

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

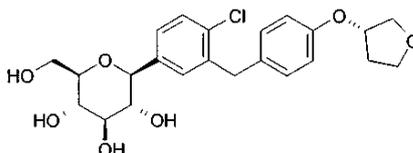
(11) **024072**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.08.31</p> <p>(21) Номер заявки
201101192</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2010.02.11</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A61K 9/16</i> (2006.01)
<i>A61K 9/20</i> (2006.01)
<i>A61K 31/431</i> (2006.01)
<i>A61K 31/7004</i> (2006.01)
<i>A61P 3/04</i> (2006.01)
<i>A61P 3/06</i> (2006.01)
<i>A61P 3/10</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ ГЛЮКОПИРАНОЗИЛДИФЕНИЛМЕТАНА, И ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 61/152,317; 61/254,033</p> <p>(32) 2009.02.13; 2009.10.22</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2012.03.30</p> <p>(86) PCT/EP2010/051737</p> <p>(87) WO 2010/092126 2010.08.19</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)</p> <p>(72) Изобретатель:
Айзенрайх Вольфрам (DE),
Ладизински Надя С., Ли Даньпин,
Шултц Леон, Ван Зерень, Мача
Срерадж (US), Барта Альберт (DE)</p> <p>(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., Кузнецова Е.В.
(RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2008116179
WO-A1-2007128749</p> |
|---|---|

- (57) В изобретении описана фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию, обладающую ингибирующей активностью в отношении SGLT-2, содержащую соединение формулы (I.9)



(I.9),

где распределение частиц по размерам соединения формулы (I.9) в указанной композиции составляет $1 < X_{90} < 200$ мкм, содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет от 0,5 до 25% в расчете на массу указанной композиции и количество соединения формулы (I.9) составляет 10 или 25 мг, и применения для лечения метаболических нарушений.

B1**024072****024072****B1**

Область, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента ингибитор SGLT-2. Кроме того, в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая дозированная форма, включающая указанную фармацевтическую композицию. Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ получения указанной фармацевтической дозированной формы. Кроме того, в настоящем изобретении предлагается использование указанной фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы для лечения и/или профилактики отдельных заболеваний или патологических состояний, особенно 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 натощак 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 фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в лечении.

Предпосылки создания настоящего изобретения

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.

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.

В ходе Британских перспективных исследований по лечению сахарного диабета (UKPDS) было установлено, что интенсивное лечение метформином, сульфонилмочевинами или инсулином приводит только к ограниченному улучшению гликемического контроля (различие уровней HbA1c составляет ~0,9%). Кроме того, даже у пациентов из группы интенсивного лечения гликемический контроль со временем значительно ухудшался, что объясняется ухудшением функции β -клеток. Важно отметить, что при интенсивном лечении не наблюдается существенное снижение микрососудистых осложнений, т.е. сердечно-сосудистых явлений. В связи с этим множество пациентов, страдающих от сахарного диабета типа 2, практически не поддаются лечению, частично в связи с ограничениями продолжительной эффективности, с переносимостью и сложностями при введении доз, которыми характеризуются современные антигипергликемические курсы лечения.

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.

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.

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.

Ингибиторы SGLT2 представляют собой новый класс агентов, которые в настоящее время используются 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 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 мочой и в качестве лекарственных средств, предназначенных для лечения диабета.

Почечная фильтрация и обратный захват глюкозы вносят вклад, наряду с другими механизмами, в поддержание постоянной концентрации глюкозы в плазме и, таким образом, могут служить в качестве антидиабетической мишени. Обратный захват профильтрованной через эпителиальные клетки почек глюкозы происходит с участием натрий-зависимых белков-переносчиков глюкозы (SGLT2), локализо-

ванных в мембране щеточной каймы канальцев по градиенту натрия. Существует по крайней мере 3 изоформы SGLT, которые отличаются типом экспрессии, а также физико-химическими свойствами. SGLT2 экспрессируется исключительно в почках, в то время как SGLT1 экспрессируется и в других тканях, таких как кишечник, ободочная кишка, скелетные и сердечные мышцы. Установлено, что SGLT3 является рецептором глюкозы в интерстициальных клетках кишечника и не проявляет транспортную функцию. Предполагается, что другие родственные, но еще не охарактеризованные гены могут вносить дополнительный вклад в обратный захват глюкозы. При нормогликемии глюкоза полностью повторно абсорбируется в почках с участием SGLT2, причем емкость почек по обратному захвату глюкозы насыщается при концентрации глюкозы более 10 мМ, что приводит к глюкозурии ("сахарный диабет"). Такую предельную концентрацию можно уменьшить за счет ингибирования SGLT2. В экспериментах по испытанию ингибитора SGLT, флоризина, было установлено, что при ингибировании SGLT частично подавляется обратный захват глюкозы из клубочкового фильтрата в кровь, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови и глюкозурии.

Цель настоящего изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции, включающей ингибитор SGLT-2, которая характеризуется отсутствием или снижением способности к слипанию в процессе получения указанной композиции.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции, включающей ингибитор SGLT-2, характеризующейся низким пленкообразованием в процессе получения композиции или отсутствием пленкообразования.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической дозированной формы, включающей ингибитор SGLT-2, характеризующейся коротким временем распадаемости, удовлетворительной растворимостью и/или высокой биодоступностью ингибитора SGLT-2 у пациентов.

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

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы, каждая из которых включает ингибитор SGLT2, и способа профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, прежде всего сахарного диабета типа 2.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы, каждая из которых включает ингибитор 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 фармацевтической дозированной формы, каждая из которых включает ингибитор SGLT2, и способа улучшения гликемического контроля у пациентов с недостаточным гликемическим контролем.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы, каждая из которых включает ингибитор SGLT2, и способа профилактики, замедления или приостановки прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), нарушенного уровня глюкозы в крови натощак (IFG), резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома при сахарном диабете типа 2.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы, каждая из которых включает ингибитор SGLT2, и способа профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выделенных из группы, включающей осложнения, опосредованные сахарным диабетом.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы, каждая из которых включает ингибитор SGLT2, и способа снижения массы тела или предотвращения увеличения массы тела у пациентов, нуждающихся в этом.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы, каждая из которых включает ингибитор SGLT2, характеризующихся высокой эффективностью при лечении метаболических нарушений, особенно таких как сахарный диабет, нарушенную толерантность к глюкозе (IGT), нарушенный уровень глюкозы в крови натощак (IFG), и/или гипергликемия, характеризующихся достаточно или чрезвычайно высокими фармакологическими и/или фармакокинетическими и/или физико-химическими свойствами.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке способа получения фармацевтической дозированной 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 настоящего изобретения.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного фармацевтического ингредиента ингибитор SGLT-2 и один или более эксципиентов, прежде всего один или более разбавителей, и/или один или более дезинтегрирующих агентов. В еще одном объекте указанная фармацевтическая композиция дополнительно включает один или более связующих агентов. В одном объекте фармацевтическими композициями по настоящему изобретению являются твердые фармацевтические композиции, например твердая фармацевтическая композиция для перорального введения.

В одном варианте настоящего изобретения содержание активного ингредиента составляет 25% или менее в расчете на массу фармацевтической композиции. Содержание указанного активного ингредиента предпочтительно составляет от 0,5 до 25% в расчете на массу фармацевтической композиции. Более предпочтительно содержание активного ингредиента составляет от 1,0 до 20% в расчете на массу фармацевтической композиции. Еще более предпочтительно содержание активного ингредиента составляет от 2,0 до 15% в расчете на массу фармацевтической композиции.

В настоящем изобретении было установлено, что фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного фармацевтического ингредиента ингибитор SGLT-2 с распределением частиц по размерам $X_{90} < 200$ мкм, прежде всего с распределением частиц по размерам в диапазоне $1 < X_{90} < 200$ мкм, характеризуется благоприятным профилем растворения и/или достаточно 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 ингибитор SGLT-2 и один или более эксципиентов, причем указанный активный ингредиент характеризуется распределением частиц по размерам $X_{90} < 200$ мкм, прежде всего объемным распределением частиц по размерам в диапазоне $1 \text{ мкм} < X_{90} < 200$ мкм, по данным метода лазерной дифракции.

В одном варианте соотношение дезинтегрирующих агентов и связующих агентов в композиции по настоящему изобретению составляет от 1,5:3,5 до 1:1. В другом варианте дезинтегрирующим агентом в указанной фармацевтической композиции является натриевая соль кроскармеллозы. В одном варианте связующим агентом в указанной фармацевтической композиции является гидроксипропилцеллюлоза. В еще одном варианте разбавителем в указанной фармацевтической композиции является моногидрат лактозы или микрокристаллическая целлюлоза. В другом варианте указанная фармацевтическая композиция включает моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу. В еще одном варианте фармацевтическая композиция дополнительно включает скользящее вещество, например коллоидный диоксид кремния или тальк. В другом варианте указанная фармацевтическая композиция дополнительно включает смазывающее вещество.

В одном варианте связующим агентом по настоящему изобретению является связующий агент, представляющий собой тонкодисперсные частицы. В другом варианте по крайней мере 99 мас.% частиц связующего агента характеризуются размером частиц 250 мкм или менее. В одном варианте по крайней мере 99,5 мас.% частиц связующего агента характеризуются размером частиц 250 мкм или менее. В еще одном варианте 99,9 мас.% частиц связующего агента проходят через сито с размером ячеек 60 меш, т.е. характеризуются размером частиц 250 мкм или менее.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая дозированная форма, например таблетка, которая включает фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

В одном варианте указанная дозированная форма, например таблетка, включает:

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Один или более разбавителей	65 - 90
Один или более связующих агентов	1 - 5
Один или более дезинтегрирующих агентов	1 - 3
Необязательно дополнительные добавки	до 100%

В другом варианте настоящего изобретения указанная дозированная форма, например таблетка, включает:

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Один или более разбавителей	65 - 93
Один или более связующих агентов	1 - 5
Один или более дезинтегрирующих агентов	1 - 4
Необязательно дополнительные добавки	до 100%

В одном варианте указанная дозированная форма, например таблетка, в расчете на 1 мг дозированной формы включает:

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Моногидрат лактозы	35 - 90
Микрокристаллическая целлюлоза	0 - 30
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармелозы	1 - 3
Необязательно дополнительные добавки	до 100%

В другом варианте настоящего изобретения указанная дозированная форма, например таблетка, в расчете на 1 мг дозированной формы включает:

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Моногидрат лактозы	28 - 70
Микрокристаллическая целлюлоза	20 - 50
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармелозы	1 - 4
Необязательно дополнительные добавки	до 100%

В одном варианте указанная фармацевтическая дозированная форма, например таблетка, дополнительно включает смазывающее вещество, например стеарат магния, например в количестве 0,25-2%.

В другом варианте указанная фармацевтическая дозированная форма, например таблетка, дополнительно включает скользящее вещество, например коллоидный диоксид кремния, например в количестве 0,25-2%.

На дозированную форму, например таблетку по настоящему изобретению, можно наносить пленочное покрытие. Обычно содержание пленочного покрытия составляет 2-5% в расчете на общую массу композиции и включает предпочтительно пленкообразующий агент, пластификатор, скользящее вещество и, необязательно, один или более пигментов. Типичная композиция для нанесения пленочного покрытия может включать гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), тальк, диоксид титана и, необязательно, оксид железа, например оксид железа красный и/или желтый.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ получения фармацевтической композиции методом влажной грануляции, который включает следующие стадии:

- 1) предварительное смешивание активного ингредиента и основной порции эксципиентов, включая связующий агент, в смесителе, при этом получают предварительную смесь;
- (2) грануляция предварительной смеси, полученной на стадии (1), при добавлении жидкости для грануляции, предпочтительно очищенной воды;
- (3) высушивание гранул, полученных на стадии (2), в сушилке с псевдооживленным слоем или сушильном шкафу;
- (4) необязательно, сухое просеивание высушенных гранул, полученных на стадии (3),
- (5) смешивание высушенных гранул, полученных на стадии (4), с остальной порцией эксципиентов, включая скользящее вещество и смазывающее вещество, в смесителе, при этом получают конечную смесь;
- (6) таблетирование конечной смеси, полученной на стадии (5), при ее прессовании в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают ядра таблеток;
- (7) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (6), при нанесении функционально неактивного покрытия.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ получения фармацевтической композиции вышеуказанным способом.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается способ получения фармацевтической композиции методом прямого прессования, который включает следующие стадии:

(1) предварительное смешивание активного ингредиента и основной порции эксципиентов в смесителе, при этом получают предварительную смесь;

(2) необязательно, сухое просеивание предварительной смеси через сито для отделения слипшихся частиц и повышения однородности смеси;

(3) необязательно, смешивание предварительной смеси, полученной на стадии (1) или (2), с остальными эксципиентами в смесителе при перемешивании;

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

(5) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (4), при нанесении функционально неактивного покрытия.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, которую получают вышеописанным способом.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается способ получения фармацевтической композиции методом сухой грануляции, который включает следующие стадии:

(1) смешивание активного ингредиента со всеми эксципиентами или их порцией в смесителе;

(2) уплотнение смеси, полученной на стадии (1), в пригодном ротационном уплотнителе;

(3) измельчение лент, полученных на стадии (2), при этом получают гранулы, предпочтительно гранулы небольшого размера, с использованием пригодных стадий измельчения или просеивания;

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

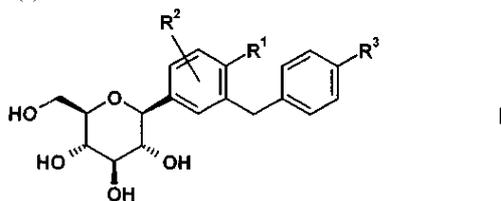
(5) таблетирование гранул, полученных на стадии (3), или конечной смеси, полученной на стадии (4), при ее прессовании в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают ядра таблеток;

(6) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (5), при нанесении функционально неактивного покрытия.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, которую получают вышеописанным способом.

В одном варианте фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают влажной грануляцией с высоким сдвигом.

Предпочтительно, ингибитор SGLT2 выбран из группы, включающей глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I)



где R¹ обозначает Cl, метил или цианогруппу;

R² обозначает H, метил, метоксигруппу или гидроксигруппу;

R³ обозначает (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу, или пролекарство одного из вышеупомянутых ингибиторов SGLT2.

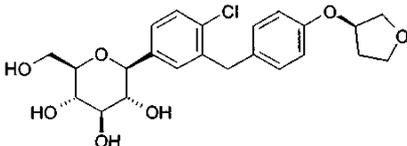
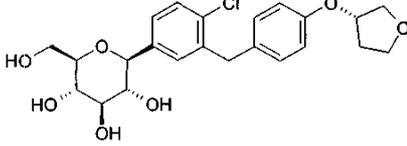
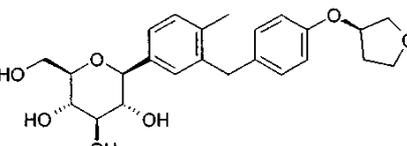
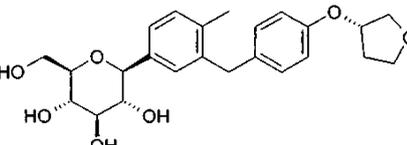
Предпочтительные заместители указанных выше замещенных глюкопиранозилпроизводных бензола формулы (I) имеют следующие значения:

R¹ предпочтительно обозначает хлор или цианогруппу, прежде всего хлор;

R² предпочтительно обозначает H;

R³ предпочтительно обозначает (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу.

Глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) предпочтительно выбирают из группы, включающей соединения (I.8)-(I.11), представленные ниже в таблице.

(I.8)	 <p>1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол,</p>
(I.9)	 <p>1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол,</p>
(I.10)	 <p>1-метил-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол,</p>
(I.11)	 <p>1-метил-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол.</p>

Более предпочтительные глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) выбирают из группы, включающей соединения (I.8), (I.9) и (I.11).

Еще более предпочтительно глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) выбирают из группы, включающей соединения (I.8) и (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9).

Указанные фармацевтические композиции по настоящему изобретению характеризуются высокой однородностью, и их производство является эффективным с точки зрения временных затрат и стоимости производства лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы. Кроме того, в одном варианте указанные лекарственные формы предлагаются прежде всего в форме таблеток.

В одном объекте предлагается фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по настоящему изобретению. В еще одном объекте лекарственные формы по настоящему изобретению представляют собой твердые лекарственные формы, например твердую фармацевтическую дозированную форму для перорального введения.

В другом объекте предлагается способ получения фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению, включающий один или более способов грануляции, в котором активный фармацевтический ингредиент гранулируют в смеси с одним или более эксципиентов.

В другом объекте фармацевтическая композиция или фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению характеризуются фармакокинетическим профилем после введения субъекту, прежде всего после введения человеку, как например, описано в данном контексте.

Было установлено, что фармацевтическую композицию, включающую ингибитор SGLT2, как описано в данном контексте, можно эффективно использовать для профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, прежде всего для улучшения гликемического контроля у пациентов. Данный факт открывает новые терапевтические возможности для лечения и профилактики сахарного диабета типа 2, избыточной массы тела, ожирения, осложнений при сахарном диабете и сопутствующих патологических состояний.

Следовательно, в одном объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления, приостановки прогрессирования или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную толерантность к глюкозе (IGT), нарушенный уровень глюкозы в крови натощак (IFG), гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром у пациента, нуждающегося в таком лечении. Указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или

фармацевтическую дозированную 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 пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению вводят пациенту, как описано в данном контексте.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также оказывать ценное модифицирующее действие на заболевания или состояния, связанные с нарушенной толерантностью к глюкозе, нарушенным уровнем глюкозы в крови натощак (IFG), резистентностью к инсулину и/или метаболическим синдромом.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления, приостановки или обращения прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенного уровня глюкозы в крови натощак, 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 фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению 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.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояний и нарушений, выбранных из группы, включающей осложнения при сахарном диабете, 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, нарушения сердечного ритма и сосудистый рестеноз, у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что пациенту вводят фармацевтическую композицию или фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению. Прежде всего, можно лечить, замедлять прогрессирование или предотвращать развитие одного или более проявлений диабетической нефропатии, такого как гиперперфузия, протеинурия и альбуминурия.

Термин "ишемия тканей" прежде всего обозначает диабетическую макроангиопатию, диабетическую микроангиопатию, нарушенное ранозаживление и диабетическую язву. В настоящем описании термины "микро- и макрососудистые заболевания" и "микро- и макрососудистые осложнения" используются взаимозаменяемо.

В результате введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, ингибирующей активность SGLT2, избыточное количество глюкозы 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 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, который заключается в том, что фармацевтическую композицию или фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению вводят пациенту, как описано в данном контексте.

Фармакологическое действие ингибитора SGLT2 в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению не зависит от инсулина. Таким образом, можно улучшить гликемический контроль без дополнительной нагрузки на бета-клетки поджелудочной железы. После введения фармацевтической композиции 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 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 поджелудочной железой у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что фармацевтическую композицию или фармацевтическую дозированную 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. Таким образом, в другом объ-

екте 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 ингибитор SGLT2, как описано в данном контексте, вводят пациенту. Заболевания или нарушения, связанные с аномальным накоплением жира в печени, прежде всего, выбраны 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 фармацевтическую дозированную форму вводят пациенту, как описано в данном контексте.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается применение фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы, описанных в данном контексте, 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, нарушенную толерантность к глюкозе, нарушенный уровень глюкозы в крови натощак, 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 прогрессирования или обращения прогрессирования нарушенную толерантность к глюкозе, нарушенный уровень глюкозы в крови натощак, 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 восстановления функциональности секреции инсулина из поджелудочной железы; или

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

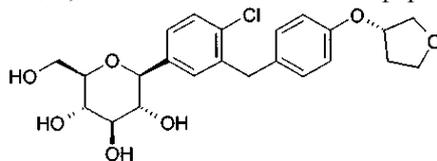
поддержания и/или улучшения чувствительности к инсулину и/или лечения или профилактики гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину,

у пациентов, нуждающихся в таком лечении, и указанный способ заключается в том, что ингибитор SGLT2 вводят способом, как описано в данном контексте.

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

Таким образом, в настоящем изобретении предлагаются следующие фармацевтические композиции.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



при введении которой человеку натощак наблюдаются следующие результаты:

а) в дозе 2,5 мг:

1) C_{max} от 40,3 до 96,3 нмоль/л и

2) AUC от 283 до 677 нмоль·ч/л; и/или

б) в дозе 5,0 мг:

1) C_{max} от 123 до 230 нмоль/л и

2) AUC от 1,000 до 1,310 нмоль·ч/л; и/или

в) в дозе 10,0 мг:

- 1) C_{\max} от 143 до 796 нмоль/л и
- 2) AUC от 1,170 до 3,190 нмоль·ч/л; и/или

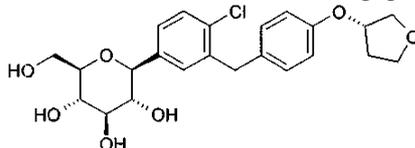
г) в дозе 25,0 мг:

- 1) C_{\max} от 334 до 1,030 нмоль/л и
- 2) AUC от 2,660 до 7,640 нмоль·ч/л; и/или

д) в дозе 50,0 мг:

- 1) C_{\max} от 722 до 2,020 нмоль/л и
- 2) AUC от 6,450 до 14,100 нмоль·ч/л.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



(I.9)

при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

а) в дозе 2,5 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 52,9 до 66,6 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение AUC в диапазоне от 394 до 468 нмоль·ч/л; и/или

б) в дозе 10,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 221 до 372 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение AUC в диапазоне от 1,690 до 2,660 нмоль·ч/л; и/или

в) в дозе 25,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 490 до 709 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение AUC в диапазоне от 3,750 до 6,130 нмоль·ч/л; и/или

г) в дозе 50,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 1,080 до 1,140 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение AUC в диапазоне от 8,310 до 8,460 нмоль·ч/л.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9), при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

а) в однократной дозе 2,5 мг:

- 1) C_{\max} в диапазоне от 42,8 до 81,2 нмоль/л,
- 2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 326 до 631 нмоль·ч/л; и/или

б) в однократной дозе 5,0 мг:

- 1) C_{\max} в диапазоне от 123 до 230 нмоль/л,
- 2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 1,000 до 1,310 нмоль·ч/л; и/или

в) в однократной дозе 10,0 мг:

- 1) C_{\max} в диапазоне от 143 до 796 нмоль/л,
- 2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 1,170 до 3,190 нмоль·ч/л; и/или

г) в однократной дозе 25,0 мг:

- 1) C_{\max} в диапазоне от 334 до 1,030 нмоль/л,
- 2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 2,660 до 7,170 нмоль·ч/л; и/или

д) в однократной дозе 50,0 мг:

- 1) C_{\max} в диапазоне от 722 до 2,020 нмоль/л,
- 2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 6,450 до 14,100 нмоль·ч/л.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9), при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

а) в однократной дозе 2,5 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 52,9 до 61,3 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 394 до 468 нмоль·ч/л; и/или

б) в однократной дозе 10,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 221 до 372 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 1,690 до 2,660 нмоль·ч/л; и/или

в) в однократной дозе 25,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 490 до 709 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 3,750 до 6,130 нмоль·ч/л; и/или

г) в однократной дозе 50,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 1,080 до 1,140 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 8,310 до 8,460 нмоль·ч/л.

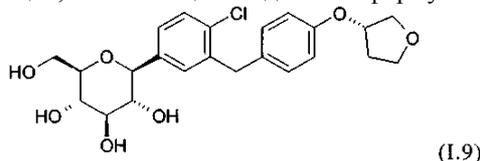
Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9), при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

- а) в многократных дозах 2,5 мг:
- 1) $C_{\max,ss}$ в диапазоне от 40,3 до 96,3 нмоль/л,
 - 2) $AUC_{\tau,ss}$ в диапазоне от 283 до 677 нмоль·ч/л; и/или
- б) в многократных дозах 10,0 мг:
- 1) $C_{\max,ss}$ в диапазоне от 166 до 479 нмоль/л,
 - 2) $AUC_{\tau,ss}$ в диапазоне от 1,350 до 2,600 нмоль·ч/л; и/или
- в) в многократных дозах 25,0 мг:
- 1) $C_{\max,ss}$ в диапазоне от 443 до 907 нмоль/л,
 - 2) $AUC_{\tau,ss}$ в диапазоне от 2,790 до 7,640 нмоль·ч/л.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9), при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

- а) в многократных дозах 10,0 мг:
- 1) геометрическое среднее значение $C_{\max,ss}$ в диапазоне от 252 до 272 нмоль/л,
 - 2) геометрическое среднее значение $AUC_{\tau,ss}$ в диапазоне от 1,850 до 2,000 нмоль·ч/л; и/или
- б) в многократных дозах 25,0 мг:
- 1) геометрическое среднее значение $C_{\max,ss}$ в диапазоне от 622 до 676 нмоль/л,
 - 2) геометрическое среднее значение $AUC_{\tau,ss}$ в диапазоне от 4,640 до 4,890 нмоль·ч/л.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)

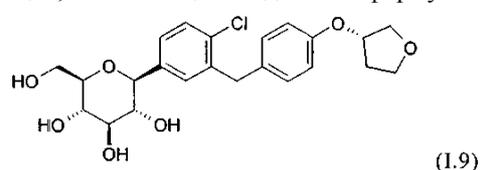


при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие нормированные по дозе результаты:

- $C_{\max, \text{norm}}$ в диапазоне от 13 до 80 нмоль/л/мг и
 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в диапазоне от 106 до 306 нмоль·ч/л/мг.

В одном варианте при введении указанной фармацевтической композиции наблюдаются указанные нормированные по дозе $C_{\max, \text{norm}}$ и $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 2,5 до 50 мг.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)

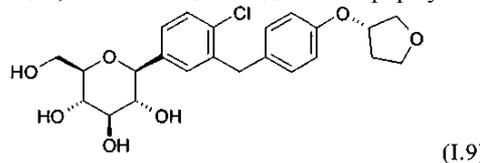


при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

нормированные по дозе $C_{\max, \text{norm}}$ в диапазоне от 13 до 80 нмоль/л/мг и

$AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ от 106 до 306 нмоль·ч/л/мг в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 5 до 25 мг.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



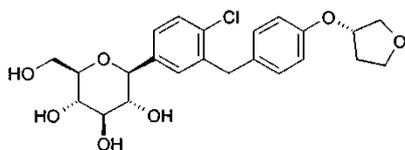
при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max, \text{norm}}$ в диапазоне от 20 до 37 нмоль/л/мг и

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в диапазоне от 150 до 266 нмоль·ч/л/мг.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции наблюдаются указанные нормированные значения $C_{\max, \text{norm}}$ и $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 2,5 до 50 мг и выше.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



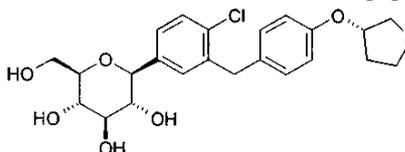
(I.9)

при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max, \text{norm}}$ в диапазоне от 20 до 37 нмоль/л/мг и

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в диапазоне от 150 до 266 нмоль·ч/л/мг в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 5 до 25 мг.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



(I.9)

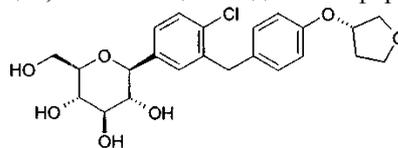
при введении которой человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

нормированное по дозе значение $C_{\max, \text{norm}}$ в диапазоне от 13 до 80 нмоль/л/мг и

нормированное по дозе значение $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в диапазоне от 106 до 287 нмоль·ч/л/мг.

В одном варианте при введении указанной фармацевтической композиции наблюдаются указанные нормированные по дозе значения $C_{\max, \text{norm}}$ и $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 2,5 до 50 мг при введении человеку натошак в однократной дозе.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



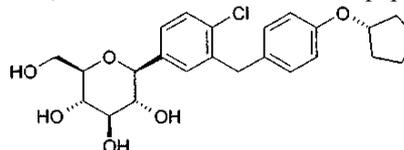
(I.9)

при введении которой человеку натошак в однократной дозе наблюдаются следующие результаты:

нормированное по дозе значение $C_{\max, \text{norm}}$ в диапазоне от 13 до 80 нмоль/л/мг и

нормированное по дозе значение $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в диапазоне от 106 до 287 нмоль·ч/л/мг в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 5 до 25 мг.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



(I.9)

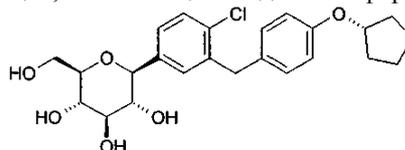
при введении которой человеку натошак в однократной дозе наблюдаются следующие результаты:

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max, \text{norm}}$ в диапазоне от 20 до 37 нмоль/л/мг и

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в диапазоне от 150 до 266 нмоль·ч/л/мг.

В одном варианте при введении указанной фармацевтической композиции наблюдаются указанные нормированные по дозе геометрические средние значения $C_{\max, \text{norm}}$ и $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 2,5 до 50 мг при введении человеку натошак в однократной дозе.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



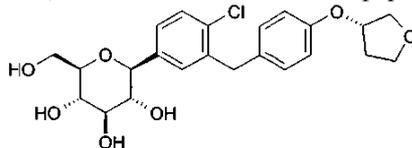
(I.9)

при введении которой человеку натошак в однократной дозе наблюдаются следующие результаты:

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max, \text{norm}}$ в диапазоне от 20 до 37 нмоль/л/мг и

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ в диапазоне от 150 до 266 нмоль·ч/л/мг в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 5 до 25 мг.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



(I.9)

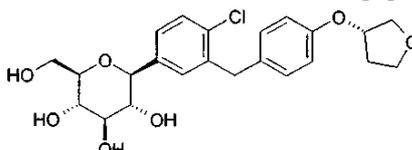
при введении которой человеку натошак в однократной дозе наблюдаются следующие результаты:

нормированное по дозе значение $C_{\max,ss, \text{norm}}$ в диапазоне от 16 до 48 нмоль/л/мг и

нормированное по дозе $AUC_{\tau,ss, \text{norm}}$ в диапазоне от 112 до 306 нмоль·ч/л/мг.

В одном варианте при введении указанной фармацевтической композиции наблюдаются указанные нормированные по дозе значения $C_{\max,ss, \text{norm}}$ и $AUC_{\tau,ss, \text{norm}}$ в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 5 до 25 мг при введении человеку натошак в многократных дозах.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



(I.9)

при введении которой человеку натошак в многократных дозах наблюдаются следующие результаты:

нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max,ss, \text{norm}}$ в диапазоне от 25 до 27 нмоль/л/мг и

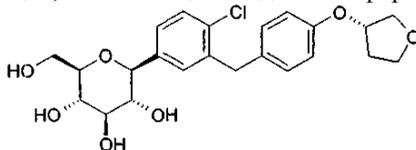
нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{\tau,ss, \text{norm}}$ в диапазоне от 184 до 200 нмоль·ч/л/мг.

В одном варианте при введении указанной фармацевтической композиции наблюдаются указанные нормированные по дозе геометрические средние значения $C_{\max,ss, \text{norm}}$ и $AUC_{\tau,ss, \text{norm}}$ в дозах указанного соединения формулы (I.9) в диапазоне от 2,5 до 25 мг при введении человеку натошак в многократных дозах.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, распределение частиц которой по размерам составляет $X_{90} < 200$ мкм.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, в которой содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет 25% или менее в расчете на массу указанной композиции.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I.9)



(I.9)

распределение частиц которой по размерам составляет $X_{90} < 200$ мкм, причем содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет 25% или менее в расчете на массу указанной композиции.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, которая включает кристаллическую форму (I.9X) указанного соединения формулы (I.9).

Фармацевтическая композиция, как указано выше, распределение частиц которой по размерам составляет $X_{90} < 150$ мкм, $X_{90} < 100$ мкм или $X_{90} < 90$ мкм.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, в которой содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет 20% или менее в расчете на массу указанной композиции или 15% или менее в расчете на массу указанной композиции.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, распределение частиц которой по размерам составляет $X_{90} < 100$ мкм, причем содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет 20% или менее в расчете на массу указанной композиции.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, распределение частиц которой по размерам составляет $X_{90} < 90$ мкм, причем содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет 15% или менее в расчете на массу указанной композиции.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, содержащая дезинтегрирующий агент и связующий агент, и массовое соотношение указанного дезинтегрирующего агента и указанного связующего агента составляет от 1,5:3,5 до 1:1.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, в которой по крайней мере 99 мас.% частиц указанного связующего агента характеризуются диаметром 250 мкм или менее.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, в которой указанным связующим агентом является гидроксипропилцеллюлоза.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, которую получают влажной грануляцией с высоким сдвигом, причем указанная композиция дополнительно включает разбавитель, где 5-20 мас.% указанного сухого разбавителя добавляют в композицию после стадии указанной влажной грануляции.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, в которой указанным разбавителем является микрокристаллическая целлюлоза.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, причем влажная грануляция с высоким сдвигом включает следующие стадии:

(1) предварительное смешивание соединения формулы (I.9) и основной порции эксципиентов, включая связующий агент, в смесителе, при этом получают предварительную смесь;

(2) грануляция предварительной смеси, полученной на стадии (1), при добавлении жидкости для грануляции, предпочтительно воды;

(3) высушивание гранул, полученных на стадии (2), в сушилке с псевдооживленным слоем или сушильном шкафу;

(4) необязательно, сухое просеивание высушенных гранул, полученных на стадии (3);

(5) смешивание сухих гранул, полученных на стадии (4), с остальными эксципиентами, такими как скользящее вещество и смазывающее вещество, в смесителе, при этом получают конечную смесь;

(6) таблетирование конечной смеси, полученной на стадии (5), прессованием в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают ядра таблеток;

(7) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (6).

Фармацевтическая композиция, как указано выше, следующего состава:

	Кол-во (мас.%)
Соединение формулы (I.9)	0,5 - 25
Один или более разбавителей	65 - 93
Один или более связующих агентов	1 - 5
Один или более дезинтегрирующих агентов	1 - 4
Необязательно одну или более дополнительных добавок	до 100 %

Фармацевтическая композиция, как указано выше, следующего состава:

	Количество (мас.%)
Соединение формулы (I.9)	0,5 - 25
Моногидрат лактозы	28 - 70
Микрокристаллическая целлюлоза	20 - 50
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармелозы	1 - 4
Дополнительные добавки	до 100 %

Фармацевтическая композиция, как указано выше, которая дополнительно включает одно или более смазывающих веществ.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, в которой смазывающим веществом является стеарат магния.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, которая дополнительно включает одно или более скользящих веществ.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, в которой скользящим веществом является коллоидный диоксид кремния.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, которая дополнительно включает одно или более пленочных покрытий.

Фармацевтическая композиция, как указано выше, в которой указанное пленочное покрытие наносят в количестве 1-5% и которая включает гипромеллозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана, оксиды железа и, необязательно, дополнительно включает красители.

Фармацевтическая дозированная форма, включающая любую из фармацевтических композиций, описанных выше. Например, фармацевтическая дозированная форма представляет собой таблетку.

Способ лечения заболевания(ний), как описано в данном контексте, включающий введение пациенту любой из фармацевтических композиций или лекарственных форм, описанных в данном контексте.

Способ влажной грануляции для получения фармацевтической дозированной формы, включающей соединение формулы (I.9) и один или более эксципиентов, причем указанный способ включает следующие стадии:

(1) предварительное смешивание указанного соединения формулы (I.9) и основной порции эксципиентов, включая связующий агент, в смесителе, при этом получают предварительную смесь;

(2) грануляция предварительной смеси, полученной на стадии (1), при добавлении жидкости для грануляции, предпочтительно воды;

(3) высушивание гранул, полученных на стадии (2), в сушилке с псевдооживленным слоем или сушильном шкафу;

(4) необязательно, просеивание через сито высушенных гранул, полученных на стадии (3);

(5) смешивание сухих гранул, полученных на стадии (4), с остальными эксципиентами в смесителе, при этом получают конечную смесь;

(6) таблетирование конечной смеси, полученной на стадии (5), прессованием в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают ядра таблеток;

(7) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (6).

В одном варианте по крайней мере 99 мас.% частиц указанного связующего агента характеризуются диаметром 250 мкм или менее. В одном варианте эксципиенты, применяемые на стадии (1), также включают разбавитель, причем 80-95 мас.% разбавителя предварительно смешивают с соединением формулы (I.9) на стадии (1) и разбавитель в количестве 5-20 мас.% добавляют в указанную композицию в качестве сухой добавки на стадии (5).

Фармацевтическая композиция, которую получают способом, описанным выше.

Процесс прямого прессования для получения фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I.9) и один или более эксципиентов, где указанный способ включает следующие стадии:

(1) Предварительное смешивание соединения формулы (I.9) и основной порции эксципиентов в смесителе, при этом получают предварительную смесь;

(2) необязательно, сухое просеивание предварительной смеси через сито для отделения слипшихся частиц и повышения однородности смеси;

(3) смешивание предварительной смеси, полученной на стадии (1) или (2), в смесителе, необязательно, с добавлением остальных эксципиентов в смесь при перемешивании;

(4) таблетирование конечной смеси, полученной на стадии (3), прессованием в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают ядра таблеток;

(5) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (4).

Фармацевтическая композиция, которую получают способом, описанным выше.

Способ сухой грануляции для получения фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I.9), и один или более эксципиентов, причем указанный способ включает следующие стадии:

(1) Смешивание указанного соединения формулы (I.9) со всеми эксципиентами или порцией эксципиентов в смесителе;

(2) уплотнение смеси, полученной на стадии (1), в пригодном ротационном уплотнителе;

(3) измельчение лент, полученных на стадии (2), с использованием пригодных стадий измельчения или просеивания, при этом получают гранулы;

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

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

(6) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (3).

Фармацевтическая композиция, которую получают способом, описанным выше.

Определения.

Термин "активный ингредиент" фармацевтической композиции по настоящему изобретению обозначает ингибитор SGLT2 по настоящему изобретению. В данном контексте иногда вместо термина "активный ингредиент" используется также термин "активное соединение".

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

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 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.

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.

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).

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 (6,11 ммоль/л). Термин "натощак" является обычным медицинским значением.

Термин "гипергликемия" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак составляет значение выше предела нормального диапазона, более 110 мг/дл (6,11 ммоль/л). Термин "натощак" является обычным медицинским термином.

Термин "гипогликемия" обозначает состояние, при котором у пациента концентрация глюкозы в крови натощак составляет значение ниже предела нормального диапазона от 60 до 115 мг/дл (от 3,3 до 6,3 ммоль/л).

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

Термин "нарушенный уровень глюкозы натощак (IFG)" 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.

Термин "нарушенная толерантность к глюкозе (IGT)" обозначает состояние, при котором концентрация глюкозы в крови или сыворотке у пациента через 2 ч 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 ч после приема пищи, измеряют по уровню сахара в крови в мг глюкозы на 1 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 ч после приема пищи менее 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

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 женщин).

Термины "сенситизация к инсулину", "улучшение резистентности к инсулину" или "снижение резистентности к инсулину" являются синонимами и используются взаимозаменяемо.

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. et al., JAMA, 287, 356-359 (2002)). Способ определения резистентности к инсулину включает эугликемический-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-ного перцентиля в основной исследуемой популяции (методика ВОЗ). Достаточно менее трудоемкими по сравнению с клэмп-методом являются методы так называемых минимальных моделей, в которых в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста концентрацию глюкозы и инсулина в крови измеряют через определенные интервалы времени и полученные данные используют для расчета индекса резистентности к инсулину. Такой метод не позволяет 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. et al., Diabetes Care, 24: 362-365 (2001)). Методы определения индекса ГМО-РИ для оценки чувствительности к инсулину описаны в статье (Matthews et al., Diabetologia, 28, 412-419 (1985)), соотношения интактного проинсулина и инсулина и эугликемический клэмп-метод описаны в статье (Forst et al., 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. et al., 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 IFG 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 прежде всего 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 et al., *Diabetologia*, 28, 412-419, (1985)), соотношению интактного проинсулина и инсулина (Forst et al., *Diabetes*, 52(Suppl.1): A459 (2003)), секреции инсулина/С-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 et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, 31, 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.V. Meigs et al., *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 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 кровяное давление, 3) гиперлипидемия, 4) один или более симптомов 1-й степени в зависимости от диагноза IFG или НГТ или диабета типа 2. 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 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 глюкозотолерантный тест, уровень сахара в крови больного диабетом превышает 200 мг глюкозы на 1 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 глюкозы 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 1 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. $<6,5\%$ от общего 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%, прежде всего 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. et al., *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. et al., Am. J. Epidemiol. 156, 1070-1077 (2002)). Уровни триглицеридов и холестерина-ЛПВП в крови можно также 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 "ингибитор SGLT2", использованный в данном контексте, обозначает соединения, прежде всего глюкопиранозилпроизводные, т.е. соединения, содержащие глюкопиранозильный фрагмент, которые ингибируют натрийзависимый белок-переносчик глюкозы 2 (SGLT2), прежде всего SGLT2 человека (hSGLT2). Предпочтительно соединения, ингибирующие hSGLT2, характеризуются значением IC_{50} менее 1000 нМ, более предпочтительно менее 100 нМ, наиболее предпочтительно менее 50 нМ. Ингибирующую активность соединений в отношении hSGLT2 можно оценить методами, описанными в литературе, прежде всего описанными в заявках WO 2005/092877 или WO 2007/093610 (с. 23-24), которые включены в полном объеме в настоящее описание. Термин "ингибитор SGLT2" включает также любые их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, включая соответствующие кристаллические формы.

Термин "лечение" включает медикаментозное лечение пациентов, у которых наблюдается прогрессирование указанного состояния, прежде всего 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 и способы по настоящему изобретению можно использовать, например, для медикаментозного лечения в течение определенного периода времени, а также для продолжительного курса лечения.

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

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, при этом каждый из указанных типов таблеток не содержит или содержит одно или более покрытий. Термин "таблетка" включает также мини-таблетки, 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 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 порошкообразная рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9).

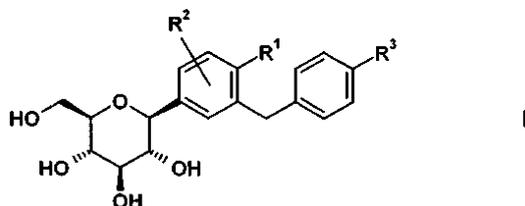
На фиг. 2 представлены результаты термического анализа и определения температуры плавления кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9), полученные методом ДСК.

На фиг. 3 представлены результаты введения соединения по настоящему изобретению крысам линии ZDF.

Подробное описание настоящего изобретения

Объекты настоящего изобретения, прежде всего фармацевтические композиции, способы и применения, относятся к ингибиторам SGLT2, как описано в данном контексте.

Предпочтительно ингибитор SGLT2 выбран из глюкопиранозилзамещенных производных бензола формулы (I)



где R¹ обозначает Cl, метил или цианогруппу;

R² обозначает H, метилметокси или гидроксигруппу;

R³ обозначает (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу, или пролекарство одного из вышеупомянутых ингибиторов SGLT2.

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 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2008/020011, WO 2008/055870.

Вышеупомянутые глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) содержат следующие предпочтительные заместители:

R¹ предпочтительно обозначает хлор или цианогруппу, прежде всего хлор;

R² предпочтительно обозначает H;

R³ предпочтительно обозначает (R)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу или (S)-тетрагидрофуран-3-илоксигруппу.

Глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) предпочтительно выбирают из группы, включающей соединения (I.8)-(I.11):

(I.8)	<p>1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол,</p>
(I.9)	<p>1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол,</p>
(I.10)	<p>1-метил-2-[4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол,</p>
(I.11)	<p>1-метил-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол.</p>

Более предпочтительные глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) выбирают из группы, включающей соединения (I.8), (I.9) и (I.11).

Еще более предпочтительные глюкопиранозилзамещенные производные бензола формулы (I) выбирают из группы, включающей соединения (I.8) и (I.9).

Согласно настоящему изобретению определения вышеперечисленных глюкопиранозилзамещенных производных бензола формулы (I) также включают их гидраты, сольваты и полиморфные формы, а также пролекарства. Кристаллическая форма предпочтительного соединения (I.8) описана в заявке WO 2006/117360, которая включена в полном объеме в описание настоящего изобретения. Кристаллическая форма предпочтительного соединения (I.9) описана в заявке WO 2006/117359, которая включена в полном объеме в описание настоящего изобретения. Кристаллическая форма предпочтительного соединения (I.11), описана в 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 ингибитора SGLT2. Кроме того, кристаллические формы соединений характеризуются физико-химической стабильностью, что обеспечивает достаточно высокую стабильность фармацевтической композиции при хранении.

Для исключения любых неопределенностей цитированные документы, в которых описаны указанные выше ингибиторы SGLT2, в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Предпочтительная кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (излучение $\text{CuK}\alpha$), которая включает пики угла 2θ при 18,84, 20,36 и $25,21^\circ (\pm 0,1^\circ 2\theta)$.

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

Более конкретно, кристаллическая форма (I.9X) 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 табл. 1.

Наиболее характерны пики с относительной интенсивностью I/I_0 выше 20.

Таблица 1

Порошковая рентгенограмма кристаллической формы соединения
(I.9X) (приведены пики только 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.9X) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha_1$, которая включает пики при углах $2\theta (\pm 0,1^\circ 2\theta)$, указанные на фиг. 1.

Кроме того, кристаллическая форма (I.9X) характеризуется температурой плавления, равной приблизительно $149 \pm 5^\circ\text{C}$ (которую определяли методом ДСК и которая обозначает температуру начала плавления, скорость нагревания 19 К/мин). Полученная методом ДСК зависимость 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 табл. 1, указанной выше, значения "2θ [°]" обозначают величину угла дифракции, а значения "d [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.9) 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).

В одном варианте фармацевтическая композиция или фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению содержит соединение (I.9), при этом по крайней мере 50 мас.% соединения (I.9) присутствует в виде кристаллической формы (I.9X), описанной в данном контексте. Предпочтительно в указанной композиции или стандартной лекарственной форме по крайней мере 80 мас.%, более предпочтительно по крайней мере 90 мас.% соединения (I.9) присутствует в виде кристаллической формы (I.9X), описанной в данном контексте.

На профиль растворения фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы по изобретению, содержащих активные фармацевтические ингредиенты, 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 фармацевтической дозированной формы по изобретению, предпочтительно характеризуются следующим объемным распределением частиц по размеру: по крайней мере 90% соответствующих частиц активного фармацевтического ингредиента характеризуются размером менее 200 мкм, т.е. $X_{90} < 200$ мкм.

Прежде всего, было установлено, что размер частиц глюкопиранозилзамещенного производного бензола формулы (I), прежде всего соединения (I.9) или его кристаллической формы (I.9X), оказывает влияние на технологичность композиции. Прежде всего, было установлено, что на технологичность композиции оказывают влияние частицы малого размера, прежде всего чрезвычайно малого размера (например, так называемые "тонкодисперсные" частицы, т.е. частицы, размер которых составляет менее 63 мкм) за счет их слипания или образования пленки во время процесса таблетирования. С другой стороны, частицы слишком большого размера оказывают отрицательное действие на профиль растворения фармацевтической композиции и фармацевтической дозированной формы, и таким образом снижают их биодоступность. Ниже описаны предпочтительные диапазоны распределения частиц по размерам.

Следовательно, в одном объекте настоящего изобретения предлагаются фармацевтическая композиция и фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению, содержащие глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), прежде всего соединения (I.9), предпочтительно в виде кристаллической формы (I.9X), предпочтительно характеризуется следующим объемным распределением частиц по размеру: по крайней мере 90% соответствующего активного фармацевтического ингредиента характеризуются размером частиц менее 200 мкм, т.е. $X_{90} < 200$ мкм, предпочтительно $X_{90} \leq 150$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \leq 100$ мкм, еще более предпочтительно $X_{90} \leq 90$ мкм. Кроме того, указанная композиция характеризуется следующим распределением частиц по размеру: предпочтительно $X_{90} \geq 1$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \geq 5$ мкм, еще более предпочтительно $X_{90} \geq 10$ мкм. Таким образом, указанные композиции характеризуются следующим распределением частиц по размеру: $1 \leq X_{90} < 200$ мкм, предпочтительно $1 \leq X_{90} \leq 150$ мкм, более предпочтительно $5 \leq X_{90} \leq 150$ мкм, еще более предпочтительно $5 \leq X_{90} \leq 100$ мкм, наиболее предпочтительно $10 \leq X_{90} \leq 100$ мкм. В предпочтительном варианте $X_{90} \leq 75$ мкм. В другом предпочтительном варианте $20 \leq X_{90} \leq 50$ мкм. В еще одном предпочтительном варианте $10 \leq X_{90} \leq 75$ мкм. В другом предпочтительном варианте $60 \leq X_{90} \leq 150$ мкм.

Кроме того, фармацевтическая композиция и фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению, содержащие глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), прежде всего соединения (I.9), предпочтительно в виде кристаллической формы (I.9X), предпочтительно характеризуются следующим объемным распределением частиц по размеру: предпочтительно $X_{50} \leq 90$ мкм, более предпочтительно $X_{50} \leq 75$ мкм, еще более предпочтительно $X_{50} \leq 50$ мкм, наиболее предпочтительно $X_{50} \leq 40$ мкм. С другой стороны, указанные композиции характеризуются следующим распределением частиц по размеру: предпочтительно $X_{50} \geq 1$ мкм, более предпочтительно $X_{50} \geq 5$ мкм, еще более предпочтительно $X_{50} \geq 8$ мкм. Таким образом, указанные композиции характеризуются следующим распределением частиц по размеру: предпочтительно $1 \leq X_{50} \leq 90$ мкм, прежде всего $1 \leq X_{50} \leq 75$ мкм, более предпочтительно $5 \leq X_{50} \leq 75$ мкм, еще более предпочтительно $5 \leq X_{50} \leq 50$ мкм. В предпочтительном варианте $8 \leq X_{50} \leq 40$ мкм.

Кроме того, фармацевтическая композиция и фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению, содержащие глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I), прежде всего соединения (I.9), предпочтительно в виде кристаллической формы (I.9X), предпочтительно характеризуются следующим объемным распределением частиц по размеру: предпочтительно $X_{10} \geq 0,1$ мкм,

более предпочтительно $X_{10} \geq 0,5$ мкм, еще более предпочтительно $X_{10} \geq 1$ мкм, прежде всего $X_{10} \geq 2$ мкм. Кроме того, в предпочтительном варианте $X_{10} \leq 10$ мкм, более предпочтительно $X_{10} \leq 5$ мкм. Таким образом, в предпочтительном варианте $0,5 \text{ мкм} \leq X_{10} \leq 10 \text{ мкм}$, предпочтительно $1 \text{ мкм} \leq X_{10} \leq 5 \text{ мкм}$.

Таким образом, фармацевтическая композиция и фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются распределением частиц по размеру, указанным выше (X_{90} , X_{50} и/или X_{10}), или одним из вариантов, описанных ниже.

Вариант	Глюкопиранозилзамещенное производное бензола, прежде всего соединение (I.9)
1	$X_{90} < 200 \text{ мкм}$
2	$1 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$
3	$5 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$
4	$10 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 100 \text{ мкм}$
5	$X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$ $1 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 75 \text{ мкм}$
6	$X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 50 \text{ мкм}$
7	$X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$ $1 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 75 \text{ мкм}$ $X_{10} \geq 0,1 \text{ мкм}$
8	$X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$ $5 \text{ мкм} \leq X_{50} \leq 50 \text{ мкм}$ $X_{10} \geq 0,5 \text{ мкм}$

Значение X_{90} соответствует величине 90% на диаграмме объемного распределения, полученной с использованием лазерного дифрактометра. Другими словами согласно настоящему изобретению значение X_{90} обозначает, что в образце присутствует 90% частиц (распределение по объему), диаметр которых меньше указанного значения. Аналогичным образом, значение X_{50} соответствует величине 50% (средний размер 50% частиц) на диаграмме объемного распределения, полученной с использованием лазерного дифрактометра. Другими словами, согласно настоящему изобретению значение X_{50} обозначает, что в образце присутствует 50% частиц (распределение по объему), диаметр которых меньше указанного значения. Аналогичным образом значение X_{10} соответствует величине 10% на диаграмме распределения по объему, полученной с использованием лазерного дифрактометра. Другими словами, согласно настоящему изобретению значение X_{10} обозначает, что в образце присутствует 10% частиц (распределение по объему), диаметр которых меньше указанного значения.

Предпочтительно все значения X_{90} , X_{50} , X_{10} (распределение по объему), описанные в данном контексте, получены методом дифракции лазерного излучения, прежде всего методом малоуглового лазерного светорассеяния, т.е. методом на основе дифракции Фраунгофера. Предпочтительный способ анализа описан в экспериментальной части данного описания. Метод дифракции лазерного излучения позволяет определить среднеобъемный размер частицы, 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 микроскопии, прежде всего методом электронной микроскопии или методом сканирующей электронной микроскопии.

Ниже приводится подробное описание пригодных эксципиентов и носителей, входящих в состав фармацевтической композиции по изобретению.

Фармацевтическая композиция по изобретению обычно включает один или более разбавителей, один или более дезинтегрирующих агентов, и, необязательно, один или более связующих агентов. Некоторые эксципиенты могут выполнять две или более функции одновременно, например, могут использоваться в качестве наполнителя и связующего агента.

Пригодными разбавителями (другое название - наполнители) по настоящему изобретению являются, например, лактоза, прежде всего моногидрат лактозы, целлюлоза и ее производные, такие как порошкообразная целлюлоза, микрокристаллическая или силилированная микрокристаллическая целлюлоза, ацетат целлюлозы, крахмал и его производные, такие как предварительно желатинизированный крахмал, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, стерильная кукуруза, хлорид натрия, карбонат кальция, фосфат кальция, прежде всего двузамещенный фосфат кальция, сульфат кальция, дикальций или трикальций фосфат, карбонат магния, оксид магния, сахара и их производные, такие как сахарная пудра, фруктоза, сахароза, декстраты, декстрин, комплекс D-сорбита и сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, декстроза, полидекстроза, трегалоза, мальтоза, мальтит, маннит, мальтодекстрин, сорбит, инулин, ксилит, эритрит, изомальт, каолин и лактит.

Предпочтительными разбавителями являются моногидрат лактозы и микрокристаллическая целлюлоза.

Пригодными дезиоэгирующими агентами по настоящему изобретению, например, являются порошкообразная целлюлоза, кросповидон, натриевая соль кроскармеллозы, докюзат натрия, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, алюмосиликат магния, микрокристаллическая целлюлоза, полакрилин калия, натриевая соль гликолята крахмала, крахмал, прежде всего предварительно желатинированный крахмал и кукурузный крахмал. Предпочтительным дезинтегрирующим агентом является натриевая соль кроскармеллозы

Согласно настоящему изобретению можно использовать любые стандартные связующие агенты, используемые в фармацевтических композициях. В качестве связующих агентов можно использовать, например, природные или частично или полностью синтетические полимеры, выбранные из аравийской камеди, агара, альгиновой кислоты, карбомеров, натриевой соли кармеллозы, каррагинана, фталатацетата целлюлозы, препаратов рожкового дерева, хитозана, сахарной пудры, коповидона, повидона, хлопкового масла, декстрата, декстрина, декстрозы, полидекстрозы, мальтодекстрина, мальтозы, целлюлозы и ее производных, таких как микрокристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза (метилловый эфир гидроксипропилцеллюлозы), крахмала и его производных, таких как предварительно желатинированный крахмал, гидроксипропилкрахмал, кукурузный крахмал, желатина, глицерилбегената, трагакантовой камеди, гуаровой камеди, гидрированных растительных масел, инулина, полоксамера, поликарбофилов, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, сополимеров N-винилпирролидона и винилацетата, полиметакрилатов, полиэтиленгликолей, альгинатов, таких как альгинат натрия, желатина, сахарозы, подсолнечного масла, зеина, а также их производных и смесей. Предпочтительными связующими агентами являются микрокристаллическая целлюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

В одном объекте количество частиц малого размера снижают путем использования тонкодисперсного связующего агента для получения фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы. Соответственно в одном варианте для получения композиции по настоящему изобретению используют связующий агент в виде тонкодисперсных частиц. В настоящем изобретении предлагается способ получения фармацевтической композиции, включающей глюкопиранозилазамещенные производные бензола формулы (I), прежде всего соединение (I.9) или его кристаллическую форму (I.9X), и тонкодисперсный связующий агент. В одном варианте по крайней мере 99 мас.% частиц связующего агента характеризуются размером 250 мкм или менее. В другом варианте по крайней мере 99,5% частиц связующего агента характеризуются размером 250 мкм или менее. Например, связующим агентом в композиции по настоящему изобретению является гидроксипропилцеллюлоза Klucel EXF. Другим примером связующего агента с частицами малого размера является Коповидон Kollidon VA 64 fine.

В одном объекте настоящего изобретения используют гидроксипропилцеллюлозу низкой вязкости. Гидроксипропилцеллюлоза различных марок с различной молекулярной массой выпускается различными фирмами, например, 80000, 95000, 140000, 370000, 850000 и 1150000. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой молекулярной массой характеризуется низкой вязкостью, гидроксипропилцеллюлоза с высокой молекулярной массой соответственно характеризуется высокой вязкостью. Для получения фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению предпочтительной является гидроксипропилцеллюлоза с низкой вязкостью. Соответственно в одном варианте для получения фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению используют марки гидроксипропилцеллюлозы с молекулярной массой не более 370000. В другом варианте для получения фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению используют марки гидроксипропилцеллюлозы с молекулярной массой не более 140000. В другом варианте для получения фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению используют марки гидроксипропилцеллюлозы с молекулярной массой 80000 или 95000.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также включать один или более смазывающих веществ. Пригодными смазывающими веществами по настоящему изобретению являются стеариновая кислота, а также ее соли, включая тальк, стеарат натрия, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицерилмоностеарат, прежде всего стеарат магния, полиэтиленгликоли, прежде всего полиэтиленгликоль с молекулярной массой в диапазоне от приблизительно 4400 до приблизительно 9000, гидрированное касторовое масло, жирная кислота, например, фумаровая кислота, а также соли жирных кислот, прежде всего соли кальция, магния, натрия или калия, например, бегенат кальция, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия или стеарат магния (например, продукт Nu-Qual®, фирмы Mallinckrodt), глицериды, такие как глицерилбегенат (продукт Compritol® 888), продукты Dynasan® 118 или Boeson® VP.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также включать одно или более скользящих соединений. Пригодными скользящими соединениями по настоящему изобретению являются диоксид кремния, прежде всего коллоидный диоксид кремния (например, продукты Аэросил (Aerosil®), Cab-O-Sil®), стеариновая кислота, а также ее соли, включая стеарат натрия, стеарат кальция,

стеарат цинка, стеарат магния, силикат магния, силикат кальция, трисиликат магния и тальк. Предпочтительными скользящими соединениями являются коллоидный диоксид кремния и тальк.

В другом варианте фармацевтическая композиция по изобретению включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Один или более разбавителей	65 - 93
Один или более связующих агентов	1 - 5
Один или более дезинтегрирующих агентов	1 - 4
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В одном объекте настоящего изобретения в качестве активного ингредиента предлагается соединение формулы (I), например, соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В другом варианте изобретения фармацевтическая композиция включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Один или более разбавителей	65 - 90
Один или более связующих агентов	1 - 5
Один или более дезинтегрирующих агентов	1 - 3
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В одном объекте изобретения в качестве активного ингредиента предлагается соединение формулы (I), например, соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В другом варианте фармацевтическая композиция по изобретению включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 17
Один или более разбавителей	70 - 90
Один или более связующих агентов	1 - 5
Один или более дезинтегрирующих агентов	1 - 4
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В другом объекте изобретения в качестве активного ингредиента используют соединение формулы (I), например, формулы (I.9) или его кристаллическую форму (I.9X).

В другом варианте фармацевтическая композиция по изобретению включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	1 - 25
Один или более разбавителей	69 - 93
Один или более связующих агентов	1 - 3
Один или более дезинтегрирующих агентов	1 - 3
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В одном объекте изобретения в качестве активного ингредиента предлагается соединение формулы (I), например, соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В другом варианте фармацевтическая композиция по изобретению включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Моногидрат лактозы	28 - 70
Микрокристаллическая целлюлоза	20 - 50
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармелозы	1 - 4
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В одном объекте изобретения в качестве активного ингредиента предлагается соединение формулы (I), например, соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В другом варианте фармацевтическая композиция по изобретению включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Моногидрат лактозы	35 - 90
Микрокристаллическая целлюлоза	0 - 30
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармелозы	1 - 3
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В одном объекте изобретения в качестве активного ингредиента предлагается соединение формулы (I), например, соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В другом варианте фармацевтическая композиция по изобретению включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 25
Моногидрат лактозы	35 - 70
Микрокристаллическая целлюлоза	20 - 40
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармелозы	1 - 3
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В одном объекте изобретения в качестве активного ингредиента предлагается соединение формулы (I), например, соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В другом варианте фармацевтическая композиция по изобретению включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	0,5 - 17
Моногидрат лактозы	28 - 60
Микрокристаллическая целлюлоза	30 - 50
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармелозы	1 - 4
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В одном объекте изобретения в качестве активного ингредиента предлагается соединение формулы (I), например, соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В другом варианте фармацевтическая композиция по изобретению включает ингредиенты, указанные ниже в таблице.

	Количество (мас.%)
Активный ингредиент	1 - 25
Моногидрат лактозы	39 - 63
Микрокристаллическая целлюлоза	20 - 40
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармелозы	1 - 3
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В другом объекте изобретения в качестве активного ингредиента предлагается соединение формулы (I), например, соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В одном варианте массовое соотношение указанного дезинтегрирующего агента и указанного связующего агента в фармацевтической композиции по изобретению составляет от 1,5:3,5 до 1:1.

В другом объекте изобретения было установлено, что количество активного ингредиента, а именно глюкопиранозилзамещенного производного бензола формулы (I), прежде всего соединения (I.9) или его кристаллической формы (I.9X), влияет на технологичность получения фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы, прежде всего высокое содержание активного ингредиента влияет на технологичность композиции по причине слипания или образования пленки во время процесса таблетирования. Соответственно в одном варианте содержание активного ингредиента составляет 25% или менее в расчете на массу фармацевтической композиции. В другом варианте содержание активного ингредиента составляет 20% или менее, предпочтительно 15% или менее в расчете на массу фармацевтической композиции. Содержание активного ингредиента предпочтительно составляет от 0,5 до 25% в расчете на массу фармацевтической композиции. Более предпочтительно содержание активного ингредиента составляет от 1,0 до 20% в расчете на массу фармацевтической композиции. Еще более предпочтительно содержание активного ингредиента составляет от 2,0 до 15% в расчете на массу фармацевтической композиции.

Ниже описаны предпочтительные диапазоны количества глюкопиранозилзамещенного производного бензола в лекарственной форме по настоящему изобретению. Такие диапазоны обозначают количества, которые вводят раз в сутки взрослому пациенту, например, с массой тела приблизительно 70 кг и которые соответственно разделяют на дозы для введения 2, 3, 4 или более раз в сутки с учетом другого способа введения и возраста пациента. Диапазоны доз и количеств рассчитывают для активного ингредиента.

Предпочтительно количество глюкопиранозилзамещенного производного бензола, прежде всего соединения (I.9) или его кристаллической формы (I.9X), находится в диапазоне от 0,5 до 100 мг, предпочтительно от 0,5 до 50 мг, более предпочтительно от 1 до 25 мг, еще более предпочтительно от 5 до 25 мг. Предпочтительные дозы глюкопиранозилзамещенного производного бензола составляют, например, 1, 2, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 и 50 мг.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно перерабатывать в таблетки, капсулы или таблетки с пленочным покрытием.

В одном варианте таблетка, содержащая фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, включает смазывающее вещество, такое как стеарат магния. Указанное смазывающее вещество присутствует в указанной таблетке в концентрации 0,25-2%.

В одном варианте таблетка, содержащая фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, включает скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния. Указанное скользящее вещество содержится в указанной таблетке в концентрации 0,25-2%.

На таблетку по настоящему изобретению можно наносить пленочное покрытие. Обычно содержание пленочного покрытия составляет 2-5% в расчете на общую массу композиции, и предпочтительно пленочное покрытие содержит пленкообразующий агент, пластификатор, агент против склеивания и, необязательно, один или более пигментов. Типичная композиция покрытия может включать гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), ПЭГ, тальк, диоксид титана и, необязательно, оксид железа, включая краситель красного и/или желтого цвета на основе оксида железа.

Например, пленочное покрытие по настоящему изобретению включает 50% гипромеллозы, 5% макрогола, 24,75% оксида титана, 20% талька и 0,25% оксида железа желтого (Opadry желтый 02B38190).

В одном объекте пленочное покрытие по настоящему изобретению включает ингредиенты, указанные в таблице ниже:

	Количество (мас.%)
Пленкообразующий агент	30 - 70
Один или более пластификаторов	1 - 10
Один или более агентов против склеивания	5 - 30
Один или более красителей	0 - 30
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

В одном варианте предлагается фармацевтическая дозированная форма по изобретению со следующим профилем растворения: по крайней мере 75 мас.%, по крайней мере 80 мас.%, предпочтительно по крайней мере 90 мас.% фармацевтически активного ингредиента растворяется через 45 мин. В другом варианте по крайней мере 75 мас.%, по крайней мере 80 мас.%, предпочтительно по крайней мере 90 мас.% фармацевтически активного ингредиента растворяется через 30 мин. В еще одном варианте по крайней мере 65 мас.%, по крайней мере 75 мас.%, по крайней мере 80 мас.%, предпочтительно по крайней мере 90 мас.% фармацевтически активного ингредиента растворяется через 15 мин. Растворимость определяют стандартным способом, например, описанным в сборниках стандартов различных фармакопей, например, в фармакопее США (USP31-NF26 S2, глава 711 (растворимость)).

В одном варианте фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению распадается в течение 40 мин, в другом варианте в течение 30 мин, предпочтительно в течение 20 мин, более предпочтительно в течение 15 мин. Распадаемость определяют стандартным способом, например, описанным в сборниках стандартов различных фармакопей, например, в фармакопее США (USP31-NF26 S2, глава 701 (распадаемость)).

В другом варианте фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению характеризуется высокой степенью однородности состава, предпочтительно в диапазоне от 85 до 115 мас.%, более предпочтительно от 90 до 110 мас.%, еще более предпочтительно от 95 до 105 мас.% в расчете на массу фармацевтического ингредиента. Однородность состава можно оценить стандартным способом, например, как описано в различных фармакопеях, например, с использованием 10 произвольно выбранных лекарственных форм.

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

Пригодные способы получения таблетки включают прессование порошкообразной фармацевтической композиции, т.е. прямое прессование указанной композиции или прессование фармацевтической композиции в форме гранул, и с использованием при необходимости дополнительных эксципиентов.

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

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

При влажной грануляции в качестве жидкости для грануляции можно использовать растворитель в отдельности или растворы одного или более связующих агентов в одном растворителе или смеси растворителей. Пригодные связующие агенты описаны в данном контексте. Примеры указанных агентов включают гипромеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон и коповидон. Пригодными растворителями являются, например, очищенная вода, этанол, метанол, изопропанол, ацетон, прежде всего очищенная вода, включая их смеси. Растворитель представляет собой легучее соединение, которое отсутствует в конечном продукте. Один или более активных ингредиентов и другие эксципиенты, прежде всего один или более разбавителей, а также один или более дезинтегрирующих агентов, обычно за исключением смазывающего вещества, предварительно смешивают и гранулируют в жидкости для грануляции, например, в грануляторе с высоким сдвигом. После стадии влажной грануляции обычно следует одна или более стадий сушки и просеивания. При этом для сушки продукта можно использовать, например, сушильный шкаф или сушилку с псевдооживленным слоем.

Высушенные гранулы просеивают через сито с требуемым размером ячеек. После необязательного добавления других эксципиентов, прежде всего дезинтегрирующего агента, связующего агента, наполнителя и/или скользящего вещества, за исключением смазывающего вещества, смесь перемешивают в пригодном смесителе, например, в гравитационном смесителе, затем добавляют одно или более смазывающих веществ, например, стеарат магния, и полученную смесь перемешивают.

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

- (1) предварительное смешивание активного ингредиента и основной порции эксципиентов, включая связующий агент, в смесителе, при этом получают предварительную смесь;
- (2) грануляция предварительной смеси, полученной на стадии (1), при добавлении жидкости для грануляции, прежде всего очищенной воды;
- (3) высушивание гранул, полученных на стадии (2), в сушилке с псевдооживленным слоем или сушильном шкафу;
- (4) необязательно, сухое просеивание высушенных гранул, полученных на стадии (3);
- (5) смешивание сухих гранул, полученных на стадии (4), с остальными эксципиентами, такими как наполнитель (или разбавитель), связующий агент, дезинтегрирующий агент и/или скользящее вещество, в смесителе, при этом получают основную смесь;
- (6) смешивание основной смеси, полученной на стадии (5), со смазывающим веществом в смесителе, при этом получают конечную смесь;
- (7) таблетирование конечной смеси, полученной на стадии (6), при ее прессовании в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают ядра таблеток;
- (8) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (7), при нанесении функционально неактивного покрытия.

Было установлено, что добавление порции разбавителя после стадии влажной грануляции, например, в качестве сухой добавки, снижает вероятность слипания и/или образования пленки в процессе получения фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы. Добавление дополнительного количества разбавителей после стадии влажной грануляции также способствует повыше-

нию физической стабильности фармацевтической дозированной формы (твердости таблетки). Соответственно в одном варианте в процессе влажной грануляции по настоящему изобретению разбавитель добавляют после проведения влажной грануляции, например, в качестве сухой добавки, такой как, например, компонент, используемый на стадии (5), описанной выше. В одном варианте количество разбавителя, который добавляют после стадии влажной грануляции в качестве сухой добавки, такой как, например, компонент, используемый на стадии (5), описанной выше, составляет от 1 до 20% в расчете на массу таблетки (без пленочного покрытия), предпочтительно от 2,5 до 10% в расчете на массу таблетки (без пленочного покрытия). В качестве разбавителя используют, например, микрокристаллическую целлюлозу. Разбавитель можно добавлять на стадиях (1) и (5), как описано выше в данном контексте.

В одном объекте фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают влажной грануляцией с высоким сдвигом.

В настоящем изобретении также предлагается фармацевтическая композиция, которую получают способом, описанным выше.

Типичный способ прямого прессования по настоящему изобретению для получения фармацевтической композиции включает следующие стадии:

- (1) предварительное смешивание активного ингредиента и основной порции эксципиентов в смесителе, при этом получают предварительную смесь;
- (2) необязательно, сухое просеивание предварительной смеси через сито для удаления слипшихся частиц и повышения однородности;
- (3) смешивание предварительной смеси, полученной на стадии (1) или (2), в смесителе, необязательно с добавлением остальных эксципиентов в смесь, при перемешивании;
- (4) таблетирование конечной смеси, полученной на стадии (3), при ее прессовании в пригодном прессе для таблетирования, при этом получают ядра таблеток;
- (5) необязательно, нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток, полученные на стадии (4), при нанесении функционально неактивного покрытия.

В настоящем изобретении также предлагается фармацевтическая композиция, которую получают способом, описанным выше.

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

- (1) смешивание активного ингредиента со всеми эксципиентами или порцией эксципиентов в смесителе;
- (2) уплотнение смеси, полученной на стадии (1), в пригодном ротационном уплотнителе;
- (3) измельчение лент, полученных на стадии (2), при этом получают гранулы, предпочтительно гранулы небольшого размера, с использованием пригодных стадий измельчения или просеивания;
- (4) необязательно, смешивание гранул, полученных на стадии (3), с остальными эксципиентами в смесителе, при этом получают конечную смесь;
- (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), при нанесении функционально неактивного покрытия.

В одном варианте размер гранул по настоящему изобретению находится в диапазоне от 25 до 800 мкм, например от 40 до 500 мкм. Размер гранул можно определять с использованием ситового анализа, например ультразвукового сита. В другом варианте по крайней мере 80%, по крайней мере 90% или по крайней мере 95 мас.% полученных гранул находятся в указанном диапазоне размеров.

В одном варианте фармацевтическая композиция или фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению характеризуется специфическим фармакокинетическим профилем после введения субъекту, прежде всего человеку, как, например, описано ниже в данном контексте.

Соответственно в другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 2,5 мг наблюдаются следующие результаты: C_{max} от 40,3 до 96,3 нмоль/л и AUC от 283 до 677 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 2,5 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение C_{max} от 52,9 до 66,6 нмоль/л и геометрическое среднее значение AUC от 394 до 468 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 5,0 мг наблюдаются следующие результаты: C_{max} от 123 до 230 нмоль/л и AUC_{0-inf} от 1,000 до 1,310 нмоль·ч/л.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 10,0 мг наблюдаются следующие результаты: C_{max} от 143 до 796 нмоль/л и AUC от 1,170 до 3,190 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 10,0 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение C_{max}

от 221 до 372 нмоль/л и геометрическое среднее значение AUC от 1,690 до 2,660 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 25,0 мг наблюдаются следующие результаты: C_{\max} от 334 до 1,030 нмоль/л и AUC от 2,660 до 7,640 нмоль·ч/л.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 25,0 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение C_{\max} от 490 до 709 нмоль/л и геометрическое среднее значение AUC от 3,750 до 6,130 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 50,0 мг наблюдаются следующие результаты: C_{\max} от 722 до 2,020 нмоль/л и AUC от 6,450 до 14,100 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе 50,0 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение C_{\max} от 1,080 до 1,140 нмоль/л и геометрическое среднее значение $AUC_{0-\infty}$ от 8,310 до 8,460 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

а) в дозе 2,5 мг:

- 1) C_{\max} от 40,3 до 96,3 нмоль/л,
- 2) AUC от 283 до 677 нмоль·ч/л; и/или

б) в дозе 5,0 мг:

- 1) C_{\max} от 123 до 230 нмоль/л,
- 2) AUC от 1,000 до 1,310 нмоль·ч/л; и/или

в) в дозе 10,0 мг:

- 1) C_{\max} от 143 до 796 нмоль/л,
- 2) AUC от 1,170 до 3,190 нмоль·ч/л; и/или

г) в дозе 25,0 мг:

- 1) C_{\max} от 334 до 1,030 нмоль/л,
- 2) AUC от 2,660 до 7,640 нмоль·ч/л; и/или

д) в дозе 50,0 мг:

- 1) C_{\max} от 722 до 2,020 нмоль/л,
- 2) AUC от 6,450 до 14,100 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

а) в дозе 2,5 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 52,9 до 66,6 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение AUC в диапазоне от 394 до 468 нмоль·ч/л; и/или

б) в дозе 10,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 221 до 372 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение AUC_T в диапазоне от 1,690 до 2,660 нмоль·ч/л; и/или

в) в дозе 25,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 490 до 709 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение AUC в диапазоне от 3,750 до 6,130 нмоль·ч/л; и/или

г) в дозе 50,0 мг:

- 1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 1,080 до 1,140 нмоль/л,
- 2) геометрическое среднее значение AUC в диапазоне от 8,310 до 8,460 нмоль·ч/л.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 2,5 мг наблюдаются следующие результаты: C_{\max} от 42,8 до 81,2 нмоль/л и $AUC_{0-\infty}$ от 326 до 631 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 2,5 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение C_{\max} от 52,9 до 61,3 нмоль/л и геометрическое среднее значение $AUC_{0-\infty}$ от 394 до 468 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 5,0 мг наблюдаются следующие результаты: C_{\max} от 123 до 230 нмоль/л и $AUC_{0-\infty}$ от 1,000 до 1,310 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 10,0 мг наблюдаются следующие результаты: C_{\max} от 143 до 796 нмоль/л и $AUC_{0-\infty}$ от 1,170 до 3,190 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 10,0 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение C_{\max} от 221 до 372 нмоль/л и геометрическое среднее значение $AUC_{0-\infty}$ от 1,690 до

2,660 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 25,0 мг наблюдаются следующие результаты: C_{\max} от 334 до 1,030 нмоль/л и $AUC_{0-\text{inf}}$ от 2,660 до 7,170 нмоль·ч/л.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 25,0 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение C_{\max} от 490 до 709 нмоль/л и геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ от 3,750 до 6,130 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 50,0 мг наблюдаются следующие результаты: C_{\max} от 722 до 2,020 нмоль/л и $AUC_{0-\text{inf}}$ от 6,450 до 14,100 нмоль·ч/л.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе 50,0 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение C_{\max} от 1,080 до 1,140 нмоль/л и геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ от 8,310 до 8,460 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

а) в однократной дозе 2,5 мг:

1) C_{\max} в диапазоне от 42,8 до 81,2 нмоль/л,

2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 326 to 631 нмоль·ч/л; и/или

б) в однократной дозе 5,0 мг:

1) C_{\max} в диапазоне от 123 до 230 нмоль/л,

2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 1,000 до 1,310 нмоль·ч/л; и/или

в) в однократной дозе 10,0 мг:

1) C_{\max} в диапазоне от 143 до 796 нмоль/л,

2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 1,170 до 3,190 нмоль·ч/л; и/или

г) в однократной дозе 25,0 мг:

1) C_{\max} в диапазоне от 334 до 1,030 нмоль/л,

2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 2,660 до 7,170 нмоль·ч/л; и/или

д) в однократной дозе 50,0 мг:

1) C_{\max} в диапазоне от 722 до 2,020 нмоль/л,

2) $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 6,450 до 14,100 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

а) в однократной дозе 2,5 мг:

1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 52,9 до 61,3 нмоль/л,

2) геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 394 до 468 нмоль·ч/л; и/или

б) в однократной дозе 10,0 мг:

1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 221 до 372 нмоль/л,

2) геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 1,690 до 2,660 нмоль·ч/л; и/или

в) в однократной дозе 25,0 мг:

1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 490 до 709 нмоль/л,

2) геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 3,750 до 6,130 нмоль·ч/л; и/или

г) в однократной дозе 50,0 мг:

1) геометрическое среднее значение C_{\max} в диапазоне от 1,080 до 1,140 нмоль/л,

2) геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в диапазоне от 8,310 до 8,460 нмоль·ч/л.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в многократных дозах 2,5 мг наблюдаются следующие результаты: $C_{\max,ss}$ от 40,3 до 96,3 нмоль/л и $AUC_{\tau,ss}$ от 283 до 677 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в многократных дозах 10,0 мг наблюдаются следующие результаты: $C_{\max,ss}$ от 166 до 479 нмоль/л и $AUC_{\tau,ss}$ от 1,350 до 2,600 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в многократных дозах 10,0 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение $C_{\max,ss}$ от 252 до 272 нмоль/л и геометрическое среднее значение $AUC_{\tau,ss}$ от 1,850 до 2,000 нмоль·ч/л.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в многократных дозах 25,0 мг наблюдаются следующие результаты: $C_{\max,ss}$ от 443 до 907 нмоль/л и $AUC_{\tau,ss}$ от 2,790 до 7,640 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в многократных дозах 25,0 мг наблюдаются следующие результаты: геометрическое среднее значение $C_{\max,ss}$ от 622 до 676 нмоль/л и геометрическое среднее значение $AUC_{\tau,ss}$ от 4,640 до 4,890 нмоль·ч/л.

В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

- а) в многократных дозах 2,5 мг:
 - 1) $C_{\max,ss}$ от 40,3 до 96,3 нмоль/л,
 - 2) $AUC_{\tau,ss}$ от 283 до 677 нмоль·ч/л; и/или
- б) в многократных дозах 10,0 мг:
 - 1) $C_{\max,ss}$ от 166 до 479 нмоль/л,
 - 2) $AUC_{\tau,ss}$ от 1,350 до 2,600 нмоль·ч/л, и/или
- в) в многократных дозах 25,0 мг:
 - 1) $C_{\max,ss}$ от 443 до 907 нмоль/л,
 - 2) $AUC_{\tau,ss}$ от 2,790 до 7,640 нмоль·ч/л.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак наблюдаются следующие результаты:

- а) в многократных дозах 10,0 мг:
 - 1) геометрическое среднее значение $C_{\max,ss}$ от 252 до 272 нмоль/л,
 - 2) геометрическое среднее значение $AUC_{\tau,ss}$ от 1,850 до 2,000 нмоль·ч/л; и/или
- б) в многократных дозах 25,0 мг:
 - 1) геометрическое среднее значение $C_{\max,ss}$ от 622 до 676 нмоль/л,
 - 2) геометрическое среднее значение $AUC_{\tau,ss}$ от 4,640 до 4,890 нмоль·ч/л.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак наблюдаются следующие результаты: нормированное по дозе значение $C_{\max, norm}$ от 13 до 80 нмоль/л/мг и нормированное по дозе значение $AUC_{0-inf, norm}$ от 106 до 306 нмоль·ч/л/мг.

В еще одном варианте при введении указанной фармацевтической композиции в дозе активного ингредиента в диапазоне от 2,5 до 50 мг наблюдаются указанные нормированные по дозе значения $C_{\max, norm}$ и $AUC_{0-inf, norm}$

В другом варианте при введении указанной фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе активного ингредиента в диапазоне от 5 до 25 мг наблюдаются нормированные по дозе значения: $C_{\max, norm}$ от 13 до 80 нмоль/л/мг и $AUC_{0-inf, norm}$ от 106 до 306 нмоль·ч/л/мг.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак наблюдаются следующие результаты: нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max, norm}$ от 20 до 37 нмоль/л/мг и нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{0-inf, norm}$ от 150 до 266 нмоль·ч/л/мг. В еще одном варианте при введении указанной фармацевтической композиции в дозе активного ингредиента в диапазоне от 2,5 до 50 мг наблюдаются следующие нормированные по дозе геометрические средние значения $C_{\max, norm}$ и $AUC_{0-inf, norm}$.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в дозе активного ингредиента в диапазоне от 5 до 25 мг наблюдаются следующие значения: нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max, norm}$ от 20 до 37 нмоль/л/мг и нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{0-inf, norm}$ от 150 до 266 нмоль·ч/л/мг.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе наблюдаются следующие значения: нормированное по дозе значение $C_{\max, norm}$ от 13 до 80 нмоль/л/мг и нормированное по дозе значение $AUC_{0-inf, norm}$ от 106 до 287 нмоль·ч/л/мг. В еще одном варианте при введении фармацевтической композиции человеку натошак в однократной дозе наблюдаются указанные нормированные по дозе значения $C_{\max, norm}$ и $AUC_{0-inf, norm}$ в дозе активного ингредиента в диапазоне от 2,5 до 50 мг.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе наблюдаются следующие значения: нормированное по дозе значение $C_{\max, norm}$ от 13 до 80 нмоль/л/мг и нормированное по дозе значение $AUC_{0-inf, norm}$ от 106 до 287 нмоль·ч/л/мг в дозе активного ингредиента в диапазоне от 5 до 25 мг.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе наблюдаются следующие значения, нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max, norm}$ от 20 до 37 нмоль/л/мг и нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{0-inf, norm}$ от 150 до 266 нмоль·ч/л/мг. В одном варианте при введении указанной фармацевтической композиции человеку натошак в однократной дозе наблюдаются указанные нормированные по дозе геометрические средние значения $C_{\max, norm}$ и $AUC_{0-inf, norm}$ в дозе активного ингредиента в диапазоне от 2,5 до 50 мг.

В другом варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в однократной дозе наблюдаются следующие значения: нормированное по дозе геометри-

ческое среднее значение $C_{\max, \text{norm}}$ от 20 до 37 нмоль/л/мг и нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ от 150 до 266 нмоль·ч/л/мг в дозах активного ингредиента в диапазоне от 5 до 25 мг.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в многократных дозах наблюдаются следующие значения: нормированное по дозе значение $C_{\max, \text{norm}}$ от 16 до 48 нмоль/л/мг и нормированное по дозе значение $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ от 112 до 306 нмоль·ч/л/мг. В другом варианте при введении указанной фармацевтической композиции человеку натошак в многократных дозах наблюдаются указанные нормированные по дозе значения $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$ и $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ в дозе активного ингредиента в диапазоне от 2,5 до 25 мг.

В одном варианте при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку натошак в многократных дозах наблюдаются следующие значения: нормированное по дозе геометрическое среднее значение $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$ от 25 до 27 нмоль/л/мг и нормированное по дозе геометрическое среднее значение $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ от 184 до 200 нмоль·ч/л/мг. В другом варианте при введении указанной фармацевтической композиции человеку натошак в многократных дозах наблюдаются следующие нормированные по дозе геометрические средние значения $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$ и $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ в дозе активного ингредиента в диапазоне от 2,5 до 25 мг.

Настоящее изобретение относится к пациентам, нуждающимся в лечении или профилактике, предпочтительно к человеку в возрасте 18 лет и старше, однако фармацевтическую композицию можно также использовать и в ветеринарии.

Как описано в данном контексте, при введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению и, прежде всего с учетом высокой ингибирующей активности в отношении SGLT2 указанных выше ингибиторов SGLT2, избыточное количество глюкозы в крови выводится с мочой пациента и, таким образом, не увеличивается или даже может снижаться масса тела. 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. Фармацевтическая композиция, а также способы по настоящему изобретению позволяют снизить уровень HbA1c до требуемого уровня, например, <7% и предпочтительно <6,5% у большинства пациентов и в более длительный период времени (после медикаментозного лечения) по сравнению с соответствующим лечением в режиме монотерапии или с использованием только двух компонентов комбинации.

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

(а) концентрация глюкозы в крови или в плазме натошак составляет более 110 мг/дл, прежде всего более 125 мг/дл;

(б) уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет 140 мг/дл или 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 для улучшения 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 по настоящему изобретению применяется для улучшения гликемического контроля как только наблюдается один из вышеупомянутых симптомов предиабета, то развитие явного сахарного диабета типа 2 можно замедлить или предотвратить.

Кроме того, фармацевтическую композицию 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. Указанные пациенты включают пациентов, страдающих от диабета типа 2 и диабета типа 1.

В связи с этим в предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается способ улучшения гликемического контроля и/или уменьшения уровня глюкозы в плазме натошак, уровня глюкозы после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациентов, нуждающихся в таком лечении, у которых установлен диагноз IGT, IFG, 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 ингибитор SGLT2, описанный в данном контексте.

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

Было установлено, что применение фармацевтической композиции по настоящему изобретению может обеспечить улучшение гликемического контроля даже у пациентов, у которых наблюдается недостаточный гликемический контроль, особенно несмотря на лечение противодиабетическим лекарственным средством, например, несмотря на применение максимальной рекомендуемой или максимально переносимой дозы в режиме пероральной монотерапии метформином. Максимальная рекомендуемая доза метформина составляет, например, 2000 мг в сутки или 850 мг три раза 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 один, два или более следующих состояний:

(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 переносимой дозы метформина;

(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 переносимой дозы другого противодиабетического лекарственного средства.

Снижение уровня глюкозы в крови при введении ингибитора SGLT2 по настоящему изобретению 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,

гиперинсулинемия,

предиабет,

сахарный диабет типа 2, прежде всего поздняя стадия сахарного диабета типа 2,

сахарный диабет типа 1.

Кроме того, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению 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 ≥ 110 мг/дл.

Установлено, что пациенты с диагнозом IGT, IFG, 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, тромбозомболические явления. Гликемический контроль по настоящему изобретению позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению характеризуется достаточно эффективным профилем безопасности. Следовательно, лечение или профилактику по настоящему изобретению можно эффективно 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 эффективно использовать 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 эффективно использовать для лечения пациентов из группы повышенного риска гипогликемии.

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

Термин "продолжительный", используемый 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 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.

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, которое необходимо лечить или предотвратить, от возраста, массы тела и состояния пациента, сопутствующего курса лечения и, в основном, от мнения лечащего врача. Однако в основном ингибитор SGLT2 по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию или фармацевтическую дозированную форму в количестве, которое является достаточным, чтобы после введения пациенту достигалось улучшение гликемического контроля.

Ниже описаны предпочтительные диапазоны количества ингибитора SGLT2 в фармацевтической композиции, способах и применениях по настоящему изобретению. Такие диапазоны обозначают количества, которые вводят 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 возраста пациента. В объем настоящего изобретения предпочтительно включено пероральное введение фармацевтической композиции. Другие возможные формы введения описаны в данном контексте. Предпочтительно одна или более форм, включающих ингибитор SGLT2, являются известными пероральными лекарственными формами.

В основном количество ингибитора SGLT2 в фармацевтической композиции и способах по настоящему изобретению предпочтительно соответствует количеству, обычно рекомендуемому для лечения в режиме монотерапии с использованием вышеупомянутого ингибитора SGLT2.

Предпочтительный диапазон доз ингибитора SGLT2 включает диапазон от 0,5 до 200 мг, более предпочтительно от 1 до 100 мг, еще более предпочтительно от 1 до 50 мг в день. Предпочтительным способом введения является пероральное введение. Таким образом, фармацевтическая композиция может содержать ингибитор SGLT2 в указанном выше количестве, прежде всего от 1 до 50 мг или от 1 до 25 мг, еще более предпочтительно от 5 до 25 мг. Конкретные фармацевтические дозированные формы (например, таблетка или капсула) содержат например 1, 2, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 или 50 мг ингибитора SGLT2, такого как соединение формулы (I), прежде всего соединение (I.9) или его кристаллическую форму (I.9X). Активный ингредиент можно вводить до трех раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки, более предпочтительно раз в сутки.

Фармацевтическая композиция, которая представлена в виде отдельных лекарственных форм или в виде многокомпонентной фармацевтической дозированной формы, предпочтительно в виде набора компонентов, представляет собой универсальную фармацевтическую дозированную форму, пригодную для комбинированной терапии каждого индивидуального пациента.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения предпочтительный набор компонентов включает ячейку, содержащую фармацевтическую дозированную форму, включающую ингибитор SGLT2 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается продукт, содержащий фармацевтическую композицию в виде отдельных лекарственных форм по настоящему изобретению и этикетку или листок-вкладыш, на которых указаны инструкции по введению отдельных лекарственных форм в комбинации или поочередно.

В первом варианте продукт включает (а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор SGLT2 по настоящему изобретению, и (б) этикетку или листок-вкладыш, в которых приводятся инструкции по введению фармацевтической дозированной формы.

Требуемую дозу фармацевтической композиции по настоящему изобретению обычно можно вводить один раз в сутки или в виде разделенных доз, которые вводят через определенные промежутки времени, например, два, три или более раз в сутки.

Фармацевтическую композицию можно перерабатывать в фармацевтическую дозированную форму для перорального, ректального, назального, местного (включая внутрибуккальное и подъязычное), чрескожного, вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введение в жидкой или твердой форме или в форме, пригодной для введения ингаляцией или вдыванием. Пероральное введение является предпочтительным. Составы при необходимости обычно представляют собой дискретные лекарственные формы и их можно получить любым известным в фармацевтике методом. Все методы включают стадию смешивания активного ингредиента с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как жидкие носители или мелкодисперсные твердые носители или используют оба типа носителей, а затем при необходимости получают продукт требуемой формы.

Фармацевтическую композицию можно перерабатывать в таблетки, гранулы, мелкие гранулы, порошки, капсулы, микроtableткИ, мягкие капсулы, пилюли, пероральные растворы, сиропы, сухие сиропы, жевательные таблетки, пастилкИ, шипучие таблетки, капли, суспензии, быстрорастворимые таблетки, пероральные быстрорастворимые таблетки и т.п.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению можно упаковывать в блистеры ПВХ, блистеры ПВДХ, блистеры ПВХ/ПВДХ или влагонепроницаемый упаковочный материал, такой как блистерная упаковка из алюминиевой фольги, алюминиевые блистеры alu/alu, прозрачные или непрозрачные блистеры с карманом, полипропиленовые тубы, стеклянные флаконы, полипропиленовые флаконы и флаконы ПЭВД, необязательно с защитой от детей и укупоркой от незаконного вскрытия. Упаковка может включать осушитель, такой как молекулярные сита или силикагель для повышения химической стабильности фармацевтически активных ингредиентов. Непрозрачная упаковка, такая как цветные блистеры, тубы, флаконы из коричневого стекла и т.п. можно использовать для увеличения срока годности фармацевтически активных ингредиентов за счет исключения фотодеструкции.

Фармацевтическая композиция и лекарственные формы предпочтительно содержат один или более фармацевтически приемлемых носителей, которые являются "приемлемыми", т.е. совместимыми с другими ингредиентами композиции и не оказывающими отрицательного воздействия на реципиента. Примеры фармацевтически приемлемых носителей известны специалисту в данной области техники

Фармацевтическую композицию, пригодную для перорального введения, обычно получают в виде дискретных форм, таких как, например, капсулы, включая мягкие желатиновые капсулы, пакетики или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, порошок или гранулы, раствор, суспензию или эмульсию, например, сиропы, эликсиры или самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства. Активные ингредиенты могут представлять собой также болусы, каши или пасты. Таблетки и капсулы для перорального введения содержат стандартные эксципиенты, например, связующие агенты, наполнители, смазывающие вещества, дезинтегрирующие или увлажняющие агенты. На таблетки можно наносить покрытие известным методом. Пероральные жидкие препараты могут представлять собой, например, водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, сиропы или эликсиры, или могут представлять собой сухой продукт, предназначенный для растворения в воде или другом пригодном носителе перед использованием. Такие жидкие препараты могут содержать стандартные добавки, такие как, например, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные носители (которые включают пищевые масла) или консерванты.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению также можно перерабатывать в форму для парентерального введения (например, для инъекции, например, струйного или непрерывного вливания) и стандартную фармацевтическую дозированную форму в виде ампул, предварительно заполненных шприцев, контейнеров для вливания небольшого объема или контейнеров с многократными дозами с добавлением консерванта. Композиции могут представлять собой формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать технологические добавки, такие как, например, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В другом варианте активные ингредиенты могут представлять собой порошок, полученный выделением в стерильных условиях твердого вещества или лиофилизацией раствора, предназначенный для растворения в пригодном носителе, например, в стерильной, апиrogenной воде, перед использованием.

Фармацевтическую композицию можно использовать для ректального введения, если в ее состав входит твердый носитель, т.е. в самом предпочтительном варианте композиция представляет собой стандартную фармацевтическую дозированную форму - суппозиторий. Соответствующие носители включают масло какао и другие известные материалы, используемые в данной области, и указанные суппозитории обычно получают при перемешивании активного(ых) соединения(ий) с размягченным(ми) или расплавленным(ми) носителем(ми), а затем охлаждают и придают форму методом формования.

Фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению оказывают благоприятный эффект при лечении и профилактике заболеваний и состояний, описанных в данном контексте. 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, согласие пациентов с курсом лечения и т.п.

Способы получения ингибиторов SGLT2 по настоящему изобретению или их пролекарств известны в данной области фармацевтики. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению получают с использованием методов синтеза, описанных в литературе, включая патентные заявки, цитированные выше. Предпочтительные способы получения описаны в заявках WO 2006/120208 и WO 2007/031548. Пригодная кристаллическая форма соединения (I.9) описана в заявке WO 2006/117359, которая в полном объеме включена в описание изобретения в качестве ссылки.

Активные ингредиенты могут представлять собой фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь только ими, соли неорганических кислот, таких как хлористо-водородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, соли органических карбоновых кислот, таких как щавелевая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, бен-

зойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота и глутаминовая кислота, и соли органических сульфокислот, таких как метансульфоновая кислота и паратолуолсульфоновая кислота. Соли получают при смешивании соединения и кислоты в соответствующих количествах и соотношениях с растворителем и разлагающим агентом. Их также получают методом катионного или анионного обмена из других солей.

Активные ингредиенты или их фармацевтически приемлемые соли могут представлять собой сольват, такой как гидрат или аддукт со спиртом.

Любые из вышеупомянутых композиций и способов по настоящему изобретению можно испытывать на моделях животных, известных в данной области техники. Ниже описаны эксперименты *in vivo*, которые можно использовать для оценки фармакологических свойств фармацевтических композиций и способов по настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции 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 стрептозотцин.

Влияние на гликемический контроль комбинаций по настоящему изобретению оценивали после однократного введения ингибитора SGLT2 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 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 ингибитора SGLT2 указанным выше моделям животных влияние на гликемический контроль оценивали по уровню HbA1c в крови. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению существенно снижают уровень HbA1, например, по сравнению с другим курсом лечения в режиме монотерапии или двойной комбинированной терапии.

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.

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.

Эффективность ингибитора SGLT2 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 уровню стимулированной глюкозой секреции инсулина в изолированных островковых клетках поджелудочной железы.

Примеры определения фармакологической эффективности

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

Пример 1.

В этом примере пероральный тест на толерантность к глюкозе проводили с использованием самцов диабетических крыс с ожирением линии Zucker Diabetic Fatty (ZDF) (ZDF/Crl-Lep^{fa}) в возрасте 9 недель после голодания в течение ночи. 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 3 мМ HCl и 0,015% полисорбат 80), или носитель, содержащий ингибитор SGLT2. Животным вводили провоцирующую дозу глюкозы перорально (2 г/кг) через 30 мин после введения соединения. Через 30, 60, 90, 120 и 180 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. Статистический анализ для сравнения контрольной группы и активных групп проводили двухфакторным непарным методом с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты типичного эксперимента представлены на фиг. 3А и 3Б. Соединение (I.9) (1-хлор-4- β -D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол вводили крысам линии ZDF перорально в дозах 0,3, 3 или 30 мг/кг в расчете на массу тела. Затем животным перорально

вводили болус, содержащий глюкозу. Полученные результаты по профилю действия глюкозы представлены на фиг. 3А. Результаты типичного эксперимента представлены на фиг. 3А и 3Б. Зависимость содержания глюкозы в крови от времени представлена на фиг. 3А. Значения площади под кривой, описывающей зависимость содержания глюкозы в крови от времени, полученные с учетом исходного уровня глюкозы, представлены на фиг. 3Б. Введение соединения (I.9) в дозе 0,3 мг/кг снижает изменение уровня глюкозы в крови на 15% (статистически незначимое значение), в дозе 3 мг/кг на 62% ($p < 0,001$) и в дозе 30 мг/кг на 89% ($p < 0,001$).

Пример 2.

В этом примере пероральный тест на толерантность к глюкозе проводили с использованием самцов крыс линии Sprague Dawley (CrI: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. Животным вводили провоцирующую дозу глюкозы перорально (2 г/кг) через 30 мин после введения соединения. Через 30, 60, 90 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 СО. Статистическое сравнение данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Пример 3. Лечение предиабета.

Эффективность фармацевтической композиции 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 окончания курса лечения и полученные результаты сравнивали со значениями, полученными до начала испытаний, и/или значениями группы 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 группы плацебо. Значительное изменение уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями и/или значениями группы плацебо свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции по настоящему изобретению при лечении 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 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 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 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 другим курсом лечения свидетельствует об эффективности профилактических мер по предотвращению перехода развития предиабета на стадию диабета.

Пример 5. Лечение диабета типа 2.

Лечение пациентов, страдающих от диабета типа 2, фармацевтической композицией по настоящему изобретению, кроме кратковременного улучшения метаболизма глюкозы, позволяет предотвратить 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 по настоящему изобретению, и результаты испытаний сравнивали с результатами испытаний, в которых пациентов лечили другими антидиабетическими препаратами. В ходе указанных испытаний была установлена терапевтическая эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению по сравнению с пациентами, которых лечили другими антидиабетическими препаратами, 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 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 оценивали по данным эугликемического гиперинсулинемического глюкозного клэмп-теста. Значительное повышение скорости инфузии глюкозы при завершении испытаний, по сравнению с данными, полученными до начала испытаний или по сравнению с результатами группы плацебо или группы пациентов, которых лечили другими препаратами, свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции по настоящему изобретению при лечении резистентности к инсулину.

Пример 7. Лечение гипергликемии.

В клинических испытаниях с различной продолжительностью (например, от 1 суток до 24 месяцев) эффективность лечения пациентов, страдающих от гипергликемии, оценивали, определяя уровень глюкозы натощак или уровень глюкозы независимо от приема пищи (например, после приема пищи или по данным 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 пациентов, которых лечили другими препаратами, свидетельствует об эффективности фармацевтической композиции 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 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 по настоящему изобретению сравнивали с результатами лечения групп пациентов, которых лечили другими антидиабетическими препаратами или плацебо. В ходе указанных испытаний установлена терапевтическая эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению, так как у пациентов при этом наблюдается снижение числа симптомов одного или нескольких осложнений по сравнению с другими антидиабетическими препаратами или плацебо.

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.

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 начала диализной терапии.

Пример 9. Лечение метаболического синдрома.

Эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению оценивали в ходе клинических испытаний с 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 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 эффективности активного вещества 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 уровня 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 композиций

Следующие примеры композиций, которые получали аналогично тому, как описано в данной области техники, представлены для иллюстрации настоящего изобретения, но не ограничивают его объем. Термин "активное вещество" обозначает ингибитор SGLT2 по настоящему изобретению, прежде всего соединение формулы (I), например соединение формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

Перед получением фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной формы фармацевтически активный ингредиент или активное вещество, т.е. соединение (I.9), прежде всего в виде кристаллической формы (I.9X), измельчали в пригодной мельнице, такой как штифтовая дисковая мельница или воздушноструйная мельница, при этом получали препараты с требуемым распределением частиц по размеру.

Ниже в таблице приводится типичное распределение частиц по размеру X90, X50 и X10 предпочтительного фармацевтически активного ингредиента по настоящему изобретению.

Типичное распределение частиц по размерам

	Активное вещество Партия 1	Активное вещество Партия 2
X10	1,8 мкм	1,7 мкм
	Активное вещество Партия 1	Активное вещество Партия 2
X50	18,9 мкм	12,1 мкм
X90	45,3 мкм	25,9 мкм

Пример 1.

Сухая ампула, содержащая 50 мг активного вещества в 10 мл.

Композиция:

Активное вещество	50,0 мг
Маннит	50,0 мг
Вода для инъекций	до 10,0 мг

Получение.

Активное вещество и маннит растворяли в воде. После расфасовки раствор высушивали лиофильно. Перед использованием содержимое ампулы следует растворить в воде для инъекций.

Пример 2

Сухая ампула, содержащая 25 мг активного вещества в 2 мл.

Композиция:

Активное вещество	25,0 мг
Маннит	100,0 мг
Вода для инъекций	до 2,0 мл

Получение.

Активное вещество и маннит растворяли в воде. После расфасовки раствор высушивали лиофильно. Перед использованием содержимое ампулы следует растворить в воде для инъекций.

Пример 3.

Таблетка, содержащая 50 мг активного вещества.

Композиция:

(1) Активное вещество	50,0 мг
(2) Маннит	98,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	50,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	15,0 мг
(5) Стеарат магния	2,0 мг
Всего	215,0 мг

Получение.

Компоненты (1), (2) и (3) смешивали и гранулировали в водном растворе компонента (4). Компонент (5) добавляли к высушенному гранулированному материалу. Из полученной смеси прессовали таблетки (бипланарные с полированной поверхностью и насечкой).

Диаметр таблеток 9 мм.

Пример 4.

Капсулы, содержащие 50 мг активного вещества.

Композиция:

(1) Активное вещество	50,0 мг
(2) Сухой кукурузный крахмал	58,0 мг
(3) Маннит	50,0 мг
(4) Стеарат магния	2,0 мг
Всего	160,0 мг

Получение.

Компонент (1) растирали с компонентом (3). Полученную смесь добавляли в смесь компонента (2) с компонентом (4) при интенсивном перемешивании. Полученную порошкообразную смесь расфасовывали в твердые желатиновые капсулы размера 3 в машине для заполнения капсул.

Пример 5.

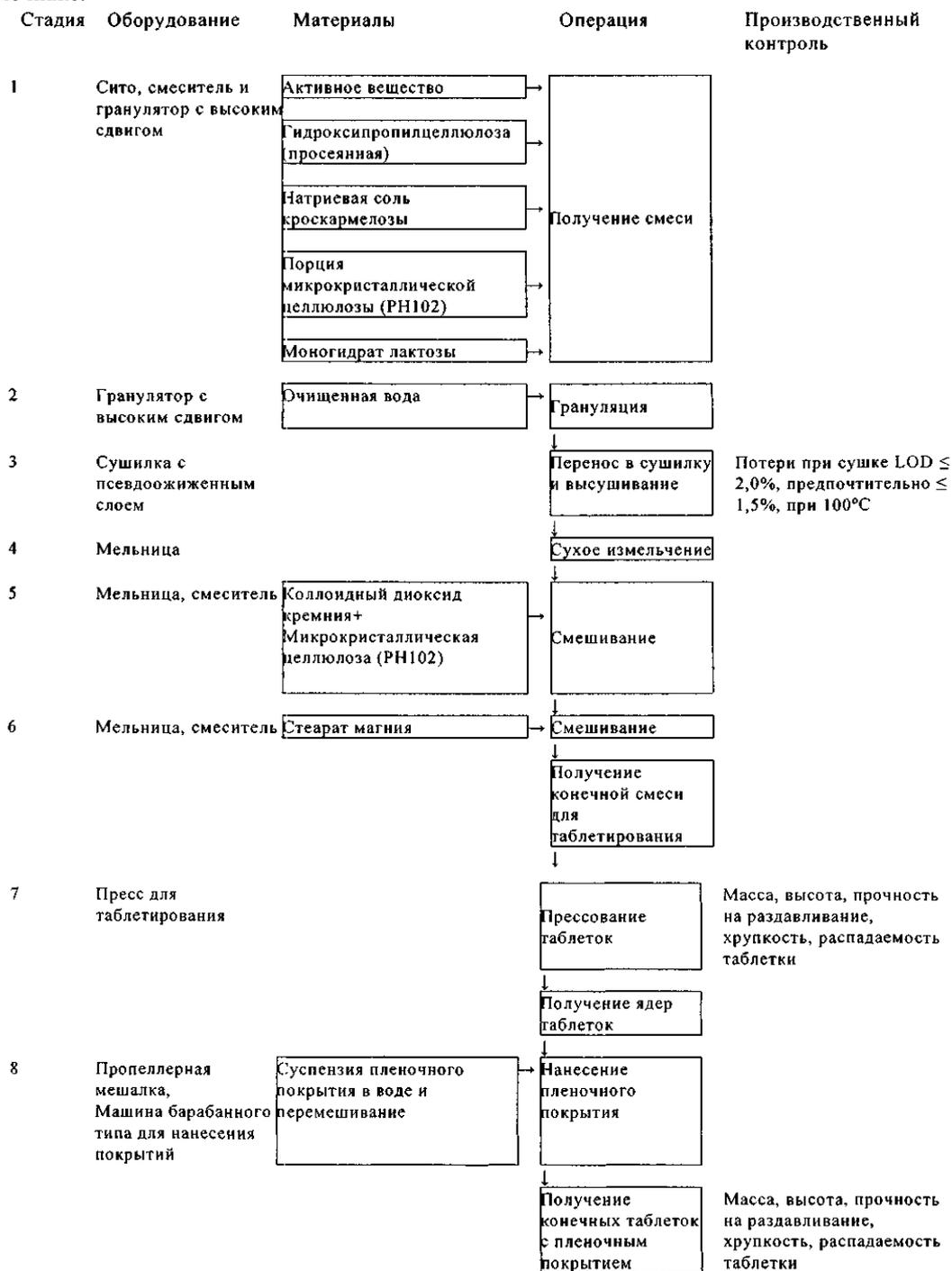
Таблетки, содержащие 2,5, 5, 10, 25, 50 мг активного вещества

Активное вещество	2,5 мг мг/в табл.	5 мг мг/в табл.	10 мг мг/в табл.	25 мг мг/в табл.	50 мг мг/в табл.
Влажная грануляция					
Активное вещество	2,5000	5,000	10,00	25,00	50,00
Моногидрат лактозы	40,6250	81,250	162,50	113,00	226,00
Микрокристаллическая целлюлоза	12,5000	25,000	50,00	40,00	80,00
Гидроксипропилцеллюлоза	1,8750	3,750	7,50	6,00	12,00
Натриевая соль кроскармелозы	1,2500	2,500	5,00	4,00	8,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Сухие добавки					
Микрокристаллическая целлюлоза	3,1250	6,250	12,50	10,00	20,00
Коллоидный диоксид кремния	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Стеарат магния	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Суммарная масса ядра таблетки	62,5000	125,000	250,00	200,00	400,00
Пленочное покрытие					
Предварительная смесь пленочного покрытия	2,5000	4,000	7,00	6,00	9,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Общая масса	65,000	129,000	257,00	206,00	409,00

Пример 6(а).

Способ получения таблеток.

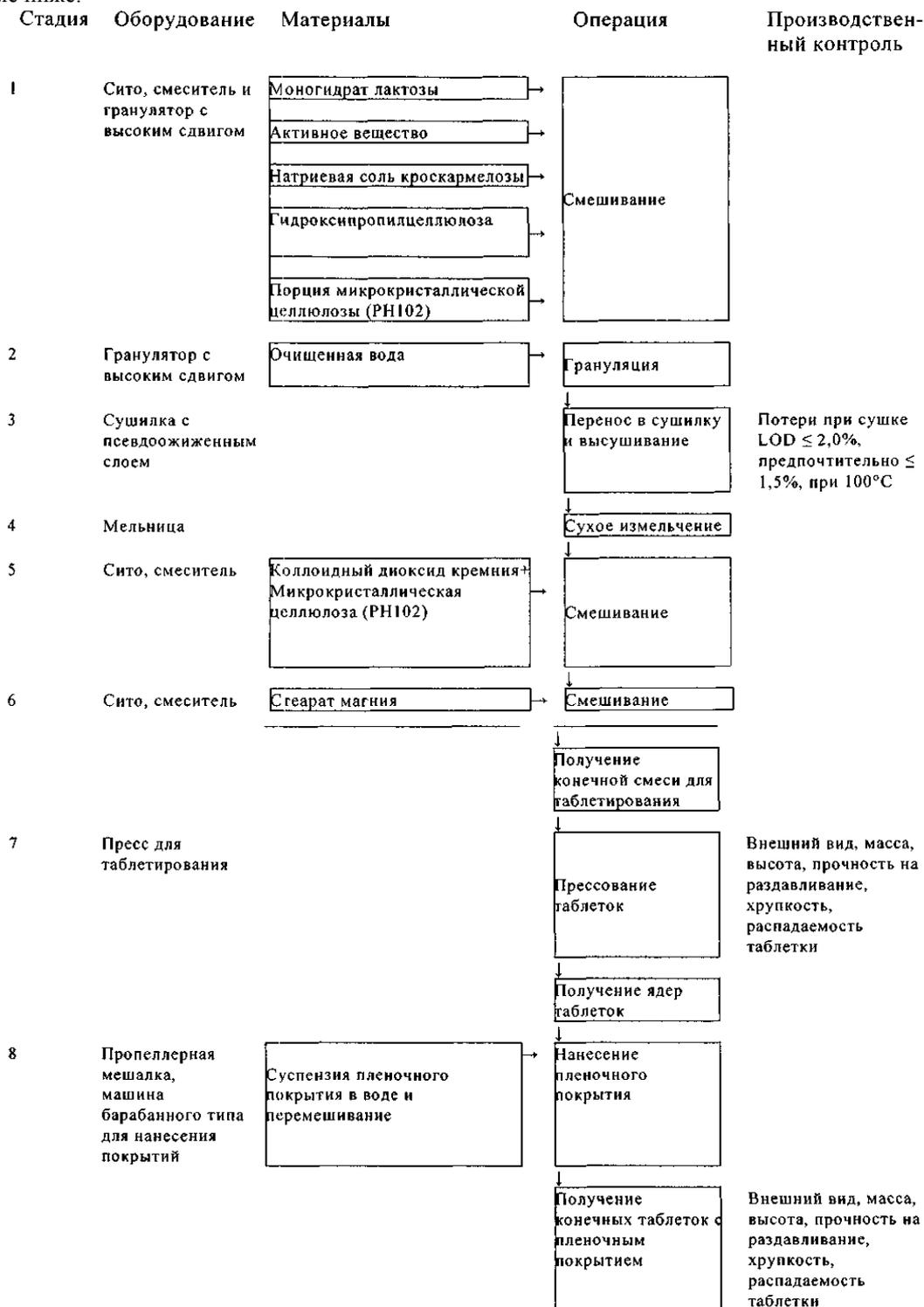
Таблетки согласно примеру 5, описанному выше, получали, например, способом, представленным на схеме ниже.



Пример 6(б).

Способ получения таблеток.

Таблетки согласно примеру 5, описанному выше, получали, например, способом, представленным на схеме ниже.



Грануляция активного вещества.

Активное вещество, например соединение (I.9), предпочтительно форму соединения (I.9X), моногидрат лактозы, натриевую соль краскармеллозы, гидроксипропилцеллюлозу и микрокристаллическую целлюлозу предварительно просеивали и затем смешивали в пригодном смесителе с высоким сдвигом.

Полученную предварительную смесь увлажняли очищенной водой и затем гранулировали в пригодном смесителе с высоким сдвигом. Полученный гранулят сушили в сушилке с псевдооживленным слоем и высушенный гранулят просеивали через сито.

Получение конечной смеси.

Предварительно просеянные диоксид кремния, коллоидный безводный диоксид кремния и микрокристаллическую целлюлозу добавляли в гранулят и перемешивали в гравитационном смесителе.

Предварительно просеянный стеарат магния добавляли к полученной смеси и затем конечную смесь перемешивали в гравитационном смесителе.

Получение ядер таблеток.

Ядра таблеток получали прессованием конечной смеси в пригодном стандартном ротационном прессе для таблетирования.

Получение суспензии пленочного покрытия.

Водную суспензию Opadry желтого цвета 02В38190 (суспензия красителя) диспергировали в очищенной воде.

Нанесение пленочного покрытия на таблетки.

Ядра таблеток погружали в суспензию пленочного покрытия в аппарате барабанного типа для нанесения покрытий, при этом получали таблетки с пленочным покрытием.

Способ получения.

1. Грануляция.

1.1. Влажная грануляция.

После взвешивания следующих ингредиентов их предварительно просеивали с использованием пригодной просеивающей машины, затем помещали в пригодный смеситель с высоким сдвигом или диффузный гранулятор или смеситель и перемешивали, при этом получали гомогенную предварительную смесь:

лактоза: приблизительно 20-80% (например, 50%) от общего количества;

активное вещество: 50-90% (например, 80%) от общего количества;

гидроксипропилцеллюлоза;

натриевая соль кроскармеллозы;

остальное количество лактозы;

микрокристаллическая целлюлоза.

В другом варианте вышеупомянутые эксципиенты помещали в пригодный смеситель с высоким сдвигом/гранулятор или диффузионный смеситель без предварительного просеивания эксципиентов.

В еще одном варианте вышеупомянутые эксципиенты в отдельности переносили в смеситель с высоким сдвигом/гранулятор или диффузионный смеситель без предварительного просеивания и вышеупомянутые эксципиенты в отдельности переносили в пригодный смеситель с высоким сдвигом/гранулятор или диффузионный смеситель с предварительным просеиванием.

В тех случаях, когда смешивание проводили в диффузионном смесителе, перед влажной грануляцией предварительную смесь переносили в смеситель с высоким сдвигом/гранулятор.

Для предварительного просеивания эксципиентов применяли мельницу с размером ячеек сита от 0,5 до 1,5 мм (например, 0,8 мм), скорость вращения ротора составляла от 50 до 2500 об/мин (например, 970 об/мин).

В другом варианте эксципиенты просеивали вручную через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,5 мм (например, 0,8 мм).

Полученную смесь эксципиентов увлажняли очищенной водой в количестве от 26 до 35% (например, 28 мас.% очищенной воды) в расчете на общую массу предварительной смеси эксципиентов.

Предварительное смешивание в смесителе с высоким сдвигом/грануляторе проводили в следующих условиях:

продолжительность: 3-12,5 мин (например, 5 мин);

скорость вращения ротора: 100-600 об/мин (например, 114 мин);

скорость вращения ножа: от 0 до 3000 об/мин (например, 1450 об/мин).

В другом варианте предварительное смешивание проводили в диффузионном смесителе в следующих условиях:

продолжительность: 5-30 мин;

скорость вращения: 5-30 об/мин.

Увлажнение смеси проводили в смесителе с высоким сдвигом/грануляторе в следующих условиях.

Увлажнение:

продолжительность: от 2 до 5 мин (например, 2,5 мин);

скорость вращения ротора: 50-600 об/мин (например, 114 мин);

скорость вращения ножа: от 1500 до 3000 об/мин (например, 2900 об/мин).

Грануляция:

продолжительность: от 2 до 5 мин (например, 2,5 мин);

скорость вращения ротора: 100-600 об/мин (например, 114 мин);

скорость вращения ножа: от 1500 до 3000 об/мин (например, 2900 об/мин).

Очищенную воду распыляли в смеситель с высоким сдвигом/гранулятор через сопло распыления, угол распыления 45-90° (например, 60°) или в другом варианте очищенную воду заливали в смеситель с

высоким сдвигом/гранулятор.

1.2. Сушка.

Влажный гранулят высушивали в пригодной сушилке с псевдоожиженным слоем. Сушку проводили с нагревом или без предварительного нагрева в сушилке с псевдоожиженным слоем.

Процесс сушки в сушилке с псевдоожиженным слоем проводили в следующих условиях:

скорость потока воздуха: 100-5000 м³/ч;

температура воздуха у входного отверстия: 50-75°C (например, 70°C);

завершение сушки: при температуре продукта в диапазоне от 40 до 50°C.

Завершение сушки определяли по величине потерь при сушке: пригодные значения потерь при сушке: 0,5-5,0% (например, ≤1,5%).

1.3. Сухое просеивание.

Высушенный гранулят просеивали в мельнице с размером ячеек от 0,5 до 2,0 мм (например, 1,0 мм) при скорости вращения ротора от 50 до 2500 об/мин (например, 970 об/мин) или вручную через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,5 мм (например, 0,8 мм).

2. Получение конечной смеси.

2.1. Стадия основного смешивания.

В пригодный диффузионный смеситель загружали просеянный сухой гранулят, коллоидный безводный диоксид кремния (предварительно просеянный в мельнице или вручную через сито) и микрокристаллическую целлюлозу (остальное количество, предварительно просеянную в мельнице или вручную через сито) и перемешивали.

Для просеивания коллоидного безводного диоксида кремния и микрокристаллической целлюлозы использовали сито с размером ячеек от 0,5 до 1,5 мм (например, 0,8 мм), скорость вращения ротора составляла от 50 до 2500 об/мин (например, 970 об/мин). В другом варианте ингредиенты просеивали вручную через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,5 мм (например, 0,8 мм).

Экципиенты смешивали в диффузионном смесителе в следующих условиях:

продолжительность: 5-30 мин (например, 15 мин);

скорость вращения: 5-30 об/мин (например, 10 об/мин).

В другом варианте смешивание эксципиентов проводили в смесителе с высоким сдвигом/грануляторе в следующих условиях:

продолжительность: 3-30 мин;

скорость вращения ротора: 50-600 об/мин;

скорость вращения ножа: от 0 до 3000 об/мин.

2.2. Стадия получения конечной смеси.

Полученную смесь помещали в пригодный диффузионный смеситель, добавляли стеарат магния (предварительно просеянный вручную через сито с размером ячеек 0,5 мм или в другом варианте непросеянный) и смесь перемешивали, при этом получали конечную смесь.

Экципиенты перемешивали в диффузионном смесителе в следующих условиях:

продолжительность перемешивания: 5-30 мин (например, 10 мин);

скорость вращения: 5-30 об/мин (например, 10 об/мин).

3. Ядра таблеток.

Ядра таблеток получали из конечной смеси в пригодном роторном прессе для таблетирования.

Процесс таблетирования проводили в следующих условиях:

производительность: 20,000-300,000 таблеток/ч в зависимости от мощности пресса для таблетирования;

скорость лопасти мешалки: 10-50 об/мин (например, 40 об/мин);

сила сжатия: 5-26 кН (например, 8-20 кН, в зависимости от размера таблетки).

4. Получение суспензии пленочного покрытия.

В пригодную емкость смесителя загружали очищенную воду, добавляли краситель Opadry желтый 02B38190 и перемешивали с использованием пропеллерной мешалки до полного растворения.

5. Нанесение пленочного покрытия.

На ядра таблеток наносили суспензию пленочного покрытия в пригодном аппарате для нанесения покрытий с поддоном пригодного размера. Процесс нанесения покрытий проводили в 4 стадии - нагрев таблеток, нанесение пленочного покрытия, высушивание и охлаждение.

Нанесение пленочного покрытия на ядра таблеток проводили в следующих условиях:

скорость вращения барабана: 6-18 об/мин;

скорость потока воздуха у входного отверстия: 50-2000 м³/ч;

температура нагнетаемого воздуха: 40-54°C;

скорость распыления: 3-500 г/мин.

Пример 7.

Фармацевтическая композиция, включающая другие наполнители.

Коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции. Глюкопиранозилзамещенное производное бензола по настоящему изобретению, 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. Полученный гранулят сушили в потоке воздуха приблизительно при 60°C в сушилке с псевдоожиженным слоем, при этом потери при сушке составили 1-4%. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Стеарат магния измельчали, просеивая через сито для удаления агрегатов частиц и добавляли в гранулят. Полученную смесь перемешивали в пригодном смесителе в течение 3 мин и прессовали, при этом получали ядра таблеток.

Гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и оксид железа суспендировали в очищенной воде в пригодном смесителе при комнатной температуре, при этом получали суспензию для нанесения 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 составов полученных таблеток.

Ингредиент	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
Активное вещество	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
Маннит	133,4	130,9	125,9	110,9	221,8
Предварительно желатинизированный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	36,0
Кукурузный крахмал	18,0	18,0	18,0	18,0	36,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	10,8
Стеарат магния	2,7	2,7	2,7	2,7	5,4
Пленочное покрытие	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0
Итого	185,0	185,0	185,0	185,0	370,0

Пример 8.

Фармацевтическая композиция, включающая другой дезинтегрирующий агент.

Коповидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре, при этом получали жидкость для грануляции. Глюкопиранозилзамещенное производное бензола по настоящему изобретению, 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. Полученный гранулят сушили в потоке воздуха при температуре 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 сухой гранулят и перемешивали в течение 5 мин, при этом получали основную смесь. Стеарат магния просеивали через сито для удаления агрегатов частиц и добавляли в основную смесь. Смесь перемешивали в течение 3 мин в пригодном смесителе, при этом получали конечную смесь, которую прессовали и получали круглые ядра таблеток с диаметром 8 мм при силе сжатия 16 кН.

Гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и оксид железа суспендировали в очищенной воде в пригодном смесителе при комнатной температуре, при этом получали суспензию для нанесения покрытия. На ядра таблеток наносили покрытие, используя суспензию для получения 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.
Активное вещество	2,5	5,0	10,0	25,0	50,0
Маннит	127,5	125,0	120,0	105,0	210,0
Микрокристаллическая целлюлоза	39,0	39,0	39,0	39,0	78,0
Кросповидон	2,0	2,0	2,0	2,0	4,0
Коповидон	5,4	5,4	5,4	5,4	10,8
Стеарат магния	3,6	3,6	3,6	3,6	7,2
Пленочное покрытие	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0
Итого	185,0	185,0	185,0	185,0	370,0

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

Пример 9.

Получение состава прямым прессованием.

1. Активный ингредиент, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармеллозы, а также гидроксипропилцеллюлозу или порошкообразный полиэтиленгликоль вручную просеивали через сито с размером ячеек 20 меш.
2. Указанные выше компоненты переносили в смеситель с высоким сдвигом и перемешивали в течение 2 мин.
3. Смешивали лактозу и коллоидный диоксид кремния, при этом получали предварительную смесь (~1:1).
4. Полученную предварительную смесь просеивали вручную через сито с размером ячеек 20 меш и переносили в смеситель.
5. Остальное количество лактозы просеивали вручную через сито с размером ячеек 20 меш и переносили в смеситель.
6. Указанные компоненты перемешивали в смесителе течение 2 мин.
7. Стеарат магния просеивали вручную через сито с размером ячеек 30 меш и переносили в смеситель.
8. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 мин, при этом получали конечную смесь.
9. Конечную смесь прессовали в прессе, пригодном для таблетирования.
10. На ядра таблеток, необязательно, наносили пленочное покрытие.

Активное вещество	2,5000	5,000	10,00	25,0	50,0
Моногидрат лактозы	43,7500	87,500	175,00	74,0	148,0
Микрокристаллическая целлюлоза	12,5000	25,000	50,00	80,0	160,0
Полиэтиленгликоль	-	-	-	10,0	20,0
Натриевая соль кроскармеллозы	1,2500	2,500	5,00	8,0	16,0
Гидроксипропилцеллюлоза	1,8750	3,750	7,50	-	-
Коллоидный диоксид кремния	0,3125	0,625	1,25	1,0	2,0
Стеарат магния	0,3125	0,625	1,25	2,0	4,0
Пленочное покрытие	2,5000	4,000	7,00	6,00	9,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Общая масса	65,000	129,000	257,00	206,00	409,00

Пример 10.

Таблетки, включающие 0,5, 5, 25, 100 мг активного вещества

Активное вещество	0,5 мг мг/в табл.	5 мг мг/в табл.	25 мг мг/в табл.	100 мг мг/в табл.
Влажная грануляция				
Активное вещество	2,5000	5,000	25,00	100,00
Моногидрат лактозы	60,00	55,00	42,00	168,00
Микрокристаллическая целлюлоза	20,00	20,00	38,00	152,00
Гидроксипропилцеллюлоза	5,00	5,00	7,50	30,00
Натриевая соль кроскармеллозы	4,00	4,00	6,00	24,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Сухие добавки				
Микрокристаллическая целлюлоза	10,00	10,00	30,00	120,00
Коллоидный диоксид кремния	--	0,50	0,75	3,00
Стеарат магния	0,50	0,50	0,75	3,00
Всего	100,00	100,00	150,00	600,00

Активное вещество, например, соединение (I.9), прежде всего в виде кристаллической формы (I.9X), гидроксипропилцеллюлозу и натриевую соль кроскармеллозы перемешивали в смесителе. Полученную предварительную смесь смешивали с моногидратом лактозы и порцией микрокристаллической целлюлозы. Полученную смесь гранулировали, добавляя очищенную воду. При необходимости можно получать множество порций гранулята для конкретной партии таблеток в зависимости от объема получаемой партии таблеток и используемого оборудования.

Гранулят помещали в поддоны сушки и высушивали. Затем гранулят измельчали. К измельченному грануляту добавляли остальное количество микрокристаллической целлюлозы (в виде предварительной смеси с коллоидным диоксидом кремния, используемой для всех типов таблеток, которые содержат более 0,5 мг активного агента) и перемешивали. Стеарат магния предварительно смешивали с порцией указанной смеси, добавляли в остальное количество гранулята, просеивали через сито, и полученную смесь перемешивали.

Полученную конечную смесь для получения таблеток прессовали в прессе для таблетирования. Полученные таблетки упаковывали в пригодный контейнер на машине для укупорки фармацевтических контейнеров.

Пример 11.

Таблетки, содержащие 1, 5 и 25 мг активного вещества

Активное вещество	1 мг мг/в табл.	5 мг мг/в табл.	25 мг мг/в табл.
Влажная грануляция			
Активное вещество	1,00	5,00	25,00
Моногидрат лактозы	63,00	59,00	39,00
Микрокристаллическая целлюлоза	20,00	20,00	20,00
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00	3,00	3,00
Натриевая соль кроскармеллозы	2,00	2,00	2,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.
Сухие добавки			
Микрокристаллическая целлюлоза	10,00	10,00	10,00
Коллоидный диоксид кремния	0,50	0,50	0,50
Стеарат магния	0,50	0,50	0,50
Общая масса	100,00	100,00	100,00

Активное вещество, например соединение (I.9), прежде всего в виде кристаллической формы (I.9X), просеивали через сито и переносили в смеситель или гранулятор с высоким сдвигом. Гидроксипропилцеллюлозу и натриевую соль кроскармеллозы просеивали через сито, добавляли к активному веществу и перемешивали. Порцию микрокристаллической целлюлозы, используемую при получении внутренней фазы гранул, просеивали через сито, переносили в гранулятор с высоким сдвигом и смешивали с предварительной смесью, содержащей активное вещество. Затем в гранулятор добавляли лактозу, просеивая через сито, и перемешивали. Полученную смесь гранулировали, добавляя очищенную воду. При необходимости можно получать множество порций гранулята для конкретной партии таблеток в зависимости от объема получаемой партии таблеток и используемого оборудования.

Гранулят помещали в поддоны сушки и высушивали. Затем гранулят измельчали в мельнице и добавляли в смеситель. Коллоидный диоксид кремния предварительно смешивали с порцией микрокристаллической целлюлозы, предназначенной для получения внешней фазы гранул. Указанную предварительную смесь измельчали в мельнице, переносили в смеситель, затем добавляли остальное количество микрокристаллической целлюлозы, предназначенной для получения внешней фазы гранул, и перемешивали с измельченным гранулятом. Стеарат магния предварительно смешивали с порцией указанной смеси, измельчали в мельнице, добавляли в остальное количество гранулята и перемешивали.

Полученную конечную смесь для получения таблеток прессовали в прессе для таблетирования. Полученные таблетки упаковывали в пригодный контейнер на машине для укупорки фармацевтических контейнеров.

Примеры испытаний для оценки свойств фармацевтических композиций и фармацевтических дозированных форм

1. Оценка распадаемости.

Распадаемость оценивали, как описано в фармакопее USP31-NF26 S2, глава 701 (распадаемость). Среднее время распадаемости (в мин) таблеток определяли перед началом, в середине и при завершении цикла получения таблеток. В качестве активного вещества для получения таблеток использовали соединение (I.9), предпочтительно кристаллическую форму соединения (I.9X).

1.1. Распадаемость таблеток, полученных, как описано в примере 10 (раздел "Примеры композиций").

Активное вещество/табл., мг	Среднее время распадаемости, мин	
0,5	Начало	1:33
	Середина	1:23
	Завершение	1:20
5	Начало	1:38
	Середина	1:50
	Завершение	1:09
25	Начало	0:45
	Середина	0:53
	Завершение	0:45
100	Начало	1:15
	Середина	1:15
	Завершение	1:06

1.2. Распадаемость таблеток, полученных, как описано в примере 11 (раздел "Примеры композиций").

Активное вещество/табл., мг	Среднее время распадаемости, мин	
1	Начало	3:21
	Середина	2:58
	Завершение	2:45
5	Начало	2:49
	Середина	2:34
	Завершение	2:36
5	Начало	2:18
	Середина	2:16
	Завершение	1:55
25	Начало	2:11
	Середина	2:22
	Завершение	1:55
5	Начало	3:33
	Середина	4:02
	Завершение	3:56
5	Начало	2:35
	Середина	2:30
	Завершение	2:30
25	Начало	1:29
	Середина	1:36
	Завершение	1:48
5	Начало	3:18
	Середина	2:57
	Завершение	3:01
5	Начало	1:35
	Середина	2:28
	Завершение	2:13
5	Начало	2:16
	Середина	2:07
	Завершение	2:12
25	Начало	2:03
	Середина	1:57
	Завершение	2:00

2. Оценка растворимости.

Растворимость определяли стандартным способом, описанным в USP31-NF26 S2, глава 711 (растворение). 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, рН 6,8, 37°C) или фосфата натрия (рН 6,8) при температуре 37°C. Образцы отбирали через различные периоды времени вплоть до 45 мин и анализировали методом ЖХВР. В качестве активного вещества в таблетках использовали соединение (I.9), предпочтительно кристаллическую форму соединения (I.9X).

Аналогичный способ использовали в примере 2.3 настоящего раздела, за исключением того, что скорость вращения лопастной мешалки составляла 75 об/мин.

2.1. Растворимость таблеток, полученных, как описано в примере 10 (раздел "Примеры композиций").

мг/табл.	Среднее количество растворенного вещества (%) в течение периода времени (мин)	
	0,5	10 мин
20 мин		83
30 мин		87
45 мин		91
5	10 мин	79
	20 мин	85
	30 мин	88
	45 мин	91
25	10 мин	60
	20 мин	73
	30 мин	81
	45 мин	92
100	15 мин	68
	30 мин	76
	45 мин	79

2.2. Растворимость таблеток, полученных, как описано в примере 11 (раздел "Примеры композиций").

мг/табл.	Среднее количество растворенного вещества (%) в течение периода времени (мин)	
	1	15 мин
30 мин		91
45 мин		96
5	15 мин	92
	30 мин	102
	45 мин	102
5	15 мин	92
	30 мин	102
	45 мин	106
25	15 мин	66
	30 мин	83
	45 мин	91
5	15 мин	90
	30 мин	100
	45 мин	102
5	15 мин	91
	30 мин	101
	45 мин	103
25	15 мин	78
	30 мин	92
	45 мин	96
5	15 мин	97
	30 мин	103
	45 мин	102
5	15 мин	91
	30 мин	99
	45 мин	99
5	15 мин	100
	30 мин	101
	45 мин	102
25	15 мин	86
	30 мин	94
	45 мин	97

2.3. Растворимость таблеток, полученных, как описано в примере 5 (раздел "Примеры композиций").

мг/табл.	Среднее количество растворенного вещества (%) в течение периода времени (мин)	
	2,5 мг	15 мин
30 мин		100
45 мин		101
5 мг	15 мин	98
	30 мин	99
	45 мин	99
10 мг	15 мин	98
	30 мин	99
	45 мин	99
25 мг	15 мин	100
	30 мин	101
	45 мин	101
50 мг	15 мин	99
	30 мин	101
	45 мин	101

3. Оценка распределения частиц по размерам методом лазерной дифракции.

Распределение частиц по размерам определяли, например, методом светорассеяния или методом лазерной дифракции. 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 (0,5/0,9-175 мкм).

Распределяющий блок: устройство для сухого распределения RODOS/M.

Вакуумный насос: Nilfisk.

Питатель: SPIROS.

Скорость подачи: 60,00 мм/с.

Начальное давление: 2,00 бар.

Снижение давления в инжекторе: максимальное значение (мбар).

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 детектор HRLD.

Масса образца: приблизительно 100 мг.

Число измерений: 2 (2 повтора).

Использование прибора и прилагаемого программного обеспечения осуществляли в соответствии с рекомендациями 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 (SPIROS) с помощью шпателя, закрывали стеклянными крышками и помещали в подающее устройство.

4. Оценка твердости и хрупкости таблетки.

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

5. Фармакокинетические параметры.

Исследования фармакокинетических параметров фармацевтических композиций и лекарственных форм проводили с участием здоровых добровольцев и пациентов. В испытаниях, описанных ниже, образцы крови у испытуемых отбирали натощак, если не указано иное (см., например, испытание 3). В качестве активного вещества использовали соединение (I.9), предпочтительно кристаллическую форму соединения (I.9X), дозы активного вещества представлены в мг.

Для количественной оценки концентрации активного вещества в плазме отбирали 2,7 мл крови в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетрауксунная кислота, антикоагулянт). Образцы крови с ЭДТА центрифугировали непосредственно после отбора крови. Центрифугирование проводили при 2000-4000 об/мин в течение приблизительно 10 мин при температуре 4-8°C или образцы выдерживали на льду в течение 30 мин. Концентрацию активного вещества в образцах плазмы человека в ЭДТА определяли методом

ЖХВР/МС/МС. Для анализа образцов плазмы человека использовали метод твердофазной экстракции жидкость/жидкость в сочетании с анализом методом ЖХВР/МС/МС. Диапазон значимой концентрации активного вещества в плазме человека, определенный методом ЖХВР/МС/МС, составляет от 1,11 до 1110 нМ.

Испытание 1. Здоровым добровольцам вводили однократную дозу, количество добровольцев в популяции составляло N=72. Здоровые добровольцы получали таблетки, полученные, как описано в примере 10 (раздел "Примеры композиций").

Испытание 2. Пациентам, страдающим от сахарного диабета (число пациентов в популяции N=48), вводили многократную дозу один раз в сутки в течение 8 дней. Пациенты получали таблетки, полученные, как описано в примере 10 (раздел "Примеры композиций").

Испытание 3. Перекрестное испытание с оценкой влияния приема пищи проводили с участием здоровых добровольцев (число добровольцев в популяции N=14). Здоровые добровольцы получали таблетки, полученные, как описано в примере 10 (раздел "Примеры композиций").

Испытание 4. Пациентов, страдающих от сахарного диабета (число пациентов в популяции N=78), лечили в течение 4 недель. Пациенты получали таблетки, полученные, как описано в примере 10 (раздел "Примеры композиций").

Испытание 5. Здоровым добровольцам (число добровольцев из Японии в популяции N=48) вводили однократную дозу. Здоровые добровольцы получали таблетки, полученные, как описано в примере 11 (раздел "Примеры композиций").

AUC_{0-inf} : площадь под кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме от времени в течение периода при экстраполяции от 0 до бесконечности.

C_{max} : максимальная концентрация действующего вещества в плазме.

T_{max} : время достижения максимальной концентрации действующего вещества.

$AUC_{\tau,ss}$: площадь под кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме от времени в течение периода от 0 до 24 ч в стабильном состоянии.

$C_{max,ss}$: максимальная концентрация действующего вещества в плазме в стабильном состоянии в течение равномерного введения дозы.

$t_{max,ss}$: время достижения максимальной концентрации действующего вещества в стабильном состоянии.

5.1. Фармакокинетические параметры при однократном введении.

Таблица 2

Фармакокинетические параметры: площадь под кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме от времени в течение периода от 0 до бесконечности (AUC_{0-inf})

Доза (мг)	Испытание	AUC_{0-inf} (нмоль*ч/л)							
		Среднее	CO	%КВ*	Геом. среднее	%гКВ*	Мин.	Среднее	Макс
2,5	1	396	43,4	11,0	394	11,2	336	398	448
	2	476	89,4	18,8	468	19,6	326	501	631
5	5	1140	117	10,2	1140	10,2	1000	1150	1310
10	1	1730	377	21,8	1690	23,5	1170	1780	2180
	5	2670	284	10,6	2660	10,3	2340	2640	3190
	2	1910	290	15,1	1890	14,7	1600	1830	2400
	4	1740	284	16,4	1720	15,9	1390	1730	2410
25	1	3830	825	21,5	3750	23,0	2660	3980	4910
	5	6180	825	13,4	6130	13,8	5040	6340	7150
	2	4900	1190	24,3	4780	23,7	3690	4640	6920
	4	4340	1000	23,1	4240	22,0	2840	4270	7170
50	1	8580	1680	19,6	8460	18,2	7270	8290	11500
	3/натощак	8510	2060	24,2	8310	22,1	6450	7930	14100
	3/после еды	7590	1450	19,1	7460	19,3	5060	7490	10800

* КВ - коэффициент вариации,

гКВ - геометрический коэффициент вариации.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры: максимальная концентрация действующего вещества в плазме (C_{max})

Доза (мг)	Испытание	C_{max} (нмоль/л)							
		Среднее	СО	%КВ	Геом. среднее	%КВ	Мин.	Среднее	Макс.
2,5	1	53,2	6,23	11,7	52,9	12,3	42,8	55	60,8
	2	62,4	12,3	19,8	61,3	20,5	43,3	62,6	81,2
5	5	166	44,2	26,6	161	26,4	123	153	230
	10	226	46,0	20,4	221	23,6	143	239	268
	5	379	73,5	19,4	372	22,6	242	398	454
	2	245	51,5	21,0	240	21,2	163	233	344
	4	309	140	45,2	291	33,4	205	271	796
25	1	505	130	25,9	490	27,7	334	520	678
	5	661	68,8	10,4	658	9,93	605	643	790
	2	606	147	24,2	592	23,7	420	569	905
50	4	722	144	20,0	709	19,9	496	697	1030
	1	1110	274	24,6	1080	26,9	722	1100	1450
	3/натощак 3/после еды	1180	340	28,9	1140	26,1	878	1010	2020
		824	167	20,3	806	23,3	436	830	1070

Таблица 4

Фармакокинетические параметры: время достижения максимальной концентрации действующего вещества в плазме (t_{max})

Доза (мг)	Испытание	t_{max} (ч)							
		Среднее	СО	%КВ	Геом. среднее	%КВ	Мин.	Среднее	Макс.
2,5	1	1,83	0,684	37,4	1,72	38,9	0,983	1,75	2,98
	2	1,41	0,278	19,7	1,37	27,5	0,667	1,50	1,50
5	5	1,63	0,586	36,1	1,51	46,4	0,750	2,00	2,00
	10	1,42	0,387	27,2	1,38	28,1	0,983	1,50	2,03
	5	1,67	0,753	45,2	1,54	44,1	1,00	1,50	3,00
	2	1,50	0,254	17,0	1,48	18,2	0,983	1,50	2,00
	4	1,50	0,447	29,8	1,44	30,2	1,00	1,50	2,50
25	1	2,19	0,747	34,1	2,06	41,8	1,00	2,05	3,02
	5	2,33	1,03	44,3	2,14	49,6	1,00	2,00	4,00
	2	1,72	0,872	50,7	1,60	38,5	0,983	1,50	4,00
50	4	1,39	0,399	28,7	1,33	30,6	0,750	1,50	2,00
	1	1,75	0,832	47,5	1,59	54,3	0,750	1,50	3,00
	3/натощак 3/после еды	1,53	1,00	65,8	1,29	62,2	0,750	1,02	4,07
		2,46	1,18	48,0	2,18	57,4	1,00	2,48	4,00

5.2. Фармакокинетические параметры в стабильном состоянии.

Таблица 5

Фармакокинетические параметры: площадь под кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме от времени" в течение введения дозы в стабильном состоянии ($AUC_{t,ss}$)

Доза (мг)	Испытание	$AUC_{t,ss}$ (нмоль*ч/л)							
		Среднее	СО	%КВ	Геом. среднее	%КВ	Мин.	Среднее	Макс.
2,5	2	471	108	23	460	24,3	283	458	677
10	2	2030	362	17,8	2000	17,4	1640	1940	2580
	4	1870	298	15,9	1850	15,8	1350	1840	2600
25	2	4990	1080	21,5	4890	21,5	3440	4560	6650
	4	4740	1000	21,2	4640	20,8	2790	4480	7640

Таблица 6

Фармакокинетические параметры: максимальная концентрация действующего вещества в плазме в стабильном состоянии ($C_{max,ss}$)

Доза (мг)	Испытание	$C_{max,ss}$ (нмоль/л)							
		Среднее	СО	%КВ	Геом. среднее	%КВ	Мин.	Среднее	Макс.
2,5	2	68,5	16,8	24,5	66,6	26,7	40,3	72	96,3
10	2	283	90,1	31,9	272	30,1	172	279	479
	4	259	64,3	24,8	252	25,7	166	251	367
25	2	630	106	16,8	622	17,4	443	603	793
	4	687	126	18,4	676	18,7	481	671	907

Таблица 7

Фармакокинетические параметры: время достижения максимальной концентрации действующего вещества в плазме в стабильном состоянии ($t_{max,ss}$)

Доза (мг)	Испытание	$t_{max,ss}$ (ч)							
		Среднее	CO	%KB	Геом. среднее	%гKB	Мин.	Среднее	Макс.
2,5	2	1,33	0,362	27,3	1,28	27,4	0,983	1,50	2,00
10	2	1,43	0,327	22,8	1,40	24,3	0,983	1,50	2,00
	4	1,72	0,731	42,5	1,61	36,7	0,983	1,50	4,00
25	2	2,26	1,21	53,5	1,97	62,6	0,667	2,00	4,20
	4	1,55	0,771	49,9	1,40	46,3	0,750	1,50	3,02

5.3. Фармакокинетические параметры, однократная доза, нормализованные на дозу.

Таблица 8

Фармакокинетические параметры: площадь под кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме от времени в течение периода дозирования от 0 ч до бесконечности ($AUC_{0-inf, norm}$) и максимальная концентрация действующего вещества в плазме ($C_{max, norm}$), нормированная на дозу

Доза (мг)	Испытание	$AUC_{0-inf, norm}$ (нмоль*ч/л/мг)				$C_{max, norm}$ (нмоль/л/мг)			
		Геом. среднее	Мин.	среднее	Макс.	Геом. среднее	Мин.	среднее	Макс.
2,5	1	158	134	159	179	21	17	22	24
	2	187	130	200	252	25	17	25	32
5	5	228	200	230	262	32	25	31	46
10	1	169	117	178	218	22	14	24	27
	5	266	234	264	319	37	24	40	45
25	2	189	160	183	240	24	16	23	34
	4	172	139	173	241	29	21	27	80
	1	150	106	159	196	20	13	21	27
50	5	245	202	254	286	26	24	26	32
	2	191	148	186	277	24	17	23	36
	4	170	114	171	287	28	20	28	41
3/натощак	1	169	145	166	230	22	14	22	29
	3/после еды	149	101	150	216	16	9	17	21

5.4. Фармакокинетические параметры, полученные в стабильном состоянии.

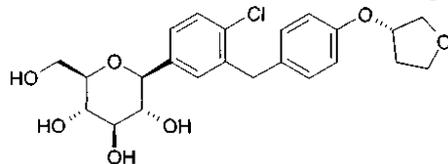
Таблица 9

Фармакокинетические параметры: нормированная на дозу площадь под кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме от времени в течение введения дозы от 0 ч до бесконечности ($AUC_{0-inf, norm}$) и нормированная на дозу максимальная концентрация действующего вещества в плазме ($C_{max, norm}$) в стабильном состоянии

Доза (мг)	Испытание	$AUC_{t,ss, norm}$ (нмоль*ч/л/мг)				$C_{max,ss, norm}$ (нмоль/л/мг)			
		Геом. среднее	Мин.	среднее	Макс.	Геом. среднее	Мин.	среднее	Макс.
2,5	2	184	113	183	271	27	16	29	39
10	2	200	164	194	258	27	17	28	48
	4	185	135	184	260	25	17	25	37
25	2	196	138	182	266	25	18	24	32
	4	186	112	179	306	27	19	27	36

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию, обладающую ингибирующей активностью в отношении SGLT-2, содержащую соединение формулы (I.9)



(I.9),

где распределение частиц по размерам соединения формулы (I.9) в указанной композиции составляет $1 \leq X_{90} < 200$ мкм, и где содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет от 0,5 до 25% в расчете на массу указанной композиции, и где количество соединения формулы (I.9) составляет 10 или 25 мг.

2. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по п.1, где распределение частиц по размерам соединения формулы (I.9) в указанной композиции составляет $5 \leq X_{90} < 150$ мкм.

3. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по п.1, где распределение частиц по размерам соединения формулы (I.9) в указанной композиции составляет $X_{90} \leq 150$ мкм, $5 \leq X_{50} \leq 50$ мкм и $X_{10} \geq 0,5$ мкм.

4. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-3, где содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет от 1,0 до 20% в расчете на массу указанной композиции.

5. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по п.4, где содержание указанного соединения формулы (I.9) составляет от 2,0 до 15% в расчете на массу указанной композиции.

6. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-5, содержащую кристаллическую форму (I.9X) указанного соединения формулы (I.9), где указанная кристаллическая форма (I.9X) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (излучение $\text{CuK}\alpha_1$), которая включает пики угла 2θ при 18,84, 20,36 и 25,21° ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

7. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-6, содержащую дезинтегрирующий агент и связующий агент, причем массовое соотношение указанного дезинтегрирующего агента и указанного связующего агента составляет от 1,5:3,5 до 1:1.

8. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по п.7, в которой по крайней мере 99 мас.% частиц указанного связующего агента характеризуются диаметром 250 мкм или менее.

9. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-8, которая получена влажной грануляцией с высоким сдвигом, причем указанная композиция дополнительно включает разбавитель, где указанный разбавитель в количестве 5-20 мас.% добавлен к указанной композиции в качестве сухой добавки после указанной стадии влажной грануляции.

10. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-6 и 9, содержащую:

	Количество (мас. %)
Соединение формулы (I.9)	0,5 - 25
Один или более разбавителей	65 - 93
Один или более связующих агентов	1 - 5
Один или более дезинтегрирующих агентов	1 - 4
Необязательно одну или более дополнительных добавок	до 100 %

11. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по п.10, где разбавителем является моногидрат лактозы и/или микрокристаллическая целлюлоза.

12. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.7, 8 или 10, где связующим агентом является гидроксипропилцеллюлоза и/или микрокристаллическая целлюлоза.

13. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по п.10, где дезинтегрирующим агентом является натриевая соль кроскармеллозы.

14. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-13, которая дополнительно содержит одно или более смазывающих веществ.

15. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по п.14, где смазывающим веществом является стеарат магния.

16. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-15, которая дополнительно содержит одно или более скользких веществ.

17. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по п.16, где скользким веществом является коллоидный диоксид кремния или тальк.

18. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-17, которая дополнительно содержит одно или более пленочных покрытий.

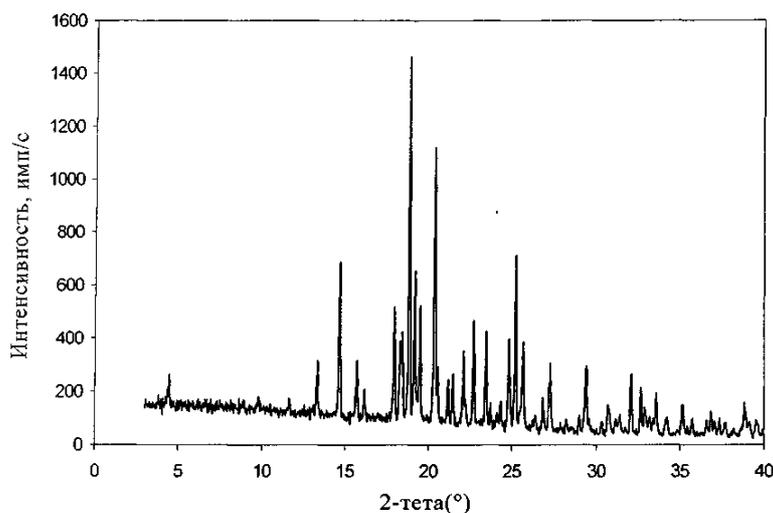
19. Фармацевтическая дозированная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-18, содержащую:

	Количество (мас.%)
Соединение формулы (1.9)	0,5 - 25
Моногидрат лактозы	35 - 70
Микрокристаллическая целлюлоза	20 - 40
Гидроксипропилцеллюлоза	1 - 5
Натриевая соль кроскармеллозы	1 - 3
Необязательно дополнительные добавки	до 100 %

20. Фармацевтическая дозированная форма по любому из пп.1-19, которая представляет собой таблетку.

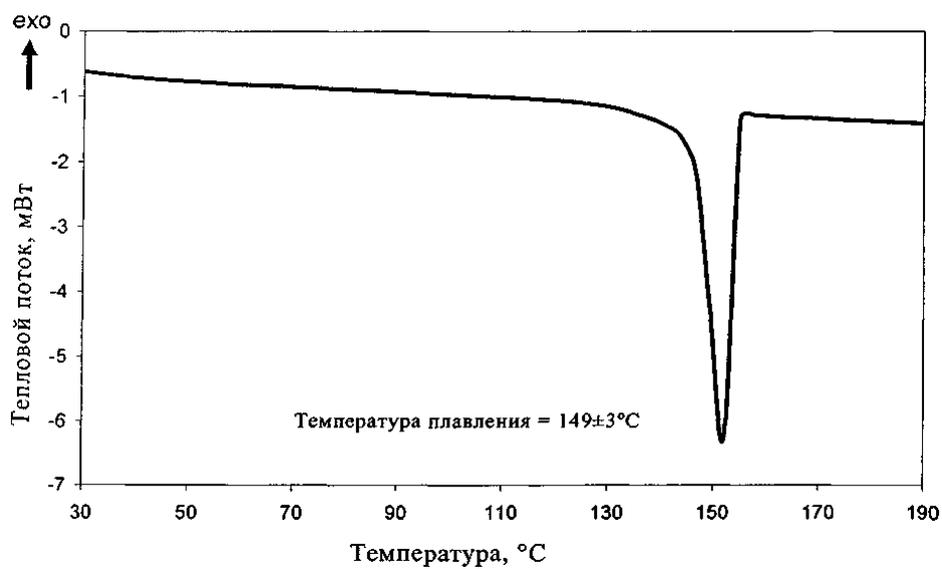
21. Применение фармацевтической дозированной формы по любому из пп.1-20 для приготовления лекарственного средства для лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, состоящей из сахарного диабета типа 1, сахарного диабета типа 2, нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), нарушенного уровня глюкозы в крови натощак (IFG), гипергликемии, гипергликемии после приема пищи, избыточной массы тела, ожирения и метаболического синдрома.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма
кристаллической формы соединения

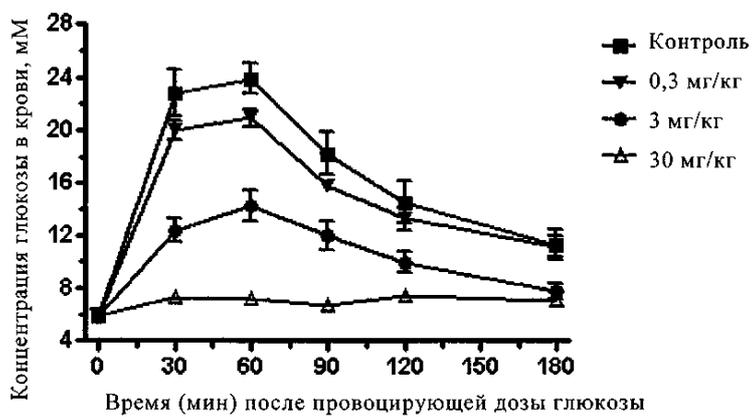


Фиг. 1

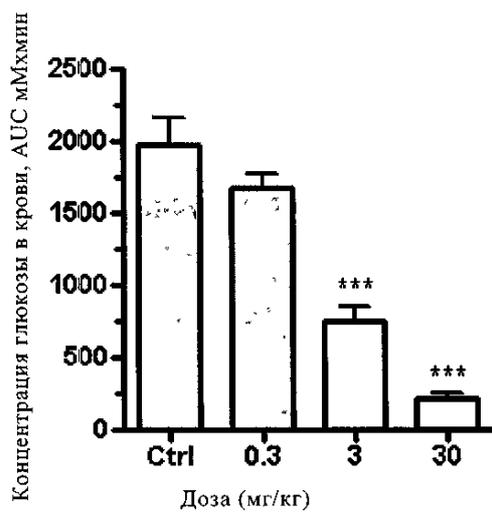
ДСК и ТА диаграммы кристаллической формы соединения



Фиг. 2



Фиг. 3А



Фиг. 3Б

