вышеупомянутой группы,

предпочтительно лактозу, в количестве более 2 мас.% в расчете на общую массу композиции, еще более предпочтительно в количестве более 0,5 мас.% в расчете на общую массу композиции.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает один или более связующих агентов, которые обеспечивают адгезию, например, во время процесса грануляции или прессования таблеток. Связующие агенты увеличивают когезионную прочность присутствующих разбавителей. Стандартные связующие агенты, такие как, например, сахароза и микрокристаллическая целлюлоза, не совместимы с линаглиптином.

Предпочтительно один или более связующих агентов для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению выбирают из группы, включающей коповидон, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон, предварительно желатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (нз-ГПЦ), включая производные и гидраты вышеупомянутых соединений. Более предпочтительным связующим агентом является коповидон и/или предварительно желатинизированный крахмал.

Коповидон, описанный в данном контексте, предпочтительно представляет собой сополимер винилпирролидона и винилацетата, предпочтительно с молекулярной массой от приблизительно 45000 до приблизительно 70000, например, препарат KollidonTM VA 64 (фирмы BASF).

Гидроксипропилметилцеллюлоза (так называемая ГПМЦ или гипромеллоза), описанная в данном контексте, предпочтительно представляет собой гипромеллозу 2910. Гидроксипропилметилцеллюлоза предпочтительно характеризуется вязкостью в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 6 сП, например, препарат MethocelTM E5 Prem LV (фирмы Dow Chemicals).

Гидроксипропилцеллюлоза (так называемая ГПЦ), описанная в данном контексте, предпочтительно характеризуется вязкостью в диапазоне от приблизительно 300 до приблизительно 600 мП. Молекулярная масса гидроксипропилцеллюлозы предпочтительно составляет от приблизительно 60000 до приблизительно 100000, например, приблизительно 80000. Примером гидроксипропилцеллюлозы является препарат KlucelTM EF (фирмы Aqualon).

Поливинилпирролидон (так называемый ПВП, поливидон или повидон), описанный в данном контексте, предпочтительно характеризуется молекулярной массой от приблизительно 28000 до приблизительно 54000.

5 Поливинилпирролидон предпочтительно характеризуется вязкостью в диапазоне от приблизительно 3,5 до приблизительно 8,5 мП*с. Примером поливинилпирролидона является препарат KollidonTM 25 или KollidonTM 30 (фирмы BASF).

10 Содержание введенных гидроксипропильных групп в гидроксипропилцеллюлозе с низкой степенью замещения (так называемая нз-ГПЦ), описанной в данном контексте, предпочтительно находится в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 16 мас. %.

15 Вышеупомянутые связующие агенты, такие как предварительно желатинизированный крахмал и нз-ГПЦ, дополнительно проявляют свойства разбавителя и дезинтегрирующего агента и их можно использовать в качестве второго разбавителя или дезинтегрирующего агента.

20 Один или более дезинтегрирующих агентов способствуют распадаемости фармацевтической композиции и лекарственной формы после введения. Типичным дезинтегрирующим агентом является, например, микрокристаллическая целлюлоза, которая, как было установлено, не совместима с лингалиптином.

25 Предпочтительно один или более пригодных дезинтегрирующих агентов для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению выбирают из группы, включающей кросповидон, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (нз-ГПЦ) и крахмалы, такие как природные крахмалы, предпочтительно кукурузный крахмал, и предварительно желатинизированный крахмал, включая производные и гидраты вышеупомянутых соединений. Более предпочтительными дезинтегрирующими агентами являются кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и кросповидон.

30 Неожиданно было установлено, что предпочтительным является применение по крайней мере двух дезинтегрирующих агентов, предпочтительно, если лекарственная форма, например, таблетка или капсула, включает фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, представляющую

собой линаглиптин в комбинации с глюкопиранозилзамещенным производным бензола формулы (I). Предпочтительными дезинтегрирующими агентами являются кукурузный крахмал и кросповидон.

5 Более предпочтительно использование по крайней мере трех дезинтегрирующих агентов, если лекарственная форма, например, таблетка или капсула, включает фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, представляющую собой линаглиптин в комбинации с глюкопиранозилзамещенным производным бензола формулы (I).

10 Предпочтительными дезинтегрирующими агентами являются кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и кросповидон.

Кросповидон, описанный в данном контексте, предпочтительно обозначает нерастворимый поливидон, т.е. сшитую форму ПВП. Примером кросповидона являются продукты KollidonTM CL или KollidonTM CL-SF (фирмы BASF).

15 Кукурузный крахмал, описанный в данном контексте, предпочтительно обозначает природный крахмал. Примером является кукурузный крахмал марки «экстра белый» (фирмы Roquette).

20 Вышеупомянутые дезинтегрирующие агенты, такие как крахмал и предварительно желатинизированный крахмал, дополнительно проявляют свойства разбавителя и их можно, например, использовать в качестве второго разбавителя.

Один или более смазывающих веществ в фармацевтической композиции снижают трение в процессе получения таблеток, т.е. при прессовании и извлечении из пуансона. Их также добавляют в фармацевтическую композицию, чтобы исключить прилипание материала таблеток к пуансону.

25 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно дополнительно включает один или более смазывающих веществ. Пригодные смазывающие вещества для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению выбирают из группы, включающей тальк (например, фирмы Luzenac), полиэтиленгликоль, предпочтительно
30 полиэтиленгликоль с молекулярной массой в диапазоне от приблизительно 4400 до приблизительно 9000, гидрированное касторовое масло, жирные кислоты и соли жирных кислот, включая соли кальция, магния, натрия или калия, например, бегенат кальция, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия или стеарат

магния (например, продукт HyQual®, фирмы Mallinckrodt или продукт Ligamed®, фирмы Peter Greven). Более предпочтительными смазывающими веществами являются стеарат магния и тальк.

5 Неожиданно было установлено, что предпочтительно использование по крайней мере двух смазывающих веществ, если лекарственная форма, например, таблетка или капсула, включает фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, представляющую собой линаглиптин в комбинации с глюкопиранозилзамещенным производным бензола формулы (I).
10 Предпочтительными смазывающими веществами являются тальк и стеарат магния. Применение комбинации двух или более смазывающих веществ способствует снижению силы выталкивания таблеток из пуансона и снижению интенсивности прилипания конечной смеси при получении таблеток. Например, применение одного или более скользящих веществ способствуют повышению текучести порошкообразной фармацевтической композиции.

15 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать один или более скользящих агентов. Один или более пригодных скользящих агентов для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно выбирают из группы, включающей тальк и коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil™ 200 Pharma
20 (Evonik)).

Предпочтительно размер частиц эксципиентов, прежде всего одного или более разбавителей, таких как маннит, находится в диапазоне от 1 до 500 мкм. Для грануляции предпочтительны частицы с размером от 25 до 160 мкм. Для процесса прямого таблетирования, предпочтительны частицы с размером от 180
25 до 500 мкм. Размер частиц предпочтительно определяют методом ситового анализа. Предпочтительно по крайней мере 80 мас.%, более предпочтительно по крайней мере 90 мас.%, наиболее предпочтительно по крайней мере 95 мас.% частиц находятся в требуемом диапазоне.

30 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, которая в качестве активного фармацевтического ингредиента включает только линаглиптин.

Предпочтительно комбинация по настоящему изобретению включает разбавитель, связующий агент и дезинтегрирующий агент. Предпочтительно

указанная комбинация включает только один разбавитель. Более предпочтительно указанная композиция включает только один разбавитель и только один связующий агент. Еще более предпочтительно указанная композиция включает только один разбавитель, только один связующий агент и только один дезинтегрирующий агент. Композиция может дополнительно включать по крайней мере одно смазывающее вещество. Кроме того указанная композиция может дополнительно включать по крайней мере одно скользящее вещество.

В первом варианте фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно включает следующие ингредиенты, указанные ниже:

- 0,5-20% активного фармацевтического ингредиента,
- 40-88% одного или более, предпочтительно одного разбавителя,
- 0,5-20% одного или более связующих агентов,
- 0,5-20% одного или более дезинтегрирующих агентов,

где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Более предпочтительными являются следующие диапазоны:

- 0,5-10% активного фармацевтического ингредиента,
- 50-75% одного или более, предпочтительно одного разбавителя,
- 1-15% одного или более связующих агентов,
- 1-15% одного или более дезинтегрирующих агентов,

где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

В первом варианте предлагается также фармацевтическая композиция, которая предпочтительно включает:

- 0,5-20% активного фармацевтического ингредиента,
- 40-88% одного или более, предпочтительно одного разбавителя,
- 0,5-20% одного или более связующих агентов,
- 0,5-20% одного или более дезинтегрирующих агентов, и
- 0,1-4% одного или более смазывающих веществ,

где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Более предпочтительными являются следующие диапазоны:

- 0,5-10% активного фармацевтического ингредиента,
- 50-75% одного или более, предпочтительно одного разбавителя,
- 1-15% одного или более связующих агентов,

1-15% одного или более дезинтегрирующих агентов, и
0,5-3% одного или более смазывающих веществ,
где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

В вышеупомянутых фармацевтических композициях предпочтительным
5 разбавителем является маннит. Предпочтительным связующим агентом является
коповидон. Предпочтительным дезинтегрирующим агентом является
кукурузный крахмал. Предпочтительным смазывающим веществом является
стеарат магния. В случае если фармацевтическая композиция включает второй
разбавитель, то предпочтительно используют предварительно
10 желатинизированный крахмал, обладающий также связующими свойствами.

Лекарственная форма, например, таблетка или капсула, полученная из
фармацевтической композиции по первому варианту, содержит в качестве
активного ингредиента линаглиптин, предпочтительно в терапевтически
эффективном количестве. Предпочтительная доза находится в диапазоне от 0,1
15 до 100 мг, более предпочтительно от 0,5 до 20 мг, еще более предпочтительно от
1 до 10 мг. Предпочтительными дозами являются, например, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг,
5 мг и 10 мг.

Во втором варианте осуществления настоящего изобретения предлагается
фармацевтическая композиция, в которой активными фармацевтическими
20 ингредиентами являются линаглиптин и глюкопиранозилзамещенное
производное бензола формулы (I), прежде всего линаглиптин в комбинации с
соединением (I.3), как описано в данном контексте.

Неожиданно было установлено, что глюкопиранозилзамещенное
производное бензола формулы (I), прежде всего соединение (I.3), содержащее
25 глюкопиранозильную группу со свободными гидроксильными группами,
является совместимым с линаглиптином, т.е. применение линаглиптина в
комбинации с глюкопиранозилзамещенным производным бензола не приводит к
деградации или наблюдаются лишь незначительная степень деградации.

Во втором варианте фармацевтическая композиция предпочтительно
30 включает линаглиптин и соединение (I.3) в качестве двух активных
фармацевтических ингредиентов. Предпочтительно фармацевтическая
композиция или лекарственная форма включает линаглиптин и соединение (I.3),
при этом по крайней мере 50 мас.% соединения (I.3) присутствует в

фармацевтической композиции в кристаллической форме (I.3X), как описано в данном контексте. Более предпочтительно в указанной композиции или стандартной лекарственной форме по крайней мере 80 мас.%, еще более предпочтительно по крайней мере 90 мас.% соединения (I.3) присутствует в виде кристаллической формы (I.3X), описанной в данном контексте.

Предпочтительно фармацевтическая композиция или лекарственная форма включает линаглиптин в одной или более кристаллических форм, прежде всего в полиморфных формах А и В, как описано в заявке WO 2007/128721, которая включена в полном объеме в описание настоящего изобретения.

Во втором варианте фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно включает один или более разбавителей, один или более связующих агентов и один или более дезинтегрирующих агентов. Еще более предпочтительно фармацевтическая композиция по второму варианту включает один или более разбавителей, один или более связующих агентов, один или более дезинтегрирующих агентов и одно или более смазывающих веществ. Предпочтительно указанная композиция включает один или два разбавителя. Еще более предпочтительно указанная композиция содержит один или два разбавителя и один связующий агент. Еще более предпочтительно указанная композиция включает один или два разбавителя, один связующий агент и один дезинтегрирующий агент. Еще более предпочтительно указанная композиция включает один или два разбавителя, один связующий агент и по крайней мере два дезинтегрирующих агента. Еще более предпочтительно указанная композиция включает один или два разбавителя, один или два связующих агента и по крайней мере два дезинтегрирующих агента. Еще более предпочтительно указанная композиция включает один или два разбавителя, один или два связующих агента, по крайней мере два дезинтегрирующих агента и одно смазывающее вещество. Еще более предпочтительно указанная композиция включает один или два разбавителя, один или два связующих агента, по крайней мере два дезинтегрирующих агента и одно или два смазывающих вещества. Еще более предпочтительно указанная композиция включает один или два разбавителя, один или два связующих агента, по крайней мере два дезинтегрирующих агента и два смазывающих вещества. Еще более предпочтительно указанная композиция включает один или два разбавителя,

один или два связующих агента, три дезинтегрирующих агента и два смазывающих вещества. Кроме того, композиция может дополнительно включать по крайней мере одно скользящее вещество. Предпочтительные разбавители, связующие агенты, дезинтегрирующие агенты, смазывающие вещества и скользящие вещества описаны в данном контексте.

Во втором варианте фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно включает:

0,5-25% активного фармацевтического ингредиента(ов),
40-88% одного или более разбавителей,
0,5-20% одного или более связующих агентов,
0,5-20% одного или более дезинтегрирующих агентов,
где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Более предпочтительными являются следующие диапазоны:

1-20% активного фармацевтического ингредиента(ов),
50-75% одного или более разбавителей,
1-15% одного или более связующих агентов,
1-15% одного или более дезинтегрирующих агентов,
где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Кроме того фармацевтическая композиция может включать одно или более смазывающих веществ, причем содержание смазывающих веществ находится в диапазоне 0,1-15 мас.% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Во втором варианте фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно включает

0,5-25% активного фармацевтического ингредиента(ов),
40-88% одного или более разбавителей,
0,5-20% одного или более связующих агентов,
0,5-20% одного или более дезинтегрирующих агентов,
0,1-15% одного или более смазывающих веществ,
где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Для получения вышеуказанных фармацевтических композиций предпочтительным разбавителем является маннит, предпочтительным связующим агентом является коповидон и предпочтительный

дезинтегрирующий агент выбирают из группы, включающей кукурузный крахмал и кросповидон. Предпочтительные смазывающие вещества выбирают из группы, включающей стеарат магния и тальк. Если в состав фармацевтической композиции входит второй разбавитель, предпочтительным является

5 предварительно желатинизированный крахмал. Предварительно желатинизированный крахмал можно дополнительно использовать в качестве связующего агента и дезинтегрирующего агента.

Во втором варианте фармацевтические композиции предпочтительно содержат следующие эксципиенты:

10 1-20% активных фармацевтических ингредиентов,
50-75% маннита,
2-4% коповидона,
8-12% кукурузного крахмала,
где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

15 Другие предпочтительные фармацевтические композиции по второму варианту содержат следующие эксципиенты:

1-20% активных фармацевтических ингредиентов,
50-75% маннита,
0-15% предварительно желатинизированного крахмала,
20 2-4% коповидона,
8-12% кукурузного крахмала,
0-2% кросповидона,
где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Предпочтительно вышеуказанные фармацевтические композиции

25 дополнительно включают смазывающее вещество. В качестве смазывающего вещества предпочтительно используют стеарат магния, причем содержание смазывающих веществ находится в диапазоне 0,5-2 мас.% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Предпочтительно вышеупомянутые фармацевтические композиции

30 дополнительно включают по крайней мере два смазывающих вещества. В качестве первого смазывающего вещества предпочтительно используют стеарат магния в количестве 0,5-2 мас.% в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В качестве второго смазывающего вещества предпочтительно

используют тальк в количестве 0,5-10 мас.% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Следовательно, предпочтительно фармацевтические композиции согласно второму варианту изобретения включают следующие эксципиенты:

- 5 1-20% активных фармацевтических ингредиентов,
 50-75% маннита,
 0-15% предварительно желатинизированного крахмала,
 2-4% коповидона,
 8-12% кукурузного крахмала,
10 0-2% кросповидона,
 0,5-2% стеарата магния,
 где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Во втором варианте фармацевтические композиции предпочтительно включают следующие эксципиенты:

- 15 1-20% активных фармацевтических ингредиентов,
 50-75% маннита,
 0-15% предварительно желатинизированного крахмала,
 2-4% коповидона,
 8-12% кукурузного крахмала,
20 0-2% кросповидона,
 0,5-2% стеарата магния,
 0,5-10% талька,
 где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

- 25 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать одно или более веществ, маскирующих вкус лекарственного средства, например, подсластители или ароматизаторы, и пигменты.

- 30 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать одно или более покрытий. Предпочтительно используют функционально неактивные покрытия.

Указанные фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой твердые фармацевтические композиции, прежде всего предназначенные для перорального введения. Лекарственная

форма, включающая фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, предпочтительно представляет собой твердую лекарственную форму, предпочтительно предназначенную для перорального введения.

5 Типичные лекарственные формы включают капсулы, таблетки, например, таблетки с пленочным покрытием, или гранулят.

Лекарственная форма по первому варианту осуществления изобретения, например, в виде капсул или таблеток, включает только один активный фармацевтический ингредиент, который представляет собой линаглиптин.

10 Лекарственная форма по второму варианту изобретения, например, в виде капсул или таблеток, включает два активных фармацевтических ингредиента, которые представляют собой линаглиптин и глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), как описано в данном контексте, предпочтительно линаглиптин и соединение (I.3). Таблетка может представлять собой однослойную таблетку, в которой оба активных фармацевтических
15 ингредиента присутствуют в одном слое. В другом варианте таблетка может представлять собой двухслойную таблетку, в которой один активный фармацевтический ингредиент присутствует в первом слое и другой активный фармацевтический ингредиент присутствует во втором слое. В еще одном варианте композиция может представлять собой таблетку с пленочным
20 покрытием, в которой один активный фармацевтический ингредиент присутствует в ядре таблетки и другой активный фармацевтический ингредиент присутствует в слое пленочного покрытия. В другом варианте таблетка может представлять собой трехслойную таблетку, в которой два слоя, каждый из которых включает только один активный фармацевтический ингредиент,
25 разделены третьим слоем, который не содержит активный фармацевтический ингредиент. В еще одном варианте таблетка может представлять собой таблетку с прессованным покрытием, т.е. таблетку, в которой один активный фармацевтический ингредиент содержится в таблетках малого размера, например, с диаметром 2-6 мм, а другой активный фармацевтический
30 ингредиент содержится во второй смеси для грануляции или смеси, которые прессуют вместе с таблеткой малого размера, при этом получают одну большую таблетку с прессованным покрытием. Все вышеупомянутые типы таблеток могут не содержать покрытия или могут содержать одно или более покрытий,

предпочтительно пленочные покрытия. Предпочтительно используют функционально неактивные покрытия.

5 Следует понимать, что количество фармацевтической композиции по настоящему изобретению, вводимое пациенту для лечения или профилактики по настоящему изобретению, может изменяться в зависимости от способа введения, природы и тяжести состояния, подлежащего лечению, от возраста, массы тела и состояния пациента, сопутствующего курса лечения и, в основном, от мнения лечащего врача.

10 Предпочтительно количество активного ингредиента, которое включают в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, является достаточным, если после ее введения при лечении пациента достигается улучшение гликемического контроля.

15 Ниже описаны предпочтительные диапазоны количеств линаглиптина и глюкопиранозилзамещенного производного бензола, которые используют в лекарственных формах по настоящему изобретению. Такие диапазоны обозначают количества, которые вводят один раз в сутки взрослому пациенту, прежде всего человеку, масса тела которого составляет, например, приблизительно 70 кг, и которые соответственно можно разделять на дозы для введения 2, 3, 4 или более раз в сутки с учетом другого способа введения и 20 возраста пациента. Диапазоны доз и количества рассчитывают в расчете на активный ингредиент.

Предпочтительно лекарственная форма по второму варианту изобретения включает терапевтически эффективное количество линаглиптина и 25 терапевтически эффективное количество глюкопиранозилзамещенного производного бензола (прежде всего соединения (I.3)). Предпочтительно количество линаглиптина находится в диапазоне от 0,1 до 30 мг, предпочтительно от 0,5 до 20 мг, еще более предпочтительно от 1 до 10 мг, наиболее предпочтительно от 2 до 5 мг. Предпочтительно дозы линаглиптина составляют, например, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Предпочтительно 30 количество глюкопиранозилзамещенного производного бензола (прежде всего соединения (I.3)) находится в диапазоне от 0,5 до 100 мг, предпочтительно от 0,5 до 50 мг, еще более предпочтительно от 1 до 25 мг, еще более предпочтительно от 5 до 25 мг, наиболее предпочтительно от 10 до 25 мг. Предпочтительно дозы

глиукопиранозилзамещенного производного бензола составляют, например, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг и 50 мг.

Лекарственная форма по второму варианту включает, например, комбинацию доз, выбранных из вариантов, представленных в таблице ниже.

Вариант	Количество линаглиптина	Количество глиукопиранозилзамещенного производного бензола, прежде всего соединения (1.3)
E2.1	от 2 мг до 5 мг	от 1 мг to 25 мг
E2.2	от 2 мг до 5 мг	от 5 мг до 25 мг
E2.3	от 2 мг до 5 мг	от 10 мг до 25 мг
E2.4	5 мг	от 5 мг до 25 мг
E2.5	от 2 мг до 5 мг	5 мг
E2.6	от 2 мг до 5 мг	7,5 мг
E2.7	от 2 мг до 5 мг	10 мг
E2.8	от 2 мг до 5 мг	12,5 мг
E2.9	от 2 мг до 5 мг	15 мг
E2.10	от 2 мг до 5 мг	20 мг
E2.11	от 2 мг до 5 мг	25 мг
E2.12	5 мг	2,5 мг
E2.13	5 мг	5 мг
E2.14	5 мг	7,5 мг
E2.15	5 мг	10 мг
E2.16	5 мг	12,5 мг
E2.17	5 мг	15 мг
E2.18	5 мг	20 мг
E2.19	5 мг	25 мг
E2.20	5 мг	30 мг
E2.21	5 мг	50 мг

5

На таблетку по настоящему изобретению можно наносить пленочное покрытие. Типичное пленочное покрытие составляет 2-5 мас.% в расчете на общую массу фармацевтической композиции и предпочтительно включает пленкообразующий агент, пластификатор, скользящее вещество и необязательно один или более пигментов. Типичный состав пленкообразующей композиции

10

может включать ГПМЦ, ПЭГ, тальк, диоксид титана и необязательно оксид железа, в том числе оксид железа красный и/или желтый. Другой типичный состав пленкообразующей композиции может включать ГПМЦ, ПЭГ, тальк, диоксид титана, маннит и необязательно оксид железа, в том числе оксид железа красный и/или желтый.

Лекарственная форма по изобретению характеризуется следующим профилем растворения: по крайней мере 75 мас.%, предпочтительно по крайней мере 90 мас.% каждого одного или двух фармацевтически активных ингредиентов растворяется через 45 мин. В предпочтительном варианте по крайней мере 75 мас.%, предпочтительно по крайней мере 90 мас.% каждого одного или двух фармацевтически активных ингредиентов растворяется через 30 мин. В другом предпочтительном варианте по крайней мере 75 мас.%, предпочтительно по крайней мере 90 мас.% каждого одного или двух фармацевтически активных ингредиентов растворяется через 15 мин. Профиль растворения определяли стандартным способом, например, описанным в сборниках стандартов различных фармакопей, например, в Фармакопее США (USP31-NF26 S2, глава 711 (растворимость)). Предпочтительный метод испытаний описан в экспериментальной части.

Лекарственная форма по настоящему изобретению распадается в течение 40 мин, предпочтительно в течение 30 мин, более предпочтительно в течение 20 мин, наиболее предпочтительно в течение 15 мин. Распадаемость определяли стандартным способом, например, описанным в сборниках стандартов различных фармакопей, например, в фармакопее США (USP31-NF26 S2, глава 701 (распадаемость)). Предпочтительный способ определения распадаемости параметров описаны в экспериментальной части настоящего описания.

Лекарственная форма по настоящему изобретению характеризуется высокой степенью однородности состава, предпочтительно в диапазоне от 85 мас.% до 115 мас.%, более предпочтительно от 90 мас.% до 110 мас.%, еще более предпочтительно от 95 мас.% до 105 мас.% в расчете на массу каждого одного или обоих активных фармацевтических ингредиентов. Однородность состава определяли стандартным способом, например, с использованием 30 произвольно выбранных лекарственных форм, как описано в фармакопее США USP31-NF26 S2, глава 905 (однородность лекарственных форм).

Лекарственную форму, такую как таблетка, капсула или таблетка с пленочным покрытием можно получать стандартными способами, известными специалисту в данной области техники.

5 Предпочтительные способы получения таблетки включают прессование порошкообразной фармацевтической композиции, т.е. прямое прессование указанной композиции или прессование фармацевтической композиции в форме гранул и при необходимости в смеси с дополнительными эксципиентами.

Гранулы фармацевтической композиции по настоящему изобретению можно получать способами, известными специалисту в данной области техники.

10 Предпочтительные способы грануляции одного или более активных ингредиентов в смеси с различными эксципиентами включают влажную грануляцию, например, влажную грануляцию с высоким сдвигом и влажную грануляцию в псевдооживленном слое, сухую грануляцию (так называемое ротационное уплотнение).

15 При предпочтительной влажной грануляции в качестве жидкости для грануляции можно использовать растворитель в отдельности или смесь растворителей или смесь одного или более связующих агентов в одном растворителе или в смеси растворителей. Пригодные связующие агенты описаны выше. Пример связующих агентов включает коповидон. Пригодными
20 растворителями являются, например, очищенная вода, этанол, метанол, изопропанол, ацетон, предпочтительно очищенная вода, включая их смеси. Растворитель представляет собой летучее соединение, которое отсутствует в конечном продукте. Один или более активных ингредиентов и другие эксципиенты, прежде всего один или более разбавителей, а также необязательно
25 один или более дезинтегрирующих агентов и необязательно один или более связующих агентов, обычно за исключением смазывающего вещества, предварительно смешивают друг с другом и гранулируют при добавлении жидкости для грануляции, например, в грануляторе с высоким сдвигом. После
30 стадии влажной грануляции обычно следует одна или более стадий сушки и просеивания. Необязательно в процесс дополнительно включают стадию влажного просеивания с последующей сушкой и стадию сухого просеивания гранул. При этом, например, для сушки продукта можно использовать сушилку с псевдооживленным слоем.

Способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой процесс грануляции, где первый и второй активные фармацевтические ингредиенты гранулируют в смеси с одним или более разбавителей, одним или более связующих агентов и одним или более дезинтегрирующих агентов.

Способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно включает по крайней мере две стадии грануляции. На первой стадии грануляции первый активный фармацевтический ингредиент гранулируют в смеси с одним или более разбавителей, одним или более связующих агентов и одним или более дезинтегрирующих агентов, а на второй стадии грануляции второй активный фармацевтический ингредиент гранулируют в смеси с одним или более разбавителей, одним или более связующих агентов и одним или более дезинтегрирующих агентов.

Предпочтительно гранулят, полученный в результате одного или более указанных выше процессов грануляции, необязательно смешивают с одним или более дополнительных дезинтегрирующих агентов и с одним или более смазывающих веществ.

Высушенные гранулы просеивают через пригодное сито. После этого к гранулам добавляют другие эксципиенты, прежде всего один или более дезинтегрирующих агентов, скользящее вещество и необязательно смазывающее вещество, тальк, за исключением смазывающего вещества, прежде всего стеарата магния, и полученную смесь перемешивают в пригодном смесителе, например, в гравитационном смесителе, затем добавляют одно или более смазывающих веществ, например, стеарат магния, и конечную смесь перемешивают в смесителе.

Типичный способ влажной грануляции для получения гранул, включающих фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, включает следующие стадии:

а) необязательно растворение одного или более связующих агентов в растворителе или смеси растворителей, таком как очищенная вода, при комнатной температуре, при этом получают жидкость для грануляции,

б) смешивание одного или более активных фармацевтических ингредиентов, одного или более разбавителей, необязательно одного или более

связующих агентов и необязательно одного или более дезинтегрирующих агентов в пригодном смесителе, при этом получают предварительную смесь,

5 в) увлажнение предварительной смеси жидкостью для грануляции и затем грануляция увлажненной предварительной смеси, например, в смесителе с высоким сдвигом,

г) необязательно просеивание гранулированной предварительной смеси через сито с размером ячеек по крайней мере 1,0 мм и предпочтительно 3 мм,

10 д) высушивание гранулята при температуре воздуха во входном отверстии приблизительно 40-75°C и предпочтительно 55-65°C, например, в сушилке с псевдооживленным слоем, при этом потери при сушке составляют 1-5%,

е) просеивание высушенного гранулята например, через сито с размером ячеек 0,6 мм-1,6 мм, предпочтительно 1,0 мм, и

15 ж) предпочтительно добавление предварительно просеянного смазывающего вещества(тв) в полученный гранулят, перемешивание смеси в смесителе с кубическим барабаном, при этом получают конечную смесь.

20 В другом варианте порцию эксципиентов, например, порцию одного или более дезинтегрирующих агентов, например, кукурузного крахмала, или дополнительного дезинтегрирующего агента, например, кросповидона, и/или одного или более разбавителей, например, предварительно желатинизированный крахмал, можно добавлять после стадии грануляции в конечную смесь, полученной на стадии ж).

25 Другой вариант способа грануляции включает стадии а) – д), которые проводят в одном грануляторе с высоким сдвигом с последующим высушиванием в одном грануляторе. Следовательно, в одном объекте настоящего изобретения предлагаются гранулы, включающие фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

Типичный способ сухой грануляции для получения гранул фармацевтической композиции по настоящему изобретению включает следующие стадии:

- 30 (1) смешивание одного или двух активных фармацевтических ингредиентов со всем количеством или порцией эксципиентов в смесителе,
(2) уплотнение смеси, полученной на стадии (1), в пригодном ротационном прессе,

(3) измельчение лент, полученных на стадии (2), при этом получают мелкие гранулы при пригодном измельчении или просеивании,

(4) необязательно смешивание гранул, полученных на стадии (3), с остальными эксципиентами в смесителе, при этом получают конечную смесь,

5 (5) таблетирование гранул, полученных на стадии (3), или конечной смеси, полученной на стадии (4), при ее прессовании в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают ядра таблеток,

(6) необязательно нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (5), с использованием функционально неактивного
10 покрытия.

Согласно первому варианту осуществления изобретения гранулы включают только один активный фармацевтический ингредиент (лекарственное средство), которым является линаглиптин.

Согласно второму варианту осуществления изобретения гранулы включают
15 два активных фармацевтических ингредиента, которыми являются линаглиптин и глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) как описано в данном контексте, предпочтительно линаглиптин и соединение (I.3).

Предпочтительный размер гранул по изобретению находится в диапазоне от 25 мкм до 800 мкм, например, от 40 мкм до 500 мкм. Размер гранул
20 предпочтительно можно определять методом ситового анализа, например, используя ультразвуковое сито. Предпочтительно содержание гранул, размер которых соответствует указанному диапазону, составляет по крайней мере 80 мас.%, предпочтительно по крайней мере 90 мас.% или наиболее предпочтительно по крайней мере 95 мас.%.

25 Гранулы или конечную смесь, например, полученные на стадиях е) и ж), затем упаковывают в капсулы.

Для получения капсул согласно второму варианту осуществления изобретения можно использовать гранулы по второму варианту изобретения, т.е. гранулы, включающие два активных фармацевтических ингредиента. Кроме
30 того, можно использовать гранулы по первому варианту изобретения, т.е. гранулы, включающие линаглиптин в качестве активного фармацевтического ингредиента, и гранулы, включающие глюкопиранозилзамещенное производное

бензола формулы (I), предпочтительно соединение (I.3), как описано в данном контексте.

Для получения таблеток или ядер таблеток, гранулы или конечную смесь, например, полученную на стадии (ж), затем прессуют в таблетки с заданными параметрами, такими как масса ядер таблеток, размер и прочность на раздавливание, в пригодном прессе для таблетирования. Конечная смесь включает гранулы по настоящему изобретению и одно или более смазывающих веществ и необязательно один или более дезинтегрирующих агентов и необязательно одно или более скользящих веществ. Примером дезинтегрирующего агента является кросповидон.

Для получения однослойных таблеток по второму варианту используют гранулы по второму варианту изобретения, т.е. гранулы, содержащие два активных фармацевтических ингредиента. В другом варианте можно использовать гранулы по первому варианту изобретения, т.е. гранулы, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента линаглиптин, и гранулы, содержащие глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), прежде всего соединение (I.3), как описано в данном контексте.

Для получения двухслойных таблеток по второму варианту используют гранулы по первому варианту изобретения, т.е. гранулы, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента линаглиптин, включают в первый слой, а во второй слой включают гранулы, содержащие глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I), прежде всего соединение (I.3), как описано в данном контексте.

Таблетка, например, однослойная таблетка по второму варианту осуществления изобретения, предпочтительно включает 0,5-25% активного фармацевтического ингредиента(ов), 40-88% одного или более разбавителей, 0,5-20% одного или более связующих агентов, 0,5-20% одного или более дезинтегрирующих агентов, 0,1-15% одного или более смазывающих веществ, где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции. Следующие диапазоны являются еще более предпочтительными: 0,5-20% активного фармацевтического ингредиента(ов),

50-75% одного или более разбавителей,
1-15% одного или более связующих агентов,
1-15% одного или более дезинтегрирующих агентов,
0,5-10% одного или более смазывающих веществ,

5 где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Предпочтительными являются следующие эксципиенты и диапазоны:

0,5-20% активных фармацевтических ингредиентов,
50-75% маннита (например, Pearlitol 50С, фирмы Roquette)
0-15% предварительно желатинизированного крахмала (например,

10 кукурузный крахмал 1500 INT (фирмы Colorcon)),

2-4% коповидона (например, Polyvidone VA 64 INT (фирмы BASF)),

8-12% кукурузного крахмала (например, кукурузный крахмал
невысушенный (фирмы Roquette)),

0,5-2% стеарата магния (например, HyQual, (фирмы Mallinckrodt)),

15 где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Можно также использовать дополнительный дезинтегрирующий агент,
например, кросповидон, в количестве от 0 до 2% в расчете на общую массу
фармацевтической композиции, прежде всего в случае, когда необходимо
увеличить массу таблетки, например, в случае однослойных таблеток, для
20 получения которых используют гранулы двух типов (один тип гранул для
каждого активного ингредиента) или в случае двухслойных таблеток, описанных
выше.

Более предпочтительными являются следующие эксципиенты и диапазоны:

0,5-20% активных фармацевтических ингредиентов,

25 50-75% маннита (например, Pearlitol 50С, фирмы Roquette)

0-15% предварительно желатинизированного крахмала (например,
кукурузный крахмал 1500 INT (фирмы Colorcon)),

2-4% коповидона (например, Polyvidone VA 64 INT (фирмы BASF)),

8-12% кукурузного крахмала (например, невысушенный кукурузный
30 крахмал (фирмы Roquette)),

0-2% кросповидона (KollidonTM CL-SF, (фирмы BASF))

0,5-2% стеарата магния (например, HyQual, (фирмы Mallinckrodt)),

0-10% талька (тальк (фирмы Luzenac)),

где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

Необходимое содержание смазывающего вещества в таблетке можно снизить с использованием внешней смазывающей системы.

5 Для получения таблеток с пленочным покрытием получают суспензию пленочного покрытия и на полученные прессованные ядра таблеток наносят покрытие с использованием суспензии пленочного, при этом масса ядер увеличивается приблизительно на 2-5%, предпочтительно приблизительно на 3%. Растворитель для пленочного покрытия представляет собой летучее соединение, которое отсутствует в конечном продукте. В другом варианте 10 пленочное покрытие может содержать один из двух активных фармацевтических ингредиентов.

В другом варианте таблетки по изобретению можно получать прямым прессованием, пригодный способ прямого прессования включает следующие стадии:

- 15 (1) предварительное смешивание одного или двух активных ингредиентов и основной порции эксципиентов в смесителе, при этом получают предварительную смесь,
- (2) необязательно просеивание сухой предварительной смеси через сито для отделения слипшихся частиц и повышения однородности смеси,
- 20 (3) перемешивание предварительной смеси, полученной на стадии (1) или (2), в смесителе, необязательно при добавлении остальных эксципиентов в указанную смесь и перемешивании полученной смеси,
- (4) таблетирование конечной смеси, полученной на стадии (3), при ее прессовании в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают 25 ядра таблеток,
- (5) необязательно нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (4), с использованием функционально неактивного покрытия.

30 Указанные фармацевтические композиции и лекарственные формы, прежде всего таблетки или капсулы по настоящему изобретению, можно упаковывать в типичные упаковочные материалы, такие как блистеры ПВХ, блистеры ПВХ, блистеры ПВХ/ПВДХ или влагонепроницаемый упаковочный материал, такой как блистерная упаковка из алюминиевой фольги, блистеры alu/alu, прозрачные

или непрозрачные полимерные блистеры с карманом, полипропиленовые тубы, стеклянные флаконы, полипропиленовые флаконы и флаконы ПЭВД, необязательно с защитой от детей (например, с крышкой типа «нажать и повернуть») и укупоркой от незаконного вскрытия. Упаковка может включать осушитель, такой как молекулярные сита или силикагель для повышения химической стабильности активного фармацевтического ингредиента(ов). Непрозрачную упаковку, такую как цветные блистеры, тубы, флаконы из коричневого стекла и т.п., можно использовать для увеличения срока годности активного фармацевтического ингредиента(ов) за счет исключения фотодеградаци. Изделие для распространения может включать фармацевтическую композицию или лекарственную форму, упакованную в упаковочный материал, описанный выше, и содержать этикетку или листок-вкладыш, которые обычно содержатся в коммерческих упаковках терапевтических продуктов, на которых указана информация о показаниях к применению, дозировках, способах введения, противопоказаниях к применению лекарственного средства или других предупреждениях. В одном варианте этикетка или листок-вкладыш содержит информацию о том, что фармацевтическая композиция предназначена для лечения любых состояний, описанных в настоящем изобретении.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению оказывают благоприятный эффект при лечении и профилактике заболеваний и состояний, описанных в данном контексте, по сравнению с лечением в режиме монотерапии антидиабетическими средствами. Эффективность лечения зависит от ряда факторов, например, таких как эффективность действия и содержание активных ингредиентов в лекарственной форме, частота введения, фармакодинамические и фармакокинетические свойства, сниженное отрицательное действие, простота введения, повышенное согласие пациентов с курсом лечения и т.п.

Было установлено, что применение фармацевтической композиции и лекарственной формы по настоящему изобретению может обеспечить значительное улучшение гликемического контроля прежде всего у пациентов, как описано в данном контексте, по сравнению с лечением в режиме монотерапии ингибитором SGLT2 или ингибитором ДПП-4 или с лечением в

режиме монотерапии метформином. Улучшение гликемического контроля определяли по значительному снижению уровня глюкозы в крови и снижению уровня HbA1c. Обычно улучшение гликемического контроля не обеспечивается при лечении пациентов в режиме монотерапии, прежде всего пациентов, как описано в данном контексте, при введении лекарственного средства в самой высокой дозе. Кроме того продолжительное лечение наиболее высокими дозами может привести к нежелательным побочным эффектам.

Следовательно, улучшение гликемического контроля у всех пациентов, которые в этом нуждаются, не обеспечивается при лечении в режиме монотерапии ингибитором SGLT2 или ингибитором ДПП-4 каждым в отдельности или другим антидиабетическим лекарственным средством, таким как метформин. У таких пациентов может продолжаться прогрессирование сахарного диабета и осложнений, связанных с сахарным диабетом, таких как макросоудистые осложнения. Фармацевтическая композиция и лекарственная форма, а также способы по настоящему изобретению позволяют снизить уровень HbA1c до требуемого диапазона, например, < 7% и предпочтительно < 6,5% у большинства пациентов и в более длительный период медикаментозного лечения по сравнению с соответствующим антидиабетическим лечением в режиме монотерапии.

Фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению характеризуются достаточно высокой переносимостью и повышают согласие пациентов с курсом лечения.

Эффективность лечения ингибитором ДПП-4 в режиме монотерапии зависит от секреторной способности инсулина или чувствительности к инсулину у пациента. С другой стороны, эффективность лечения ингибитором SGLT2 не зависит от секреторной способности инсулина или чувствительности к инсулину у пациента. Следовательно, фармацевтическая композиция или лекарственная форма по настоящему изобретению может оказать благоприятный эффект при лечении любого пациента независимо от преобладающего уровня инсулина или резистентности к инсулину и/или гиперинсулинемии.

Кроме того фармацевтическая композиция или лекарственная форма по настоящему изобретению при одновременном или поочередном введении с ингибитором SGLT2 может оказать благоприятный эффект при лечении

пациентов независимо от преобладающего уровня инсулина или резистентности к инсулину и/или гиперинсулинемии.

5 Линаглиптин по настоящему изобретению приводит – за счет повышения уровня активного ГПП-1 – к снижению секреции глюкагона у пациента, что соответственно приводит к снижению продуцирования глюкозы в печени. Более того, повышение уровня активного ГПП-1 при введении линаглиптина оказывает благоприятный эффект на регенерацию и восстановление бета-клеток. Все указанные признаки свидетельствуют об эффективности фармацевтической композиции и лекарственной формы по настоящему изобретению.

10 Термин “пациенты, которые нуждаются в лечении или профилактике”, использованный в данном контексте, прежде всего обозначает лечение или профилактику человека, но фармацевтическую композицию можно также использовать соответствующим образом в ветеринарии для лечения млекопитающих. Термин “взрослые пациенты”, использованный в данном

15 контексте, предпочтительно обозначает человека в возрасте 18 лет или старше. Кроме того, согласно настоящему изобретению термин “пациент” обозначает подростков, т.е. человека в возрасте от 10 лет до 17 лет, предпочтительно в

20 возрасте от 13 лет до 17 лет. Предполагается, что введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению подросткам может характеризоваться достаточно высокой эффективностью в отношении снижения уровня HbA1c, а также высокой эффективностью в отношении снижения уровня глюкозы в

 плазме крови натощак. Кроме того предполагается, что можно ожидать эффективное снижение массы тела у подростков, прежде всего пациентов, страдающих от избыточной массы тела и/или ожирения.

25 Как описано в данном контексте, при введении фармацевтической композиции и лекарственной формы по настоящему изобретению и прежде всего с учетом высокой ингибирующей активности в отношении SGLT2 указанных

 выше глюкопиранозилзамещенных производных бензола, избыточное количество глюкозы в крови выводится с мочой пациента и, таким образом,

30 масса тела не увеличивается или даже может снижаться. Таким образом, лечение и профилактику по настоящему изобретению можно эффективно использовать, прежде всего, для пациентов, которые нуждаются в таком лечении или профилактике, и у которых установлены один или более диагнозов, выбранных

из группы, включающей избыточную массу тела и ожирение, прежде всего ожирение класса I, ожирение класса II, ожирение класса III, висцеральное ожирение и центральное ожирение. Кроме того лечение и профилактику по настоящему изобретению можно использовать предпочтительно для пациентов, которым противопоказано увеличение массы тела.

5 Фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению характеризуются достаточно высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, прежде всего, за счет уменьшения уровня глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c). При введении фармацевтической 10 композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению можно снизить уровень HbA1c предпочтительно на 1,0% или более, более предпочтительно на 2,0% или более и, прежде всего, в диапазоне от 1,0% до 3%.

Кроме того, способ и/или применение по настоящему изобретению можно 15 прежде всего использовать для пациентов, у которых наблюдаются одно, два или более следующих состояний:

(а) концентрация глюкозы в крови или в сыворотке натощак составляет более 100 мг/дл, прежде всего более 125 мг/дл,

(б) уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет 140 мг/дл или 20 более,

(в) уровень HbA1c составит 6,5% или более, предпочтительно 7,0% или более, прежде всего 7,5% или более, еще более предпочтительно 8,0% или более.

В настоящем изобретении также предлагается применение фармацевтической композиции или лекарственной формы для улучшения 25 гликемического контроля у пациентов с диабетом типа 2 или первыми симптомами предиабета. Таким образом, в объем изобретения включена также профилактика диабета. Следовательно, если фармацевтическая композиция или лекарственная форма по настоящему изобретению применяется для улучшения гликемического контроля, как только наблюдается один из вышеупомянутых 30 симптомов предиабета, то развитие явного сахарного диабета типа 2 можно замедлить или предотвратить.

Кроме того фармацевтическую композицию и лекарственную форму по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения

пациентов с зависимостью от инсулина, т.е. пациентов, которые прошли курс лечения или, в ином случае, которых следует лечить или которые нуждаются в лечении инсулином или производным инсулина или заменителем инсулина или композицией, содержащей инсулин или его производное или его заменитель.

5 Указанные пациенты включают пациентов, страдающих от диабета типа 2 и диабета типа 1.

10 В связи с этим в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ улучшения гликемического контроля и/или уменьшения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациентов, нуждающихся в таком лечении, у которых установлен диагноз НТГ, НГН, с резистентностью к инсулину, метаболическим синдромом и/или с диагнозом сахарного диабета типа 2 или типа 1, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят фармацевтическую композицию или лекарственную форму, описанные в данном контексте.

15 В другом предпочтительном варианте предлагается способ улучшения гликемического контроля у пациентов, прежде всего страдающих от сахарного диабета типа 2, в качестве дополнительного лечения наряду с диетой и комплексом физических упражнений.

20 Было установлено, что применение фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению может обеспечить улучшение гликемического контроля даже у пациентов, у которых наблюдается недостаточный гликемический контроль, прежде всего несмотря на лечение противодиабетическим лекарственным средством, например, несмотря на применение максимальной рекомендуемой или максимально переносимой дозы в режиме пероральной монотерапии метформином, ингибитором SGLT2 или ингибитором ДПП-4. Максимальная рекомендуемая доза метформина составляет, например, 2000 мг в сутки или 850 мг три раза в сутки или любой ее эквивалент. Максимальная рекомендуемая доза ингибитора SGLT2 по 25 настоящему изобретению, предпочтительно соединения (I.3), составляет, например, 100 мг, предпочтительно 50 мг или 25 мг один раз в сутки или любой ее эквивалент. Максимальная рекомендуемая доза линаглиптина составляет, 30 например, 10 мг, предпочтительно 5 мг раз в сутки или любой ее эквивалент.

Кроме того способ и/или применение по настоящему изобретению можно прежде всего использовать для лечения пациентов, у которых наблюдаются одно, два или более следующих состояний:

- 5 (а) недостаточный гликемический контроль при лечении только диетой и комплексом физических упражнений,
- (б) недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме пероральной монотерапии метформином, прежде всего несмотря на лечение в режиме пероральной монотерапии с применением максимально рекомендованной или переносимой дозы метформина,
- 10 (в) недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме пероральной монотерапии другим противодиабетическим лекарственным средством, прежде всего несмотря на лечение в режиме пероральной монотерапии с применением максимально рекомендованной или переносимой дозы другого противодиабетического лекарственного средства,
- 15 (г) недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме пероральной монотерапии ингибитором SGLT2, прежде всего несмотря на лечение в режиме пероральной монотерапии с применением максимально рекомендованной или переносимой дозы ингибитора SGLT2,
- 20 (д) недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение в режиме пероральной монотерапии ингибитором ДПП-4, прежде всего несмотря на лечение в режиме пероральной монотерапии с применением максимально рекомендованной или переносимой дозы ингибитора ДПП-4.
- Снижение уровня глюкозы в крови при введении глюкопиранозилзамещенного производного бензола по настоящему изобретению
- 25 не зависит от инсулина. Следовательно, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения пациентов, у которых установлен диагноз одного или более следующих состояний:
- резистентность к инсулину,
 - 30 - гиперинсулинемия,
 - предиабет,
 - сахарный диабет типа 2, прежде всего поздняя стадия сахарного
- диабета типа 2,

- сахарный диабет типа 1.

Кроме того, фармацевтическую композицию и лекарственную форму по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения пациентов, у которых установлен диагноз одного или более следующих состояний:

(а) ожирение (включая ожирение класса I, II и/или III), висцеральное ожирение и/или центральное ожирение,

(б) уровень триглицеридов в крови ≥ 150 мг/дл,

(в) уровень холестерина-ЛПВП в крови < 40 мг/дл у женщин и < 50 мг/дл у мужчин,

(г) систолическое кровяное давление ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление ≥ 85 мм рт. ст.,

(д) уровень глюкозы в крови натощак ≥ 100 мг/дл.

Установлено, что пациенты с диагнозом НТГ, НГН, с резистентностью к инсулину и/или метаболическим синдромом включены в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, например, инфаркт миокарда, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, тромбозы, эмболии. Гликемический контроль по настоящему изобретению позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармацевтическая композиция и лекарственная форма по настоящему изобретению характеризуется достаточно эффективным профилем безопасности. Следовательно, лечение или профилактику по настоящему изобретению можно использовать прежде всего для пациентов, которым противопоказана монотерапия другим противодиабетическим лекарственным средством, например, метформином, и/или у которых наблюдается непереносимость таких лекарственных средств в терапевтических дозах. Прежде всего лечение или профилактику по настоящему изобретению можно использовать прежде всего для лечения пациентов, которые включены в группу повышенного риска одного или более следующих нарушений: почечная недостаточность или заболевание почек, кардиологические заболевания, порок сердца, заболевание печени, заболевание легких, катаболические состояния и/или опасность молочнокислого ацидоза у беременных женщин или во время лактации.

Кроме того было установлено, что введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению приводит к отсутствию или к снижению риска гипогликемии. Следовательно, лечение или профилактику по настоящему изобретению также можно использовать для лечения пациентов из группы
5 повышенного риска гипогликемии.

Фармацевтическую композицию или лекарственную форму по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для продолжительного лечения или профилактики заболеваний и/или состояний, описанных в данном контексте, прежде всего для продолжительного гликемического контроля у пациентов с
10 сахарным диабетом типа 2.

Термин “продолжительный”, использованный в данном контексте, обозначает лечение пациента или введение лекарственного средства пациенту в течение периода более 12 недель, предпочтительно более 25 недель, даже более предпочтительно более 1 года.

Следовательно, прежде всего в предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается способ лечения, предпочтительно перорального лечения для улучшения, прежде всего продолжительного улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 2, прежде всего
15 пациентов на поздней стадии сахарного диабета типа 2, прежде всего пациентов с дополнительным диагнозом избыточной массы тела, ожирения (включая ожирение класса I, II и/или III), висцерального ожирения и/или центрального ожирения.

Во всех способах и применениях, описанных в данном контексте, предпочтительно в способах лечения, профилактики и т.п. фармацевтическую композицию или лекарственную форму по настоящему изобретению
25 предпочтительно вводят пациенту один раз в сутки.

Любые из вышеупомянутых композиций и лекарственных форм по настоящему изобретению можно испытывать на моделях животных, известных в данной области техники, а также в ходе клинических испытаний.

Ниже описаны эксперименты *in vivo*, которые можно использовать для
30 оценки фармакологических свойств фармацевтических композиций и лекарственных форм по настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции, лекарственные формы и способы по настоящему изобретению испытывали с использованием животных с генетической гиперинсулинемией или диабетом, таких как мыши линии db/db, мыши линии ob/ob, крысы с ожирением линии Zucker (fa/fa) или диабетические крысы с ожирением линии Zucker (ZDF). Кроме того указанные композиции испытывали с использованием животных с экспериментально индуцированным диабетом, таких как крысы линий HanWistar или Sprague Dawley, которым предварительно вводили стрептозотоцин.

Влияние на гликемический контроль фармацевтических композиций и лекарственных форм по настоящему изобретению оценивали при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе на моделях животных, описанных выше. Изменение уровня глюкозы в крови контролировали после введения пероральной провоцирующей дозы глюкозы животным после голодания в течение ночи. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению существенно улучшают изменение уровня глюкозы, например, по сравнению с другим курсом лечения в режиме монотерапии по данным уменьшения высоты пика глюкозы или уменьшения площади под кривой зависимости концентрации глюкозы от дозы (AUC). Кроме того после многократного введения фармацевтически активных ингредиентов в отдельности и фармацевтических композиций или лекарственных форм по настоящему изобретению указанным выше моделям животных, влияние на гликемический контроль оценивали по уровню HbA1c в крови.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению существенно снижают уровень HbA1c, например, по сравнению с другим курсом лечения в режиме монотерапии.

Улучшенную независимость от инсулина в ходе лечения по настоящему изобретению можно оценивать после однократного введения при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе вышеупомянутым моделям животных. Изменение уровня инсулина в плазме оценивали после введения провоцирующей дозы глюкозы вышеупомянутым моделям животных после голодания в течение ночи. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению снижают высоту пика инсулина или площади под кривой зависимости концентрации инсулина (AUC) при более

низком изменении уровня глюкозы в крови по сравнению с курсом лечения линаглиптином в отдельности.

Увеличение уровней активного ГЛП-1 в ходе лечения по настоящему изобретению после однократного или многократного введения можно оценивать по изменению этих уровней в плазме вышеупомянутых моделей животных после голодания или после приема корма. Таким же образом оценивали снижение уровней глюкагона в плазме в указанных условиях. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению повышают уровни активного ГЛП-1 и понижают уровень глюкагона в большей степени по сравнению с глюкопиранозилзамещенным производным бензола в отдельности.

Высокую эффективность фармацевтических композиций и лекарственных форм по настоящему изобретению можно оценивать в отношении регенерации и восстановления бета-клеток после многократного введения вышеупомянутым моделям животных, т.е. по увеличению содержания инсулина в поджелудочной железе или по увеличению массы бета-клеток по данным морфометрического анализа после иммуногистохимического окрашивания срезов поджелудочной железы или по увеличенному уровню стимулированной глюкозой секреции инсулина в изолированных островковых клетках поджелудочной железы.

Фармакологические примеры

В следующих примерах оценивали благоприятный эффект фармацевтических композиций по настоящему изобретению на гликемический контроль.

Пример 1

В первом примере пероральный тест на толерантность к глюкозе проводили с использованием самцов диабетических крыс с ожирением линии Zucker Diabetic Fatty (ZDF) (ZDF/Cr1-Lep^{rfa}) в возрасте 9 недель после голодания в течение ночи. Образец крови до введения соединения отбирали из хвостовой вены. Уровень глюкозы в крови определяли с помощью глюкометра, и животных рандомизировали по уровню глюкозы в крови (n = 5/группа). Затем указанным группам вводили перорально однократную дозу только носителя (0,5% водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы, содержащий 3 мМ HCl и 0,015% полисорбат 80) или носителя, содержащего ингибитор SGLT2 или ингибитор ДПП-4 или комбинацию ингибитора SGLT2 с ингибитором ДПП-4. Провоцирующую дозу

глюкозы вводили перорально (2 г/кг) животным через 30 мин после введения соединения. Через 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин и 180 мин после введения провоцирующей дозы глюкозы у животных отбирали образцы крови из хвостовой вены и определяли уровень глюкозы в крови. Изменение уровня глюкозы рассчитывали по площади под кривой активной глюкозы AUC.

Полученные данные представляли в виде среднего значения \pm СО.

Статистический анализ для сравнения контрольной группы и активных групп проводили двухфакторным непарным методом с использованием t-критерия Стьюдента.

10 Результаты типичного эксперимента представлены на фиг. 3. "Соед. А" обозначает линаглиптин в дозе 1 мг /кг. "Соед. Б" обозначает соединение (I.3), т.е. 1-хлор-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол в дозе 3 мг/кг. Комбинация соединений А + Б обозначает комбинацию линаглиптина и соединения (I.3) в равных дозах. Значения р по сравнению с контролем обозначены символами над столбцами. Значения р для комбинации по сравнению с монотерапией обозначены в нижней части фигуры (*, $p < 0,05$, **, $p < 0,01$, ***, $p < 0,001$). Линаглиптин снижает изменение уровня глюкозы в крови на 56%, соединение (I.3) снижает изменение уровня глюкозы в крови на 51%. Комбинация соединений снижает изменение уровня глюкозы в крови по результатам перорального теста на толерантность к глюкозе на 84%, причем указанное уменьшение площади под кривой зависимости концентрации глюкозы от дозы AUC является статистически значимым по сравнению с каждым лечением в режиме монотерапии.

Пример 2

25 Во втором примере пероральный тест на толерантность к глюкозе проводили с использованием самцов крыс линии Sprague Dawley (Cr1:CD(SD)) после голодания в течение ночи с массой тела приблизительно 200 г. Образец крови до введения дозы отбирали из хвостовой вены. Уровень глюкозы в крови определяли на глюкозиметре, и животных рандомизировали по уровню глюкозы в крови ($n = 5$ /группа). Затем группам животных вводили однократную пероральную дозу только носителя (0,5% водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы, содержащий 0,015% полисорбата 80), или носитель, содержащий ингибитор SGLT2 или ингибитор ДПП-4 или третье

антидиабетическое средство или комбинацию ингибитора SGLT2, ингибитора ДПП-4 и третьего антидиабетического средства. В другом варианте группам животных вводили однократную пероральную дозу только носителя или носителя, содержащего ингибитор SGLT2 или ингибитор ДПП-4 в комбинации с третьим антидиабетическим средством или третьим антидиабетическое средство или комбинацию ингибитора SGLT2, ингибитора ДПП-4 и третьего антидиабетического средства. Животным вводили провоцирующую дозу глюкозы перорально (2 г/кг) через 30 мин после введения соединения. Через 30 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин после введения провоцирующей дозы глюкозы из хвостовой вены отбирали образцы крови, и определяли уровень глюкозы в крови. Изменение уровня глюкозы рассчитывали по площади под кривой активной глюкозы AUC. Данные представляли в виде среднего значения \pm CO. Статистическое сравнение данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

15 Пример 3

Лечение предиабета

Эффективность фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению при лечении предиабета, который диагностировали по патологическому уровню глюкозы натощак и/или нарушенной толерантности к глюкозе, определяли в ходе клинических испытаний. Эффективность лечения оценивали в ходе кратковременных клинических испытаний (например, в течение 2-4 недели), определяя уровень глюкозы натощак и/или уровень глюкозы после приема пищи или после провоцирующего теста (тест на толерантность к глюкозе или тест на пищевую переносимость после приема пищи) после завершения курса лечения и полученные результаты сравнивали со значениями, полученными до начала испытаний и/или значениями, полученными в группе плацебо. Кроме того определяли уровень фруктозамина до и после лечения, и результаты исследования сравнивали со значениями, полученными до начала испытаний и/или значениями группы плацебо. Значительное снижение уровня глюкозы натощак и/или уровня глюкозы после приема пищи свидетельствует об эффективности лечения. В долгосрочных клинических испытаниях (в течение 12 недель или более) эффективность лечения оценивали, определяя уровень HbA1c, и сравнивали со значениями, полученными до начала

испытаний и/или значениями, полученными в группе плацебо. Значительное изменение уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями и/или значениями в группе плацебо свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции по настоящему изобретению при лечении

5 предиабета.

Пример 4

Профилактика развития диабета типа 2

Лечение пациентов с патологическим уровнем глюкозы натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе (предиабет) является также одним из

10 способов профилактики перехода развития заболевания на стадию диабета типа 2. Эффективность лечения оценивали по результатам сравнительных клинических испытаний, в которых пациентов с предиабетом лечили в течение длительного периода времени (например, в течение 1-5 лет) с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению или плацебо, или

15 пациенты проходили курс немедикаментозного лечения или курс лечения другими лекарственными препаратами. В ходе лечения и после завершения курса лечения определяли уровень глюкозы натощак и/или после провоцирующего теста (например, пероральный тест на толерантность к глюкозе, ПТТГ), с целью определения числа пациентов с симптомами диабета

20 типа 2, т.е. пациентов, у которых уровень глюкозы натощак составлял >125 мг/дл, и/или уровень глюкозы через 2 ч составлял >199 мг /дл (по данным ПТТГ).

Значительное снижение числа пациентов с симптомами диабета типа 2 после лечения фармацевтической композицией по настоящему изобретению по сравнению с любым другим курсом лечения свидетельствует об эффективности профилактических мер по предотвращению перехода развития предиабета на

25 стадию диабета.

Пример 5

Лечение диабета типа 2

Лечение пациентов, страдающих от диабета типа 2, фармацевтической композицией или лекарственной формой по настоящему изобретению, кроме кратковременного улучшения метаболизма глюкозы, позволяет предотвратить

30 переход метаболического состояния в хроническое заболевание. Такое действие

можно наблюдать при лечении пациентов в течение длительного периода времени, например, в течение от 3 месяцев до 1 года или даже от 1 до 6 лет, с применением фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению, и результаты испытаний сравнивали с результатами испытаний, в которых пациентов лечили другими антидиабетическими препаратами или пациентам вводили плацебо. В ходе указанных испытаний была установлена терапевтическая эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению по сравнению с пациентами, которых лечили другими антидиабетическими препаратами или плацебо, если наблюдалось отсутствие изменений или незначительное увеличение уровня глюкозы натощак и/или уровня HbA1c.

Кроме того эффективность лечения была установлена, если при лечении фармацевтической композицией или лекарственной формой по настоящему изобретению наблюдалось значительное снижение процента пациентов с ухудшением метаболизма глюкозы (например, увеличение уровня HbA1c до >6,5% или >7%) по сравнению с пациентами, которых лечили другими лекарственными средствами, когда рекомендуется лечение дополнительным пероральным антидиабетическим лекарственным средством в комбинации с инсулином или с его аналогом.

Пример 6

Лечение резистентности к инсулину

В клинических испытаниях с различной продолжительностью (например, от 2 недель до 12 месяцев) эффективность лечения определяли с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста. Значительное увеличение степени инфузии глюкозы при завершении испытаний по сравнению с данными, полученными до начала испытаний или по сравнению с результатами группы, в которой вводили плацебо или группам, в которых лечение проводили другими лекарственными средствами, свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению при лечении резистентности к инсулину.

Пример 7

Лечение гипергликемии

В клинических испытаниях с различной продолжительностью (например, от 1 сут до 24 месяцев) эффективность лечения пациентов с гипергликемией определяли по уровню глюкозы натощак или по уровню глюкозы независимо от приема пищи (например, после приема пищи или после провоцирующего теста ПТТГ или во время приема пищи). Значительное снижение уровня глюкозы в ходе или при завершении испытаний по сравнению с данными, полученными до начала испытаний или по сравнению с результатами группы плацебо или группы, в которой лечение проводили другими лекарственными средствами, свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению при лечении гипергликемии.

Пример 8

Профилактика микро- или макрососудистых осложнений

Лечение пациентов, страдающих от диабета типа 2 или от предиабета, фармацевтической композицией или лекарственной формой по настоящему изобретению может предотвратить или замедлить, или снизить риск развития микрососудистых осложнений (например, таких как диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая стопа, диабетическая язва) или макрососудистых осложнений (например, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионное заболевание периферической артерии, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, сосудистый рестеноз). Результаты длительного лечения, например, в течение 1-6 лет, пациентов, страдающих от диабета типа 2, или пациентов, страдающих от предиабета, фармацевтической композицией или лекарственной формой по настоящему изобретению или комбинацией активных ингредиентов по настоящему изобретению сравнивали с результатами лечения групп пациентов, которых лечили другими антидиабетическими средствами или плацебо. В ходе указанных испытаний установлена терапевтическая эффективность фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению, так как у пациентов при этом наблюдалось снижение числа

симптомов одного или более осложнений по сравнению с другими антидиабетическими средствами или плацебо.

5 Число симптомов макрососудистых явлений, диабетической стопы и/или диабетической язвы, определяли по анамнезу и с помощью различных методов испытаний. В случае диабетической ретинопатии эффективность лечения определяли методами компьютерной диагностики, исследованием глазного дна или другими офтальмологическими способами диагностики.

10 В случае диабетической невропатии, кроме анамнеза и клинических методов испытаний, определяли скорость проводимости нервного сигнала, например, с помощью калиброванного камертона. В случае диабетической нефропатии перед началом испытаний, в ходе и при завершении испытаний определяли следующие параметры: секрецию альбумина, клиренс креатинина, уровень креатинина в сыворотке крови, время, за которое уровень сывороточного креатинина повышается в два раза, время до необходимости
15 проведения диализной терапии.

Пример 9

Лечение метаболического синдрома

Эффективность фармацевтической композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению оценивали в ходе клинических испытаний с
20 различной продолжительностью (например, от 12 недель до 6 лет), при этом определяли уровень глюкозы натощак или независимо от приема пищи (например, после приема пищи или по результатам провоцирующего теста ПТТГ или во время приема пищи) или оценивали уровень HbA1c. Значительное
25 снижение уровня глюкозы или уровня HbA1c в ходе или при завершении испытаний по сравнению со значениями, полученными перед началом испытаний или по сравнению с группой плацебо или группой пациентов, которых лечили другими лекарственными средствами, свидетельствует об
30 эффективности фармацевтической композиции или лекарственной формы при лечении метаболического синдрома, что подтверждается снижением систолического и/или диастолического артериального давления, снижением
уровня триглицеридов в плазме крови, снижением уровня общего холестерина или ЛПНП, увеличением ЛПВП или снижением массы тела по сравнению со значениями, полученными перед началом испытаний или по сравнению с

результатами группы плацебо или группы пациентов, которых лечили другими лекарственными средствами.

Примеры фармацевтических композиций и лекарственных форм

5 Термин "API 1" обозначает глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), предпочтительно соединение (I.3), предпочтительно его кристаллическую форму (I3.X), а термин "API 2" обозначает линаглиптин.

10 Активные фармацевтические ингредиенты, т.е. линаглиптин и соединение (I.3), предпочтительно его кристаллическую форму (I3.X), измельчали в пригодной штифтовой или воздушоструйной мельнице, при этом получали частицы с требуемым распределением частиц по размерам, которые использовали для получения фармацевтической композиции или лекарственной формы.

15 Примеры типичного распределения частиц по размерам X90, X50 и X10 для предпочтительных активных фармацевтических ингредиентов по настоящему изобретению представлены в таблице ниже.

	API 1 Партия 1	API 1 Партия 2	API 2 Партия 1	API 2 Партия 2
X10	1,8 мкм	1,7 мкм	2,1 мкм	2,0 мкм
X50	18,9 мкм	12,1 мкм	13,5 мкм	17,3 мкм
X90	45,3 мкм	25,9 мкм	31,8 мкм	36,8 мкм

Пример 1

Одна стадия грануляции, однослойные таблетки

20 Коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре (приблизительно 20°C), при этом получали жидкость для грануляции. Ингредиенты API 2 и API 1, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят

25 просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре приблизительно 60°C в сушилке с псевдооживленным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

30 Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов и добавляли в гранулят. Затем конечную смесь перемешивали в пригодном смесителе в

течение 3 мин и прессовали с силой прессования 15 кН, при этом получали круглые ядра таблеток с диаметром 8 мм.

5 Гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и оксид железа суспендировали в очищенной воде в пригодном смесителе при комнатной температуре, при этом получали суспензию пленочного покрытия. На полученные ядра таблеток наносили покрытие, используя суспензию для нанесения покрытия, причем масса ядер увеличивалась приблизительно на 3%, при этом получали таблетки с пленочным покрытием. Ниже описаны варианты составов полученных таблеток:

Ингредиент	мг/табл	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
API 1	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
API 2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Маннит	128,4	125,9	120,9	105,9	80,9
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Стеарат магния	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Пленочное покрытие	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Общая масса	185,0	185,0	185,0	185,0	185,0

10
15
Полученные таблетки характеризуются твердостью приблизительно 85 Н и хрупкостью менее 0,5%. Степень однородности состава удовлетворяет требованиям фармакопеи США. Время распадаемости составляет приблизительно 7 мин, растворимость API 1 и API 2 составляет > 85% через 15 мин, например, 97% API 1 и 101% API 2.

Пример 2

Одна стадия грануляции, однослойные таблетки

20 Коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции. Ингредиенты API 1, API 2, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали основную смесь. Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с

псевдооживленным слоем при этом потери при сушке составляли 1-4%.

Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

5 Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов и добавляли в гранулят. Конечную смесь перемешивали в пригодном смесителе в течение 3 мин и прессовали с силой прессования 17 кН, при этом получали круглые ядра таблеток с диаметром 8 мм.

10 Гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и оксид железа суспендировали в очищенной воде в пригодном смесителе при комнатной температуре, при этом получали суспензию пленочного покрытия. На ядра таблеток наносили покрытие, используя суспензию для нанесения покрытия, причем масса ядер увеличивалась приблизительно на 3%, при этом получали таблетки с пленочным покрытием. Ниже описаны варианты полученных таблеток:

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
API 1	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
API 2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Маннит	127,5	125,0	120,0	105,0	80,0
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Стеарат магния	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Пленочное покрытие	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Общая масса	185,0	185,0	185,0	185,0	185,0

15 Твердость, хрупкость, степень однородности, время распадаемости и профиль растворения таблеток определяли, как описано выше в данном контексте.

Пример 3

Одна стадия грануляции, однослойные таблетки

20 Коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции. Ингредиенты API 1, API 2, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь.

Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем

гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдоожиженным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм. Кросповидон добавляли в высушенный гранулят и перемешивали в течение 5 мин, при этом получали основную смесь. Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов и добавляли в основную смесь. Полученную смесь перемешивали в пригодном смесителе в течение 3 мин и прессовали с силой прессования 16 кН, при этом получали круглые ядра таблеток с диаметром 8 мм.

Гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и оксид железа суспендировали в очищенной воде в пригодном смесителе при комнатной температуре, при этом получали суспензию пленочного покрытия. На ядра таблеток наносили покрытие, используя суспензию для нанесения покрытия, причем масса ядер увеличивалась приблизительно на 3%, при этом получали таблетки с пленочным покрытием. Ниже описаны варианты полученных таблеток:

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
API 1	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
API 2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Маннит	127,5	125,0	120,0	105,0	80,0
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кросповидон	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Стеарат магния	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Пленочное покрытие	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Общая масса	187,0	187,0	187,0	187,0	187,0

Твердость, хрупкость, степень однородности, время распадаемости и профиль растворения таблеток определяли, как описано выше в данном контексте.

Пример 4

Две стадии грануляции, однослойные таблетки

Проводили 2 отдельные стадии грануляции, на каждой стадии использовали только один активный фармацевтический ингредиент. Для обеих стадий грануляции коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции.

Ингредиент API 2, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдооживленным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Ингредиент API 1, маннит, предварительно желатинизированный крахмал, кукурузный крахмал и необязательно пигменты, например, оксид железа красный, смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдооживленным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Оба гранулята объединяли, в полученную смесь добавляли кросповидон и все компоненты смешивали в течение 5 мин в пригодном смесителе, при этом получали основную смесь. Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов и добавляли в основную смесь. Конечную смесь перемешивали в пригодном смесителе в течение 3 мин и прессовали с силой прессования 17 кН в ядра таблеток овальной формы размером 15×6 мм. Ниже описаны варианты полученных таблеток:

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
1-ая стадия грануляции					
API 1	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
Маннит	123,5	121,0	116,0	101,0	76,0

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Оксид железа красный	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
2-ая стадия грануляции					
API 2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Маннит	130,9	130,9	130,9	130,9	130,9
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Конечная смесь					
Стеарат магния	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
Кросповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Общая масса	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0

Твердость полученных таблеток составляет приблизительно 105 Н, а хрупкость менее 0,5%. Степень однородности состава удовлетворяет требованиям фармакопеи США. Время распадаемости составляет 5 приблизительно 5 мин, растворимость API 1 и API 2 составила > 85% через 15 мин.

Пример 5

Две стадии грануляции, однослойные таблетки

Проводили 2 отдельные стадии грануляции, на каждой стадии использовали только один активный фармацевтический ингредиент. Коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции. Ингредиент API 2, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдооживленным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Ингредиент API 1, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и необязательно пигменты, например, оксид железа красный, смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли водой очищенной и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито и сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдоожиженным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Оба гранулята объединяли, в полученную смесь добавляли кросповидон и все компоненты смешивали в течение 5 мин в пригодном смесителе, при этом получали основную смесь. Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов и добавляли в основную смесь. Конечную смесь перемешивали в пригодном смесителе в течение 3 мин и прессовали с силой прессования 15 кН в ядра таблеток овальной формы с размером 15×6. Ниже описаны варианты полученных таблеток:

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
1-ая стадия грануляции					
API 1	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
Маннит	123,5	121,0	116,0	101,0	76,0
Микрокристаллическая целлюлоза	36,0	36,0	36,0	36,0	36,0
Оксид железа красный	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Гидроксипропилцеллюлоза	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
2-ая стадия грануляции					
API 2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Маннит	130,9	130,9	130,9	130,9	130,9
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Конечная смесь					
Стеарат магния	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
Кросповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Общая масса	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0

Твердость, хрупкость, степень однородности, время распадаемости и профиль растворения таблеток определяли, как описано выше в данном контексте.

Пример 6

Две стадии грануляции, двухслойные таблетки

Проводили 2 отдельные стадии грануляции, на каждой стадии использовали только один активный фармацевтический ингредиент. Для обеих стадий грануляции коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции.

Ингредиент API 2, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдоожиженным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Соединение API 1, маннит, предварительно желатинизированный крахмал, кукурузный крахмал и необязательно пигменты, например, оксид железа красный, смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдоожиженным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм, в гранулят добавляли кросповидон и все компоненты смешивали в пригодном смесителе в течение 5 мин.

Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов и добавляли отдельно в оба гранулята. Конечные смеси перемешивали в пригодном смесителе в течение 3 мин. Конечную смесь, содержащую ингредиент API 1, использовали для получения первого слоя, а конечную смесь, содержащую ингредиент API 2, использовали для получения второго слоя двухслойной таблетки. Двухслойные таблетки получали в пригодном прессе для таблетирования, с силой прессования 2 кН для первого слоя и основной силой прессования 12 кН, при этом получали круглые ядра таблеток с диаметром 10 мм. Ниже описаны варианты полученных таблеток:

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
1-ый слой					
API 1	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
Маннит	123,5	121,0	116,0	101,0	76,0
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Оксид железа красный	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Стеарат магния	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Кросповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
2-й слой					
API 2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Маннит	130,9	130,9	130,9	130,9	130,9
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Стеарат магния	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Общая масса	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0

Твердость полученных таблеток составляет приблизительно 120 Н, а хрупкость менее 0,5%. Степень однородности состава соответствует требованиям фармакопеи США. Время распадаемости составляет
5 приблизительно 6 мин, растворимость API 1 и API 2 составила > 85% через 15 мин.

Пример 7

Две стадии грануляции, двухслойные таблетки

Проводили 2 отдельные стадии грануляции, на каждой стадии использовали
10 только один активный фармацевтический ингредиент. Коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции. Ингредиент API 2, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли
15 жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдоожиженным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Ингредиент API 1, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и необязательно пигменты, например, оксид железа красный, смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли очищенной водой и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдоожиженным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм, в полученный гранулят добавляли кросповидон и все компоненты смешивали в пригодном смесителе в течение 5 мин.

Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов и добавляли в отдельности в оба гранулята. Полученные конечные смеси перемешивали в пригодном смесителе в течение 3 мин. Конечную смесь, содержащую ингредиент API 1, использовали для получения первого слоя, а конечную смесь, содержащую ингредиент API 2, использовали для получения второго слоя двухслойной таблетки. Двухслойные таблетки получали в пригодном прессе для таблетирования, с силой прессования 2 кН для первого слоя и основной силой прессования 12 кН, при этом получали круглые ядра таблеток с диаметром 10 мм. Ниже описаны варианты полученных таблеток:

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
1-ый слой					
API 1	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
Маннит	123,5	121,0	116,0	101,0	76,0
Микрокристаллическая целлюлоза	36,0	36,0	36,0	36,0	36,0
Оксид железа красный	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Гидроксипропилцеллюлоза	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Стеарат магния	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Кросповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
2-ой слой					
API 2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Маннит	130,9	130,9	130,9	130,9	130,9
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Стеарат магния	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Общая масса	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0

Твердость, хрупкость, степень однородности, время распадаемости и профиль растворения таблеток определяли, как описано выше в данном контексте.

5 Пример 8

Одна стадия грануляции, однослойная таблетка

Коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре (приблизительно 20°C), при этом получали жидкость для грануляции.

10 Ингредиенты API 1, API 2, маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал смешивали в пригодном смесителе, при этом получали предварительную смесь. Предварительную смесь увлажняли жидкостью для грануляции и затем гранулировали. Влажный гранулят просеивали через пригодное сито. Гранулят сушили в потоке воздуха при температуре во входном отверстии приблизительно 60°C в сушилке с псевдооживленным слоем, при этом потери при сушке составляли 1-4%.
15 Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Кросповидон и тальк добавляли в высушенный гранулят и перемешивали в течение 5 мин, при этом получали основную смесь. Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов и добавляли в основную смесь. Полученную
20 конечную смесь перемешивали в пригодном смесителе в течение 3 мин и прессовали с силой прессования 16 кН, при этом получали круглые ядра таблеток с диаметром 8 мм. Было установлено, что комбинация двух смазывающих веществ, а именно талька и стеарата магния, прежде всего предпочтительна при смешивании ингредиентов API 1 и API 2 на одной стадии
25 грануляции и затем в одной таблетке, что позволяет снизить силу выталкивания и исключить прилипание к пуасонам.

Гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана, маннит и оксид железа суспендировали в очищенной воде в пригодном смесителе при комнатной температуре, при этом получали суспензию пленочного покрытия. На ядра таблеток наносили покрытие, используя
30 суспензию для нанесения покрытия, причем масса ядер увеличивалась приблизительно на 3%, при этом получали таблетки с пленочным покрытием. Ниже описаны варианты полученных таблеток:

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
API 1	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
API 2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Маннит	114,0	111,5	106,5	91,5	66,5
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Кукурузный крахмал	19,8	19,8	19,8	19,8	19,8
Кросповидон	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Тальк	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Стеарат магния	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
гидроксипропилметилцеллюлоза	1,7500	1,7500	1,7500	1,7500	1,7500
Полиэтиленгликоль	0,6000	0,6000	0,6000	0,6000	0,6000
Оксиды железа	0,0125	0,0125	0,0125	0,0125	0,0125
Диоксид титана	0,7375	0,7375	0,7375	0,7375	0,7375
Тальк	0,9000	0,9000	0,9000	0,9000	0,9000
Маннит	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Общая масса	185,0	185,0	185,0	185,0	185,0

Твердость, хрупкость, степень однородности, время распадаемости и профиль растворения таблеток определяли, как описано выше в данном контексте.

5 Примеры испытаний для оценки свойств фармацевтических композиций и лекарственных форм

1. Оценка распадаемости

Распадаемость оценивали, как описано в фармакопее USP31-NF26 S2, глава 701 (распадаемость).

10 2. Оценка растворимости

Растворимость определяли стандартным способом, описанным в USP31-NF26 S2, глава 711 (растворение).

15 Растворимость оценивали с использованием лопастной мешалки, прибор 2 (скорость вращения 50 об/мин). В качестве растворителя использовали 0,05 М буферный раствор на основе фосфата калия (900 мл, pH 6,8, 37°C) при температуре 37°C. Образцы отбирали через 10, 15, 20, 30 и 45 мин и анализировали методом ЖХВР.

20 На фиг. 4 представлен профиль растворения таблеток, полученных как описано в примере 4 и примере 6, причем API 1 обозначает соединение (I.3), а API 2 обозначает линаглиптин.

На фиг. 5 представлен профиль растворения таблеток, полученных как описано в примере 8, причем API 1 обозначает соединение (I.3), а API 2 обозначает линаглиптин.

3. Оценка распределения частиц по размерам методом лазерной диффракции

Распределение частиц по размерам определяли, например, методом светорассеяния или методом лазерной диффракции. Для определения размера частиц порошок помещали в лазерный анализатор частиц, например, через распределяющий блок. Подробное описание условий и параметров проведения испытаний представлено ниже:

Оборудование: лазерный дифракционный анализатор частиц Sympatec HELOS Particle Sizer.

Линзы: R31 (0,5/0,9 мкм – 175 мкм)

Распределяющий блок: устройство для сухого распределения RODOS/M

Вакуумный насос: Nilfisk

Питатель: ASPIROS

Скорость подачи: 60,00 мм/с

Начальное давление: 2,00 бар

Снижение давления в инжекторе: максимальное значение (мбар)²

Калибровка: 10 с

Временной цикл: 100 мс

Условия запуска: время начала 0,0 с после достижения оптической концентрации $\geq 1\%$.

Завершение измерения через 5,0 с после достижения оптической плотности $\leq 1\%$ или через 30 с в режиме реального времени.

Оптическая плотность: приблизительно в диапазоне 3 – 12%

Детектор: лазерный диод HRLD

Масса образца: приблизительно 100 мг

Число измерений: 2 (2 повтора)

Использование прибора и прилагаемого программного обеспечения осуществляли в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Контейнер с образцом тщательно встряхивали и содержимое перемешивали перед удалением порции образца, чтобы обеспечить анализ соответствующего

образца. Образцы в количестве приблизительно 100 мг (два повтора) переносили в стеклянные флаконы (ASPIROS) с помощью шпателя, закрывали стеклянными крышками и помещали в подающее устройство.

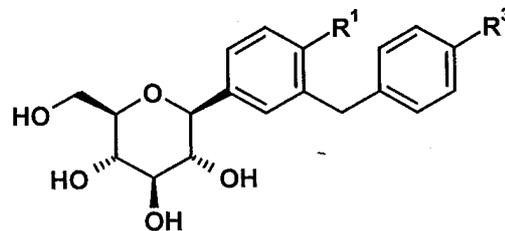
4. Оценка твердости и хрупкости таблетки

- 5 Оценку твердости и хрупкости таблетки проводили, как описано в фармакопее USP31-NF26 S2, глава 1217 (определение силы разрушения таблетки).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая линаглиптин в качестве
первого активного фармацевтического ингредиента и один или более
5 эксципиентов.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая дополнительно включает
в качестве второго активного фармацевтического ингредиента
10 глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I)



где R¹ обозначает хлор или метил, и R³ обозначает этил, этинил,
этоксигруппу, (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-
15 илоксигруппу или их пролекарство.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой первый активный
ингредиент характеризуется распределением частиц по размерам $X_{90} < 200$ мкм.

4. Фармацевтическая композиция по п. 2 или 3, в которой второй активный
ингредиент характеризуется распределением частиц по размерам $1 \text{ мкм} < X_{90} <$
20 200 мкм.

5. Фармацевтическая композиция по п.п. 1, 2, 3 или 4, в которой один или
25 более эксципиентов включает один или более разбавителей.

6. Фармацевтическая композиция по п.п. 1, 2, 3 или 4, в которой один или
более эксципиентов включают один или более разбавителей и один или более
связующих агентов.

7. Фармацевтическая композиция по п.п. 1, 2, 3 или 4, в которой один или более эксципиентов включают один или более разбавителей, один или более связующих агентов и один или более дезинтегрирующих агентов.

5

8. Фармацевтическая композиция по одному или более предшествующих пунктов, включающая

0,5-25% одного или двух активных ингредиентов,

40-88% одного или более разбавителей,

10

0,5-20% одного или более связующих агентов и

0,5-20% одного или более дезинтегрирующих агентов,

где процентное содержание указано в расчете на общую массу композиции.

15

9. Фармацевтическая композиция по одному или более п.п. 1 – 8 в форме гранул, капсул, таблеток или таблеток с пленочным покрытием.

10. Лекарственная форма, включающая фармацевтическую композицию по одному и более п.п. 1 - 9.

20

11. Лекарственная форма по п.10, отличающаяся тем, что представляет собой твердую лекарственную форму, прежде всего капсулу или таблетку.

25

12. Лекарственная форма по п. 10 или 11, включающая в качестве первого активного фармацевтического ингредиента линаглиптин в количестве от 0,1 до 30 мг.

30

13. Лекарственная форма по п.п. 10, 11 или 12, дополнительно включающая в качестве второго активного фармацевтического ингредиента глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I) по п. 2 в количестве от 0,5 до 100 мг.

14. Лекарственная форма по п.п. 10, 11, 12 или 13, отличающаяся тем, что характеризуется следующим профилем растворения: крайней мере 75 мас.%

первого активного фармацевтического ингредиента или по крайней мере 75 мас.% первого активного фармацевтического ингредиента и по крайней мере 75 мас.% второго активного фармацевтического ингредиента растворяется через 45 мин.

5

15. Лекарственная форма по п.п. 10, 11, 12, 13 или 14, отличающаяся тем, что распадается в течение 30 мин по результатам испытаний на распадаемость.

10 16. Способ получения лекарственной формы по одному или более п.п. 10-15, включающий один или более процессов грануляции одного или двух активных фармацевтических ингредиентов в смеси с одним или более эксципиентов.

15 17. Способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную толерантность к глюкозе, нарушенный уровень глюкозы в крови натощак, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и
20 указанный способ заключается в том, что пациенту вводят фармацевтическую композицию по любому из п.п. 1-9 или лекарственную форму по любому из п.п.10-15.

25 18. Способ улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в крови натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят фармацевтическую композицию по любому из п.п. 1-9 или лекарственную форму по любому из п.п. 10-15.

30

19. Способ профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенного уровня глюкозы в крови натощак, резистентности к инсулину и/или от метаболического

синдрома до сахарного диабета типа 2 у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят фармацевтическую композицию по любому из п.п. 1-9 или лекарственную форму по любому из п.п. 10-15.

5

20. Способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранных из группы, включающей осложнения при сахарном диабете, такие как катаракта, и микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, диабетическая стопа, атеросклероз, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, инсульт, окклюзионное заболевание периферической артерии, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца и сосудистый рестеноз у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят фармацевтическую композицию по любому из п.п. 1-9 или лекарственную форму по любому из п.п. 10-15.

20

21. Способ снижения массы тела или профилактики увеличения массы тела или ускорения снижения массы тела у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят фармацевтическую композицию по одному или более из п.п. 1-9 или лекарственной формы по одному или более п.п. 10-15.

25

22. Применение фармацевтической композиции по одному из п.п. 1-9 для получения лекарственного средства, предназначенного для

30

- профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную толерантность к глюкозе, нарушенный уровень глюкозы в крови натощак, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточной массы тела, ожирение и метаболический синдром, или

- улучшения гликемического контроля и/или снижения уровня глюкозы в крови натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c, или

5 - профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирующей нарушенной толерантности к глюкозе, резистентности к инсулину и/или от метаболического синдрома до сахарного диабета типа 2, или

10 - профилактики, замедления прогрессирующей, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранных из группы, включающей осложнения при сахарном диабете, такие как катаракта, и микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, ретинопатия, невропатия, ишемия тканей, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт и окклюзионное заболевание периферической артерии, или

- снижения массы тела или профилактики увеличения массы тела или ускорения снижения массы тела, или

15 - профилактики, замедления прогрессирующей, приостановки или лечения дегенерации бета-клеток поджелудочной железы и/или снижения функции бета-клеток поджелудочной желез и/или для улучшения и/или восстановления функции бета-клеток поджелудочной железы и/или функциональности секреции инсулина из поджелудочной железы, или

20 - профилактики, замедления прогрессирующей, приостановки или лечения заболеваний или состояний, связанных с аномальным накоплением жира в печени, или

25 - поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину, у пациентов, нуждающихся в таком лечении.

30 23. Способ по п.п. 17-21 или применение по п. 22, где пациентом является субъект, у которого диагностировано одно или более состояний, выбранных из группы, включающей избыточную массу тела, ожирение, висцеральное ожирение и центральное ожирение.

24. Способ по п.п. 17-21 или применение по п. 22, где пациентом является субъект, у которого диагностировано одно, два или более состояний:

(а) концентрация глюкозы в крови или в плазме натощак составляет более 100 мг/дл, прежде всего более 125 мг/дл,

(б) уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет 140 мг/дл или более,

5 (в) уровень HbA1c составляет 6,5% или более, предпочтительно 7,0% или более.

25. Способ по одному из п.п. 17-21 или применение по п. 22, где пациентом является субъект, у которого диагностировано одно, два, три или более
10 состояний:

(а) ожирение, висцеральное ожирение и/или центральное ожирение,

(б) уровень триглицеридов в крови ≥ 150 мг/дл,

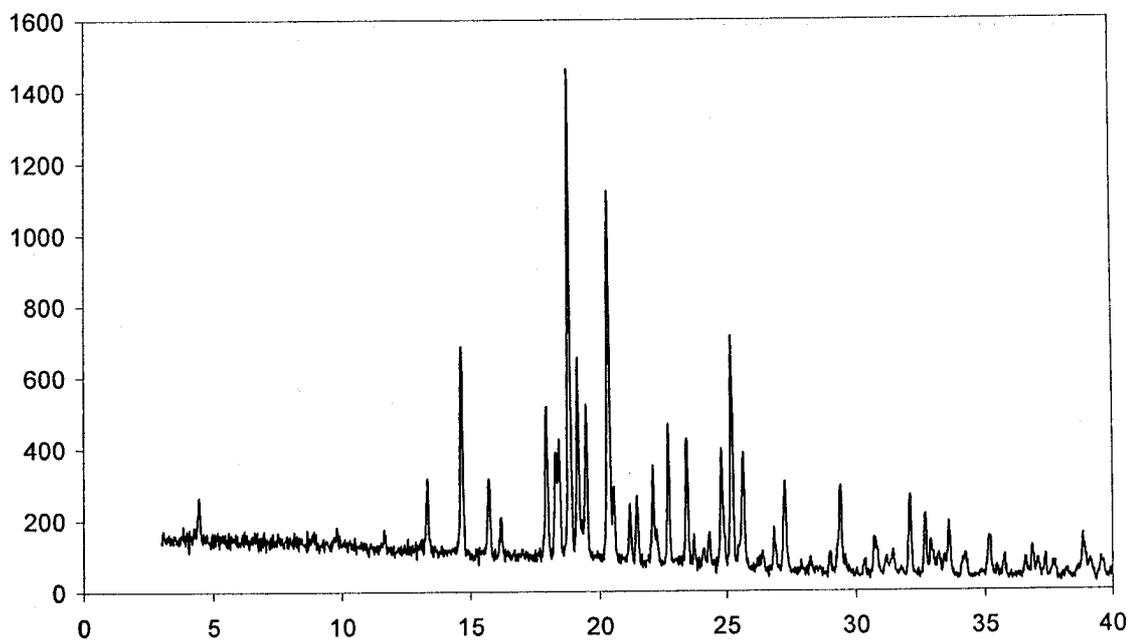
(в) уровень холестерина-ЛПВП в крови < 40 мг/дл у женщин и < 50 мг/дл у мужчин,

15 (г) систолическое кровяное давление ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление ≥ 85 мм рт. ст.,

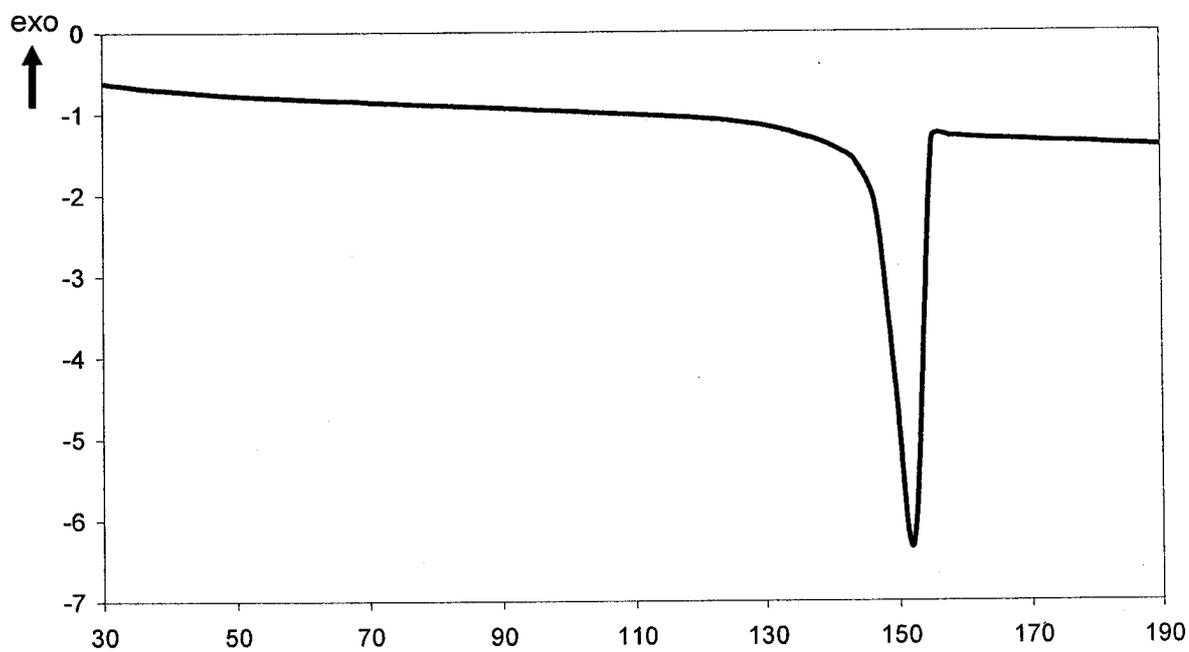
(д) уровень глюкозы в крови натощак ≥ 100 мг/дл.

26. Способ по одному из п.п. 17-21 или применение по п. 22, где у
20 пациентов наблюдается недостаточный гликемический контроль, несмотря на лечение диетой и комплексом физических упражнений или несмотря на лечение в режиме монотерапии антидиабетическим лекарственным средством.

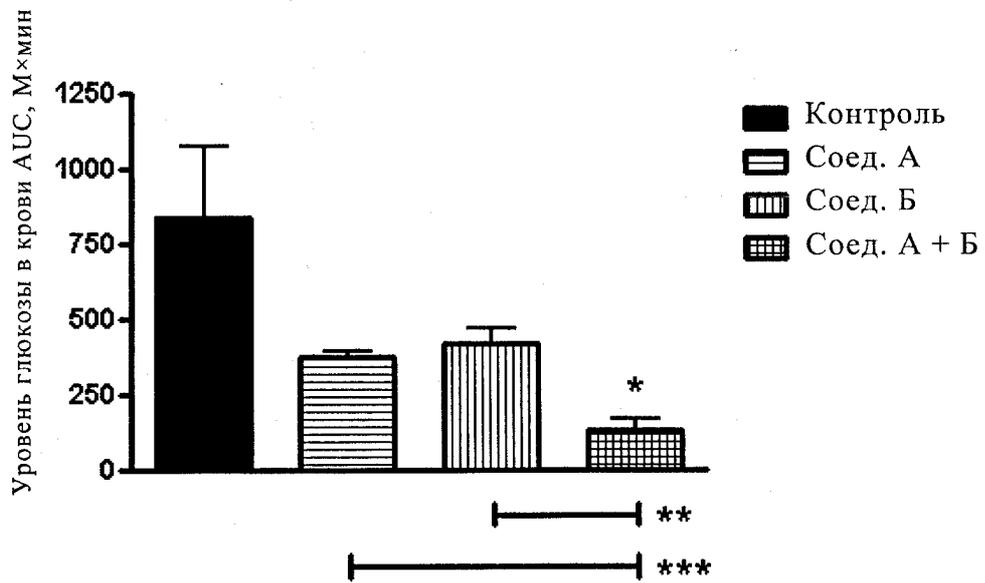
Фиг. 1: Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы соединения



Фиг. 2: Кривая ДСК и диаграмма температуры экзотермического перехода

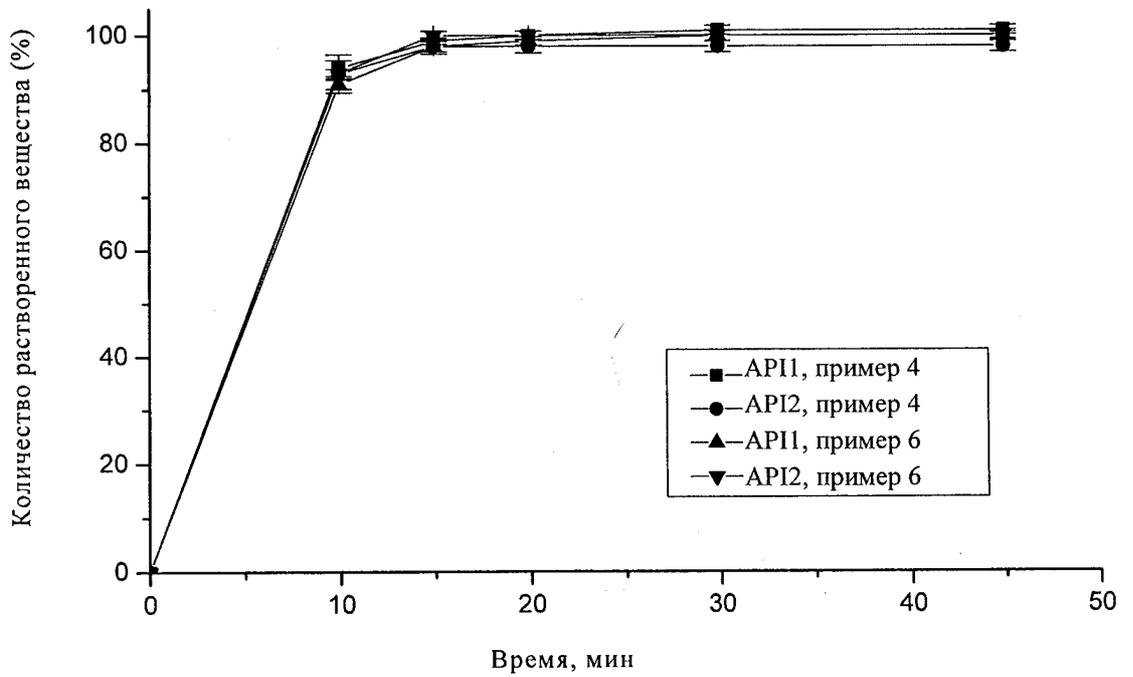


Фиг. 3



Фиг. 4

Растворимость таблеток, содержащих API1 (25 мг) и API2 (5 мг)



Фиг.5

Растворимость таблеток, содержащих AP1 (25 мг) и AP12 (5 мг)

