

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **027181**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.06.30

(21) Номер заявки
201200551

(22) Дата подачи заявки
2010.10.01

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ИНГИБИТОР SGLT-2 И ГИДРОХЛОРИД МЕТФОРМИНА, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 09172081.3

(32) 2009.10.02

(33) EP

(43) 2012.11.30

(86) PCT/EP2010/064619

(87) WO 2011/039337 2011.04.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Шнайдер Петер, Айзенрайх
Вольфрам, Пирнчоб Нантарат (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В. (RU)**

(56) WO-A1-03099836
WO-A2-2008055940
WO-A2-2007128761
WO-A1-2008116179
HUSSEY ELIZABETH K. ET AL.:
"Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remogliflozin Etabonate (SGLT2 Inhibitor) and Metformin When Co-Administered in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 58, no. Suppl. 1, 9 June 2009 (2009-06-09), page A157, XP009136671, ISSN: 0012-1797, abstract
WO-A1-2008101943

(57) Изобретение относится к твердой фармацевтической дозированной форме для лечения определенных заболеваний, включающей ингибитор SGLT-2 - 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол, гидрохлорид метформина и один или более фармацевтических эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более наполнителей, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, D-маннита, кукурузного крахмала и предварительно желатинизированного крахмала, связующий агент коповидон. Указанная твердая фармацевтическая дозированная форма представляет собой однослойную таблетку с дозой ингибитора SGLT-2 равной 5 или 12,5 мг и дозой гидрохлорида метформина равной 500, 850 или 1000 мг, которая изготовлена способом, включающим процесс грануляции, при котором ингибитор SGLT-2, гидрохлорид метформина, один или более наполнителей и связующий агент гранулируют.

027181
B1

027181
B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем изобретении предлагается фармацевтическая дозированная форма, содержащая фиксированные дозированные комбинации ингибитора SGLT-2 с другим лекарственным средством, для лечения ряда заболеваний.

Более подробно, в настоящем изобретении предлагается пероральная твердая лекарственная дозированная форма для фиксированной дозированной комбинации (FDC) выбранного ингибитора SGLT-2 и другого определенного лекарственного средства.

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 в промышленно развитых странах диабет типа 2 является в настоящее время самой распространенной причиной развития потери зрения у взрослых, почечной недостаточности и ампутаций конечностей. К тому же, заболевание диабетом типа 2 повышает в 2-5 раз риск сердечно-сосудистых заболеваний.

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

В ходе Британских проспективных исследований по лечению сахарного диабета (UKPDS) было установлено, что интенсивное лечение метформином, сульфонилмочевинами или инсулином приводит только к ограниченному улучшению гликемического контроля (различия 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 терапии 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 осложнения, 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 то же 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, WO2007/028814, WO2007/031548, WO2007/093610, WO2007/128749, WO2008/049923, 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, следовательно, могут служить в качестве антидиабетической мишени. Обратный захват профильтрованной через эпителиальные клетки почек глюкозы происходит с участием совместных натрий зависимых белков-переносчиков глюкозы (SGLT2), локализованных в мембране щеточной каймы канальцев по градиенту натрия. Существует по крайней мере три 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 сенсором глюкозы в интерстициальных клетках кишечника и не проявляет транспортную функцию. Предполагается, что другие родственные, но еще не охарактеризованные гены могут вно-

сить 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 дозированной формы, включающей ингибитор SGLT-2 и другое лекарственное средство, характеризующейся пригодным размером.

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

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической дозированной формы, которая включает ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, которые можно использовать в способе профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, прежде всего сахарного диабета типа 2.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической дозированной формы, которая включает ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, которые можно использовать в способе 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 дозированной формы, которая включает ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, которые можно использовать в способе улучшения гликемического контроля у пациентов с недостаточным гликемическим контролем.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической дозированной формы, которая включает ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, которые можно использовать в способе профилактики, замедления или приостановки прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенного уровня глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома при сахарном диабете типа 2.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической дозированной формы, которая включает ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, которые можно использовать в способе профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранных из группы, включающей осложнения, опосредованные сахарным диабетом.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической дозированной формы, которая включает ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, которые можно использовать в способе снижения массы тела или предотвращения увеличения массы тела у пациентов, нуждающихся в этом.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке фармацевтической дозированной формы, которая включает ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, характеризующейся высокой эффективностью при лечении метаболических нарушений, прежде всего таких, как сахарный диабет, НТГ, НГН, и/или гипергликемия, и указанная фармацевтическая дозированная форма характеризуется достаточно или чрезвычайно высокими фармакологическими и/или фармакокинетическими и/или физико-химическими свойствами.

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

Краткое изложение сущности изобретения

В одном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая дозированная форма, включающая в качестве активных фармацевтических ингредиентов ингибитор SGLT-2, другое лекарственное средство и один или более эксципиентов. В еще одном объекте фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению представляют собой твердую фармацевтическую дозированную форму, например твердую фармацевтическую дозированную форму для перорального введения.

В другом объекте другим лекарственным средством, с которым комбинируют ингибитор SGLT-2 в составе фармацевтической дозированной формы по изобретению является метформин, прежде всего гидрохлорид метформина (гидрохлорид 1,1-диметилгуанида или гидрохлорид метформина).

В основном фармацевтические эксципиенты выбраны из группы, включающей один или более наполнителей, один или более связующих агентов или разбавителей, одно или более смазывающих веществ, один или более дезинтегрирующих агентов, и одно или более скользящих веществ, один или более пленкообразующих агентов, один или более пластификаторов, один или более пигментов и т.п.

Указанная фармацевтическая дозированная форма (таблетка) по настоящему изобретению обычно включает связующий агент.

Более подробно, фармацевтическая дозированная форма (таблетка) по настоящему изобретению обычно включает один или более наполнителей (например, D-маннит, кукурузный крахмал и/или предварительно желатинизированный крахмал и/или микрокристаллическую целлюлозу), связующий агент (например, коповидон), смазывающее вещество (например, стеарат магния, стеарилфумарат натрия) и скользящее вещество (например, коллоидный безводный диоксид кремния).

Пригодные фармацевтические эксципиенты выбраны из группы, включающей стандартные материалы, такие как D-маннит, кукурузный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, предварительно желатинизированный крахмал в качестве наполнителя, коповидон в качестве связующего агента, стеарат магния или стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества, коллоидный безводный диоксид кремния в качестве скользящего вещества, гипромеллоза в качестве пленкообразующего агента, пропиленгликоль в качестве пластификатора, диоксид титана, оксид железа красный/желтый/черный или смесь указанных пигментов, тальк и т.п.

Типичная композиция включает связывающий агент - коповидон (также известный как кополивидон или Kollidon VA64).

Типичная композиция включает наполнитель - кукурузный крахмал, связующий агент - коповидон, смазывающее вещество - стеарат магния и скользящее вещество - коллоидный безводный диоксид кремния.

Кроме того, типичная композиция включает наполнитель - микрокристаллическую целлюлозу, связующий агент - коповидон, смазывающее вещество - стеарат магния или стеарилфумарат натрия и скользящее вещество - коллоидный безводный диоксид кремния и необязательно дезинтегрирующий агент - кросповидон или натриевую соль кроскармеллозы.

Таким образом, в настоящем изобретении предлагается пероральная твердая дозированная форма, предпочтительно таблетка, включающая ингибитор SGLT-2, гидрохлорид метформина и один или более фармацевтических эксципиентов, предпочтительно один или более наполнителей, один или более связующих агентов, одно или более скользящих веществ, и/или одно или более смазывающих веществ.

Более предпочтительно в настоящем изобретении предлагается пероральная твердая дозированная форма, предпочтительно таблетка, включающая ингибитор SGLT-2, гидрохлорид метформина, коповидон в качестве связующего агента и один или более дополнительных фармацевтических эксципиентов.

Типичные фармацевтические композиции могут включать компонент ингибитора SGLT-2 (мас.%, в расчете на общую массу ингибитора SGLT-2):

- 0,1-10% ингибитора SGLT-2,
- 0,1-3% ингибитора SGLT-2,
- 0,4-2,2% ингибитора SGLT-2 или
- 0,1-2,12% ингибитора SGLT-2.

Типичные фармацевтические композиции могут также включать компонент ингибитора SGLT-2 (мас.%, в расчете на общую массу ингибитора SGLT-2):

- 0,1-10% ингибитора SGLT-2,
- 0,1-3% ингибитора SGLT-2,
- 0,4-2,2% ингибитора SGLT-2 или
- 0,1-2,12% ингибитора SGLT-2.

Типичные фармацевтические композиции могут включать одно или более следующих веществ в количествах, указанных ниже (мас.%, в расчете на общую массу таблетки с нанесенным покрытием):

- 0,1-2,11% ингибитора SGLT-2,
- 47-88% гидрохлорида метформина,
- 3,9-8,3% связующего агента (например, коповидона),
- 2,3-8,0% наполнителя 1 (например, кукурузного крахмала),
- 0-4,4% наполнителя 2 (например, предварительно желатинизированного крахмала),
- 0-33% наполнителя 3 (например, D-маннита),
- 0,7-1,5% смазывающего вещества (например, стеарата магния),
- 0,05-0,5% скользящего вещества (например, коллоидного безводного диоксида кремния),
- 0,00-3,0% дезинтегрирующего агента (например, кросповидона или натриевой соли кроскармеллозы).

Типичные фармацевтические композиции могут включать один или более следующих веществ в количествах, указанных ниже (мас.%, в расчете на общую массу таблетки с нанесенным покрытием):

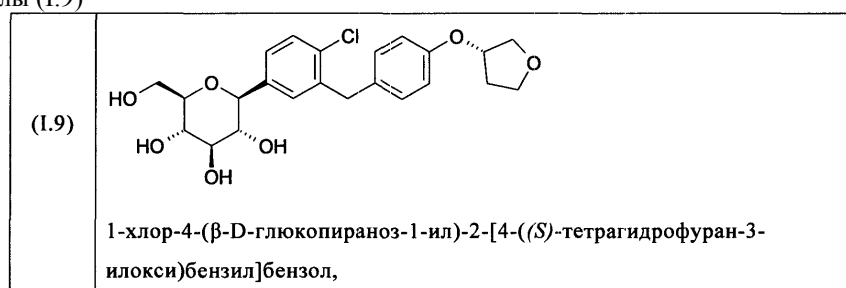
- 0,1-2,12% ингибитора SGLT-2,
- 47-88% гидрохлорида метформина,
- 3,9-8,3% связующего агента (например, коповидона),
- 2,3-8,0% наполнителя 1 (например, кукурузного крахмала),
- 0-4,4% наполнителя 2 (например, предварительно желатинизированного крахмала),
- 0-33% наполнителя 3 (например, D-маннита),

0,7-1,5% смазывающего вещества (например, стеарата магния),
 0,05-0,5% скользящего вещества (например, коллоидного безводного диоксида кремния),
 0,00-3,0% дезинтегрирующего агента (например, кросповидона или натриевой соли кроскармеллозы).

В одном объекте настоящего изобретения составы FDC являются химически стабильными и/или а) характеризуются схожими профилями растворимости в условиях *in vitro* и/или являются биоэквивалентными в отношении свободных комбинаций, или б) позволяют достичь требуемых показателей в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предлагаются химически стабильные FDC, в которых сохраняются исходные профили растворения соответствующих монотаблеток, содержащих индивидуальное лекарственное средство, и при этом обеспечивается приемлемый размер.

Подробное описание составов фиксированных комбинаций по настоящему изобретению, например ингредиенты, соотношения ингредиентов (такие как, например, соотношения ингибитора SGLT-2, гидрохлорида метформина и/или эксципиентов), предпочтительно в форме конкретных лекарственных форм (таблетки), применяемых в настоящем изобретении, а также способы их получения представляются очевидными для специалиста в данной области техники и описаны в настоящем описании и в примерах.

Предпочтительно ингибитор SGLT2 представляет собой глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I.9)



Еще более предпочтительно глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I.9) может представлять кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9).

Фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению характеризуются высокой степенью однородности и их получение является эффективным с точки зрения временных затрат и стоимости производства лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы. Кроме того, в одном варианте осуществления настоящего изобретения указанная лекарственная форма предпочтительно представляет собой таблетку.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая дозированная форма, которая представляет собой твердую фармацевтическую дозированную форму, например твердую фармацевтическую дозированную форму для перорального введения.

Фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению можно получить способом, включающим один или более процессов грануляции, при этом активный фармацевтический ингредиент гранулируют в смеси с одним или более эксципиентов.

Неожиданно было установлено, что фармацевтическую дозированную форму, включающую ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, как описано выше в данном контексте, можно успешно использовать для профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, прежде всего для улучшения гликемического контроля у пациентов. Такая дозированная форма является перспективным агентом при разработке новых терапевтических средств, предназначенных для лечения и профилактики сахарного диабета типа 2, избыточной массы тела, ожирения, осложнений при сахарном диабете и родственных патологических состояний.

Дозированная форма по настоящему изобретению также обладает ценными модифицирующими симптомы свойствами в отношении заболеваний или состояний, связанных с НТГ, НГН, резистентностью к инсулину и/или метаболическим синдромом.

Дозированную форму по настоящему изобретению, которая приводит к улучшению гликемического контроля у пациентов, нуждающихся в таком лечении, можно использовать для лечения состояний и/или нарушений, связанных с увеличением уровня глюкозы в крови.

В результате введения фармацевтической дозированной формы и активности ингибитора SGLT2, избыточное количество глюкозы не превращается в нерастворимую форму запасаения, такую как жиры, а выводится с мочой пациента. Поэтому в результате такого лечения не наблюдается увеличение массы тела или происходит даже снижение массы тела.

Фармакологическое действие ингибитора SGLT2 в составе фармацевтической композиции не зависит от инсулина. Следовательно, можно улучшить гликемический контроль без дополнительной нагрузки на β-клетки поджелудочной железы. После введения фармацевтической дозированной формы наблюдается замедление или предотвращение дегенерации β-клеток и снижения функциональности β-клеток,

такой как, например, апоптоз или некроз. Более того, можно улучшить или восстановить функциональность β -клеток поджелудочной железы, а также увеличить их размер и число. Было установлено, что при лечении можно нормализовать нарушенные гипергликемией статус дифференциации и гиперплазию β -клеток поджелудочной железы.

В результате введения фармацевтической дозированной формы прежде всего можно снизить или подавить аномальное накопление эктопического жира в печени.

Фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению можно применять для получения лекарственного средства, предназначенного для

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

улучшения гликемического контроля и/или уменьшения уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c; или

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

профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения состояния или нарушения, выбранного из группы, включающей осложнения, опосредованные сахарным диабетом, 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, нарушения сердечного ритма и васкулярный рестеноз; или

снижения массы тела или профилактики увеличения массы тела или ускорения снижения массы тела; или

профилактики, замедления, приостановки или лечения дегенерации β -клеток поджелудочной железы и/или снижения функциональности β -клеток поджелудочной железы и/или улучшения и/или восстановления функциональности β -клеток поджелудочной железы и/или восстановления функциональности секреции инсулина поджелудочной железой; или

профилактики, замедления, приостановки или лечения нарушений 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.

Предпочтительно фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению применяют для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения и профилактики, как описано в данном контексте.

Определения.

Термин "активный ингредиент" 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 $70 \text{ мг}/\text{дл}$ ($3,89 \text{ ммоль}/\text{л}$) и менее $110 \text{ мг}/\text{дл}$

(6,11 ммоль/л).

Термин "натошак" имеет обычное медицинское значение.

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

Термин "натошак" имеет обычное медицинское значение.

Термин "гипогликемия" обозначает состояние, в котором у пациента концентрация глюкозы в крови составляет ниже нормального диапазона, прежде всего находится в диапазоне от 60 до 115 мг/дл (от 3,3 до 6,3 ммоль/л).

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

Термин "нарушенный уровень глюкозы натошак" или "НГН" обозначает состояние, в котором у пациента концентрация глюкозы в крови натошак или концентрация глюкозы в сыворотке натошак 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 натошак" в крови у пациента обозначает концентрацию глюкозы натошак менее 100 мг/дл, т.е. менее 5,6 ммоль/л.

Термин "нарушенная толерантность к глюкозе" или "НТГ" обозначает состояние, в 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 1 мг глюкозы в 1 дл плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы натошак. "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, в присутствии или отсутствии эугликемии концентрация инсулина натошак 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 "сенсбилизация 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-го процента 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))

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

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

У пациентов, предрасположенных к развитию НГН или НГТ или диабета типа 2, установлен диагноз эугликемии с гиперинсулинемией и у них по определению развивается резистентность к инсулину. Типичные пациенты с резистентностью к инсулину обычно характеризуются избыточной массой тела и ожирением. Если установлена резистентность к инсулину, то она прежде всего является серье-

ным 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 β -клеток поджелудочной железы используют методы, аналогичные описанным выше, для определения чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии или резистентности к инсулину: улучшение функциональности β -клеток можно, например, оценивать по индексу ГМО-РИ для функциональности β -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 или Delay of Type 2 Diabetes", *Diabetes Care* 25, 742-749 (2002)).

У пациентов с резистентностью к инсулину наблюдаются два или более следующих симптома: 1) избыточная масса тела или ожирение, 2) высокое кровяное давление, 3) гиперлипидемия, 4) один или более симптомов 1-й степени в зависимости от диагноза НГН 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 дл (11,1 ммоль/л) в плазме через 2 ч после приема 75 г глюкозы на пустой желудок. При проведении глюкозотолерантного теста 75 г глюкозы пациент принимает перорально после голодания в течение 10-12 ч, и уровень сахара в крови регистрируют непосредственно перед приемом глюкозы и через 1 и 2 ч после ее приема. У здорового человека уровень сахара в крови перед приемом глюкозы составляет от 60 до 110 мг на дл плазмы, менее 200 мг/дл через 1 ч после приема глюкозы и менее 140 мг/дл через 2 ч после приема глюкозы. Если через 2 ч значение составляет от 140 до 200 мг, то у пациента наблюдается аномальная толерантность к глюкозе.

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

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 обеспечить требуемый уровень 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, Франкфурт на Майне, 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 глюкопиранозилироизводные, т.е. соединения, содержащие глюкопиранозильный фрагмент, которые ингибируют натрий-зависимый белок - переносчик глюкозы 2 (SGLT2), прежде всего SGLT2 человека (hSGLT2). Предпочтительно соединения, ингибирующие hSGLT2, характеризуются значением IC₅₀ 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 в качестве ссылок. Термин "ингибитор SGLT2" включает также любые его фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, включая соответствующие кристаллические формы.

Термин "лечение" включает медикаментозное лечение пациентов, у которых наблюдается прогрессирующее указанное состояние, 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, дозированную форму по настоящему изобретению можно использовать, например, для медикаментозного лечения в течение определенного периода времени, а также для продолжительного курса лечения.

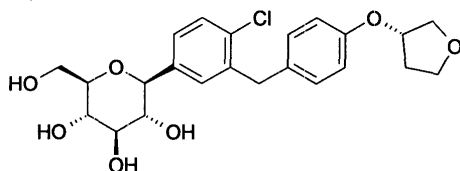
Термины "профилактическое лечение", "профилактика" являются взаимозаменяемыми и включают лечение пациентов группы риска развития вышеупомянутых состояний с целью снижения упомянутого риска.

Термин "таблетка" включает 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, плавящиеся, жевательные, шипучие и пероральные распадающиеся таблетки.

Термин "фармакопея" включает стандартные фармакопеи, такие как фармакопея США, "USP 31-NF 26, второе дополненное издание" (United States Pharmacopeial Convention) или "европейская фармакопея 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines и Health Care, 2000-2009).

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Ингибитор SGLT2 по настоящему изобретению представляет собой глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (I.9)



1-Хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол

Кристаллическая форма соединения (I.9) описана в заявке WO 2006/117359 и включена в полном объеме в настоящее описание. Указанная кристаллическая форма характеризуется достаточно высоким профилем растворения, что обеспечивает достаточно высокую биодоступность ингибитора SGLT2. Кроме того, кристаллические формы характеризуются физико-химической стабильностью, что обеспечивает достаточно высокую стабильность фармацевтической дозированной формы при хранении.

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

Предпочтительно указанная ПРД (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 ПРД (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 $25,65^\circ (\pm 0,1^\circ 2\theta)$.

Более конкретно кристаллическая форма (I.9X) характеризуется ПРД, полученной с использованием излучения $\text{CuK}_{\alpha 1}$, которая включает пики угла $2\theta (\pm 0,1^\circ 2\theta)$, указанные в табл. 1.

Таблица 1

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы (I.9X)
(приведены пики только вплоть до 30° угла 2θ)

угол 2θ [°]	Значение 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 ПРД, полученной с использованием излучения $\text{CuK}_{\alpha 1}$, которая включает пики угла $2\theta (\pm 0,1^\circ 2\theta)$, указанные на фиг. 1 заявки WO 2006/117359.

Кроме того, кристаллическая форма (I.9X) характеризуется температурой плавления, равной приблизительно $151 \pm 5^\circ\text{C}$ (которую определяли методом ДСК и которая обозначает температуру начала плавления, скорость нагревания 10 K/мин). Кривая ДСК представлена на фиг. 2 патентной заявки WO 2006/117359.

ПРД 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 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV , 40 mA). В табл. 1 значения " 2θ [$^\circ$]" обозначают величину угла дифракции в градусах, а значения " d [\AA]" обозначают указанные межплоскостные расстояния в кристаллической решетке в \AA . Интенсивности, указанные на фиг. 1 заявки WO 2006/117359, 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, значения угла 2θ , наблюдаемые на дифрактограмме образца, должны 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 осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению, содержащая соединение (I.9), где по меньшей мере $50 \text{ мас.}\%$ соединения (I.9) присутствует в кристаллической форме (I.9X), как описано в данном контексте. Предпочтительно в указанной лекарственной форме по меньшей мере $80 \text{ мас.}\%$, более предпочтительно по меньшей мере $90 \text{ мас.}\%$ соединения (I.9) присутствует в кристаллической форме (I.9X), как описано в данном контексте.

Предпочтительная доза ингибитора SGLT2 находится в диапазоне от $0,5$ до 200 мг , еще более предпочтительно от 1 до 100 мг , наиболее предпочтительно от 1 до 50 мг/сутки . Предпочтительным является пероральное введение. Следовательно, содержание фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению может составлять указанные в данном контексте количества, прежде всего от $0,5$ до 50 мг , предпочтительно 1 до 25 мг , еще более предпочтительно от $2,5$ до $12,5 \text{ мг}$. Конкретными дозировками по настоящему изобретению (например, в расчете на таблетку или капсулу) являются, например, $0,5$, 1 , $1,25$, 2 , $2,5$, 5 , $7,5$, 10 , $12,5$, 15 , 20 , 25 или 50 мг ингибитора SGLT2, например, соединения формулы (I.9) или его кристаллической формы (I.9X). Конкретными дозировками (например, в расчете на таблетку или капсулу) являются, например, $0,5$, 1 , $1,25$, $2,5$, 5 , 10 или $12,5 \text{ мг}$ ингибитора SGLT2, например, соединения (I.9) или его кристаллической формы (I.9X).

Другим лекарственным средством по настоящему изобретению является метформин, предпочтительно гидрохлорид метформина (гидрохлорид 1,1-диметилгуанида или гидрохлорид метформина).

Метформин, антигипергликемический препарат класса бигуанидов, описан в патенте US 3174901. Способ получения метформина (диметилдигуанида) и его гидрохлорида впервые был описан в статье (Emil A. Werner и James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1790-1794 (1922)). Другие фармацевтически пригодные соли метформина описаны в заявке US09/262526, опубликованной 4 марта 1999 г., или патенте US 3174901. В настоящем описании предпочтительной формой метформина является гидрохлорид метформина.

Доза метформина обычно составляет приблизительно от 250 до 3000 мг , предпочтительно от 500 до 2000 мг , но не более 2500 мг в сутки, в зависимости от различных курсов лечения.

Диапазон доз другого лекарственного средства, метформина, обычно включает диапазон от 100 до 500 мг , или от 200 до 850 мг (1-3 раза в сутки), или от 300 до 1000 мг однократно или дважды в сутки.

Содержание гидрохлорида метформина в стандартной лекарственной форме для применения по настоящему изобретению может составлять от 100 до 2000 мг или от 100 до 1500 мг , предпочтительно от 250 до 1000 мг . Конкретное содержание гидрохлорида метформина в лекарственной форме может составлять 250 , 500 , 625 , 750 , 850 и 1000 мг . Указанное содержание гидрохлорида метформина в лекарственной форме соответствует содержанию, одобренному к применению в США при лечении диабета типа 2. Более конкретное содержание гидрохлорида метформина в фиксированной комбинации в стандартной лекарственной форме по настоящему изобретению составляет 500 , 850 и 1000 мг .

В другом объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая дозированная форма, которая практически не содержит или содержит незначительное количество примесей и/или продуктов распада. Это означает, например, что фармацевтическая дозированная форма содержит приблизительно $<5\%$, или приблизительно $<4\%$, или приблизительно $<3\%$, или менее 2% , предпочтительно менее 1% , более предпочтительно менее $0,5\%$, еще более предпочтительно менее $0,2\%$ примесей или продуктов разложения любого индивидуального или суммарного количества ингредиентов в расчете на общую массу.

Дозированные формы для фиксированных комбинаций по настоящему изобретению приведены ниже.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке составов фиксированных комбинаций по настоящему изобретению, которые можно перерабатывать в таблетки приемлемого размера, характеризующиеся удовлетворительными свойствами (например, стабильность, твердость, хрупкость, распадаемость, профиль растворения, однородность состава и т.п.).

Таким образом, было неожиданно установлено, что пригодными лекарственными формами для фиксированных комбинаций по настоящему изобретению являются таблетки с пленочным покрытием (пленочное покрытие с загруженным лекарственным средством, таким как ингибитор SGLT-2, нанесенным на ядро таблетки, которое содержит другое лекарственное средство), однослойные таблетки, двухслойные таблетки, трехслойные таблетки и таблетки с прессованным покрытием (например, таблетка-в-таблетке или таблетка с ядром типа "Бычий глаз", содержащим ингибитор SGLT-2), причем дозированные формы обеспечивают требуемые фармацевтические профили и характеристики ингибитора SGLT-2 и другого лекарственного средства.

Было также установлено, что фиксированные комбинации можно перерабатывать в указанные дозированные формы, которые сохраняют исходные профили растворения для монотаблетки, содержащей каждое лекарственное средство в отдельности, и обеспечивают требуемый размер таблетки и требуемые уровни профилей растворения.

Типичная однослойная таблетка по настоящему изобретению включает ингибитор SGLT-2, гидрохлорид метформина, один или более наполнителей (такие как, например, кукурузный крахмал), один или более связующих агентов (такие как, например, коповидон), одно или более скользящих веществ (такие как, например, коллоидный безводный диоксид кремния) и одно или более смазывающих веществ (такие как, например, стеарат магния).

В одном варианте настоящего изобретения предлагается пероральная твердая фармацевтическая дозированная форма, предпочтительно таблетка, предпочтительно однослойная таблетка, удовлетворяющая одному или более свойствам:

процентное содержание гидрохлорида метформина составляет приблизительно 84 мас.% в расчете на общую массу ядра таблетки;

процентное содержание ингибитора SGLT-2 составляет приблизительно 0,1-2,12%, например 0,1-2,11 мас.% в расчете на общую массу ядра таблетки;

прочность таблетки на раздавливание равна 100 Н или более;

хрупкость таблетки равна 0,5% или менее;

масса ядра таблетки составляет от приблизительно 560 до приблизительно 1180 мг;

время распадаемости таблетки равно 15 мин или менее.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ингибитором SGLT-2 является соединенные формулы (I.9) или его кристаллическая форма (I.9X).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается пероральная твердая фармацевтическая дозированная форма, предпочтительно таблетка, предпочтительно однослойная таблетка, включающая или содержащая соединение формулы (I.9) или его кристаллическую форму (I.9X), например, в количестве 0,5, 1, 1,25, 2,5, 5, 10 или 12,5 мг, метформин, прежде всего гидрохлорид метформина, например, в количестве 500, 850 или 1000 мг, и один или более фармацевтических эксципиентов, предпочтительно один или более наполнителей (например, кукурузный крахмал), один или более связующих агентов (например, коповидон), одно или более скользящих веществ (например, коллоидный безводный диоксид кремния) и/или одно или более смазывающих веществ (например, стеарат магния), а также необязательно пленочное покрытие, например, включающее один или более пленкообразующих агентов (например, гипромеллозу), один или более пластификаторов (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или триэтилцитрат), один или более пигментов (например, диоксид титана, оксид железа красный/желтый/черный или их смесь) и/или одно или более скользящих веществ (например, тальк).

Дозированные формы по настоящему изобретению могут быть получены способами, например, известными специалисту в данной области техники и/или описанными в данном контексте.

Таблетка по настоящему изобретению может быть получена способом, который включает таблетирование (например, прессованием) одной или более конечных смесей, при этом получают гранулы. Гранулы (конечных) смесей по настоящему изобретению можно получать способами, известными специалисту в данной области техники (например, влажной грануляцией в грануляторе с высоким сдвигом или грануляцией в псевдоожиженном слое). Гранулы по настоящему изобретению, а также подробное описание процесса грануляции (включая отдельные этапы грануляции) для приготовления гранул по настоящему изобретению описаны, например, в качестве примера в разделе "Примеры".

Типичный способ грануляции для получения гранул, содержащих однослойную фармацевтическую композицию, включает следующие стадии:

1) смешивание (например, при растворении или диспергировании) связующего агента (например, коповидона) и необязательно ингибитора SGLT-2 (например, соединения формулы (I.9) или его кристаллической формы (I.9X)) в растворителе или смеси растворителей, таких как вода, очищенная при ком-

натной температуре, при этом получают жидкость для грануляции;

2) смешивание гидрохлорида метформина, наполнителя (например, кукурузного крахмала) и необязательно ингибитора SGLT-2 в пригодном смесителе (например, грануляторе с псевдооживленным слоем), при этом получают предварительную смесь, где ингибитор SGLT-2 добавляют или в жидкость для грануляции, полученную на стадии 1), или в предварительную смесь, полученную на стадии 2), предпочтительно ингибитор SGLT-2 не добавляют в предварительную смесь, а диспергируют в жидкости для грануляции;

3) распыление жидкости для грануляции на предварительную смесь и грануляция полученной смеси, например, в грануляторе с псевдооживленным слоем, предпочтительно в сухих условиях;

4) высушивание гранулята, например, в потоке воздуха при температуре во входном отверстии 70°C, при этом потери при сушке составляют 1-3%, например 0,8-2%;

5) разрушение комков высушенного гранулята, например, просеиванием через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм;

6) смешивание просеянного гранулята и скользящего вещества, предпочтительно предварительно просеянного (например, коллоидного безводного диоксида кремния) в пригодном смесителе;

7) добавление скользящего вещества, предпочтительно предварительно просеянного (например, стеарата магния) в полученный гранулят, при этом получают конечную смесь, например, в гравитационном смесителе.

Предпочтительно однослойная таблетка по настоящему изобретению включает смесь ингибитора SGLT-2 и метформина.

Типичная двухслойная таблетка по настоящему изобретению включает

компонент ингибитора SGLT-2, содержащий ингибитор SGLT-2, один или более наполнителей (таких как, например, D-маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал), один или более связующих агентов (таких как, например, коповидон) и одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния); и

компонент гидрохлорида метформина, включающий гидрохлорид метформина, один или более наполнителей (таких как, например, кукурузный крахмал), один или более связующих агентов (таких как, например, коповидон), одно или более скользящих веществ (таких как, например, коллоидный безводный диоксид кремния) и одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния).

Типичная таблетка с прессованным покрытием (таблетка-в-таблетке или таблетка типа "бычий глаз") по настоящему изобретению включает

компонент ингибитора SGLT-2 в составе ядра таблетки, который включает ингибитор SGLT-2, один или более наполнителей (таких как, например, D-маннит, предварительно желатинизированный крахмал и кукурузный крахмал), один или более связующих агентов (таких как, например, коповидон) и одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния); и

компонент гидрохлорида метформина, включающий гидрохлорид метформина, один или более наполнителей (таких как, например, кукурузный крахмал), один или более связующих агентов (таких как, например, коповидон), одно или более скользящих веществ (таких как, например, коллоидный безводный диоксид кремния) и одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния).

Типичная таблетка с пленочным покрытием (покрытие, содержащее ингибитор SGLT-2, нанесено на ядро, содержащее гидрохлорид метформина, т.е. одно лекарственное средство нанесено в виде пленочного покрытия на другое лекарственное средство) по настоящему изобретению содержит компонент гидрохлорида метформина в составе ядра таблетки, который включает гидрохлорид метформина, один или более наполнителей (например, кукурузный крахмал), один или более связующих агентов (например, коповидон), одно или более скользящих веществ (например, коллоидный безводный диоксид кремния) и одно или более смазывающих веществ (например, стеарат магния), при этом ядро таблетки, содержащее указанный компонент, покрыто защитной оболочкой, представляющей собой пленочное покрытие, включающее один или пленкообразующих агентов (например, гипромеллоза), один или более пластификаторов (например, пропиленгликоль, макрогол 400, макрогол 6000, макрогол 8000), один или более пигментов (например, диоксид титана, оксид железа красный/желтый/черный или их смесь) и одно или более скользящих веществ (например, тальк), и слой ингибитора SGLT-2, включающий ингибитор SGLT-2, один или более пленкообразующих агентов (например, гипромеллоза) и один или более пластификаторов (например, пропиленгликоль, макрогол 400, макрогол 6000, или макрогол 8000, триэтилцитрат).

Другая типичная таблетка с пленочным покрытием (покрытие, содержащее ингибитор SGLT-2, нанесено на ядро, содержащее гидрохлорид метформина, т.е. одно лекарственное средство нанесено в виде пленочного покрытия на другое лекарственное средство) по настоящему изобретению включает

компонент гидрохлорида метформина в составе ядра таблетки, включающий гидрохлорид метформина, один или более наполнителей (таких как, например, кукурузный крахмал), один или более связующих агентов (таких как, например, коповидон), одно или более скользящих веществ (таких как, например, коллоидный безводный диоксид кремния) и одно или более смазывающих веществ (таких как, например, стеарат магния),

при этом ядро таблетки, содержащее указанный компонент, покрыто защитной оболочкой, представляющей собой пленочное покрытие, включающее один или более пленкообразующих агентов (таких как, например, гипромеллоза), один или более пластификаторов (таких как, например, пропиленгликоль, макрогол 400, макрогол 6000, или макрогол 8000, триэтилцитрат), один или более пигментов (таких как, например, диоксид титана, оксид железа красный/желтый/черный или их смесь) и одно или более скользких веществ (таких как, например, тальк);

слой ингибитора SGLT-2, включающий ингибитор SGLT-2, один или более пленкообразующих агентов (таких как, например, гипромеллоза) и один или более пластификаторов (таких как, например, пропиленгликоль, макрогол 400, макрогол 6000, или макрогол 8000, триэтилцитрат).

Предпочтительно на таблетки, описанные выше в данном контексте (однослойные, двухслойные, с прессованным покрытием и таблетки с нанесенным лекарственным средством), наносят еще одно пленочное покрытие, которое включает пленкообразующий агент (такой как, например, гипромеллоза), пластификатор (такой как, например, пропиленгликоль, макрогол 400, макрогол 6000, или макрогол 8000, триэтилцитрат), пигменты (такие как, например, диоксид титана, оксид железа красный/желтый/черный или их смесь) и скользкое вещество (такое как, например, тальк). Обычно содержание дополнительного пленочного покрытия составляет 1 %-4%, предпочтительно 1 %-2% в расчете на общую массу композиции.

Фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению может представлять собой фармацевтическую дозированную форму с немедленным высвобождением или фармацевтическую дозированную форму с пролонгированным высвобождением.

Фармацевтические дозированные формы с немедленным высвобождением по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются следующим профилем растворения: по меньшей мере 75 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% фармацевтически активного ингредиента растворяется через 45 мин. В предпочтительном варианте настоящего изобретения по меньшей мере 70-75 мас.% (предпочтительно по меньшей мере 80 мас.%) каждого из фармацевтических ингредиентов, прежде всего в составе однослойной таблетки по настоящему изобретению (включая ядро таблетки и таблетку с пленочным покрытием), растворяется через 30 мин. В другом варианте по меньшей мере 55-60 мас.% каждого из фармацевтических ингредиентов, прежде всего в составе однослойной таблетки по настоящему изобретению (включая ядро таблетки и таблетки с пленочным покрытием), растворяется через 15 мин. Растворимость определяют стандартным способом, например, описанным в стандартах различных фармакопей, например, с использованием лопастной мешалки, скорость вращения 50 или 75 или 100 об/мин, pH среды для растворения составляет 6,8 при температуре 37°C.

Отличие дозированной формы с пролонгированным высвобождением от дозированной формы с немедленным высвобождением состоит в том, что замедленное высвобождение активного ингредиента из дозированной формы происходит в течение определенного времени. Дозированные формы с пролонгированным высвобождением также известны как формы с медленным высвобождением (МВ), пролонгированным высвобождением (ПВ), с замедленным высвобождением действующего вещества (ЗВ); высвобождением в течение времени, контролируемым высвобождением (КВ), модифицированным высвобождением (МДВ) или непрерывным высвобождением (НВ). В одном объекте настоящего изобретения фармацевтическая дозированная форма с пролонгированным высвобождением может представлять собой двухслойную таблетку, в которой один или более активных ингредиентов высвобождаются с замедленной скоростью. В другом объекте настоящего изобретения фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению, содержащая ингибитор SGLT-2 соединение формулы (I.9) или его кристаллическую форму (I.9X), или другое лекарственное средство, такое как гидрохлорид метформина, представляет собой фармацевтическую дозированную форму с пролонгированным высвобождением.

Фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению, содержащая ингибитор SGLT-2 - соединение формулы (I.9) или его кристаллическую форму (I.9X), предпочтительно характеризуются распределением частиц по размеру (предпочтительно по объему) так, что по крайней мере 90% соответствующего активного фармацевтического ингредиента характеризуются размером частиц менее 200 мкм, т.е. $X_{90} < 200$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \leq 150$ мкм. Предпочтительно распределение частиц по размерам $X_{90} \leq 100$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \leq 90$ мкм, еще более предпочтительно $X_{90} \leq 75$ мкм. Кроме того указанная лекарственная форма предпочтительно характеризуется следующим объемным распределением по размерам: $X_{90} > 1$ мкм, более предпочтительно $X_{90} \geq 5$ мкм, наиболее предпочтительно $X_{90} \geq 10$ мкм. Таким образом, заказанная лекарственная форма предпочтительно характеризуется следующим объемным распределением по размерам: $1 \text{ мкм} < X_{90} < 200 \text{ мкм}$, предпочтительно $1 \text{ мкм} < X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$, более предпочтительно $5 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 150 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $5 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 100 \text{ мкм}$, еще более предпочтительно $10 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 100 \text{ мкм}$. Предпочтительным является распределение частиц ингибитора SGLT-2 по размерам $20 \text{ мкм} \leq X_{90} \leq 50 \text{ мкм}$. Было установлено, что фармацевтическая композиция, включающая соединение (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9) с объемным распределением по размерам, описанном в данном контексте, характеризуется требуемыми свойствами (такими как, например, профиль растворения, однородность состава, техноло-

гичность и т.п.). Предпочтительно все значения по распределению частиц получены методом дифракции лазерного излучения, прежде всего методом малоуглового лазерного светорассеяния, т.е. методом на основе дифракции Фраунгофера. В другом варианте распределение частиц по размерам в фармацевтической лекарственной формы можно определить методом микроскопии, например методом электронной микроскопии или методом сканирующей электронной микроскопии. Распределение частиц по размерам, полученное с использованием одного метода, может коррелировать с распределением частиц, полученным другим методом.

Оптимизированный состав компонента гидрохлорида метформина описан ниже.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке улучшенных составов компонента гидрохлорида метформина для получения фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению.

Необходимым условием для получения таблеток приемлемого малого размера является высокое содержание компонента гидрохлорида метформина.

Таким образом, было установлено, что содержание гидрохлорида метформина и пресуемость (профиль зависимости раскрашиваемости от силы сжатия) таблетки по настоящему изобретению можно улучшить обработкой поверхности гидрохлорида метформина водорастворимым полимером, предпочтительно кополивидоном.

Ряд водорастворимых полимеров, включая поливиниловый спирт (ПВС), гипромеллозу (ГПМЦ), гидрокеипропилцеллюлозу (ГПЦ), метилцеллюлозу (МЦ), повидон (ПВП) и кополивидон, можно испытывать на улучшение пресуемости (профиль зависимости раскрашиваемости от силы сжатия). Было установлено, что ПВС характеризуется лучшими значениями пресуемости, но низкой технологичностью в связи с проблемами слипания в процессе получения на стадии грануляции в псевдооживленном слое. В конечном итоге ПВС не следует использовать, так как он отрицательно влияет на стабильность ряда ингибиторов SGLT-2 по настоящему изобретению.

При оптимизации составов было установлено, что композиция, содержащая более 83% лекарственного средства, гидрохлорида метформина, характеризуется улучшенной прочностью на раскрашиваемость при обработке поверхности гидрохлорида метформина водорастворимым полимером кополивидоном.

Следовательно, кополивидон был выбран для получения стабильных составов, и обеспечения вязкости раствора для грануляции, достаточно низкой для получения водного раствора и последующего распыления в грануляторе с псевдооживленным слоем.

Фармацевтическую дозированную форму можно вводить пациентам, нуждающимся в лечении или профилактике, предпочтительно к человеку, а можно также использовать и в ветеринарии для лечения млекопитающих. Термин "взрослые пациенты", использованный в данном контексте, предпочтительно обозначает человека в возрасте 18 лет или старше.

Как описано в данном контексте, при введении фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению, особенно с учетом высокой ингибирующей активности в отношении указанного выше ингибитора 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 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 можно использовать предпочтительно для пациентов, которым противопоказано увеличение массы тела. Фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению позволяет снизить уровень HbA1c до требуемого уровня, например <7% и предпочтительно <6,5%, у большинства пациентов и лечить пациентов в более длительный период времени по сравнению с соответствующим лечением в режиме монотерапии или с использованием только двух компонентов комбинации.

Фармацевтическая дозированная форма по настоящему изобретению и прежде всего ингибитор SGLT2 характеризуются достаточно высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, прежде всего, за счет уменьшения уровня глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c). При введении фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению можно снизить уровень HbA1c предпочтительно на 0,5% или более, более предпочтительно на 1,0% или более и, прежде всего, в диапазоне от 1,0 до 2%.

Фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению прежде всего можно использовать для лечения пациентов с зависимостью от инсулина, т.е. пациентов, которые проходят 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.

Снижение уровня глюкозы в крови при введении ингибитора SGLT2 по настоящему изобретению не зависит от инсулина. Следовательно, фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобре-

тению, 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 дозированную форму по настоящему изобретению, прежде всего можно использовать для лечения пациентов, у которых установлен диагноз одного или более следующих состояний:

- (а) ожирение (включая ожирение класса I, II и/или III), висцеральное ожирение и/или центральное ожирение;
- (б) уровень триглицеридов в крови ≥ 150 мг/дл;
- (в) уровень холестерина-ЛПВП в крови < 40 мг/дл у женщин и < 50 мг/дл у мужчин;
- (г) систолическое кровяное давление ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическое кровяное давление ≥ 85 мм рт. ст.;
- (д) уровень глюкозы в крови натощак ≥ 110 мг/дл.

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

Кроме того было установлено, что введение фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению приводит к отсутствию или к снижению риска гипогликемии. Следовательно, дозированную форму по настоящему изобретению также можно эффективно использовать для лечения пациентов из группы повышенного риска гипогликемии.

Фармацевтическую дозированную форму по настоящему изобретению, прежде всего можно использовать для продолжительного лечения или профилактики заболеваний и/или состояний, описанных в данном контексте, прежде всего для продолжительного гликемического контроля у пациентов с 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.

Следует понимать, что количество фармацевтической дозированной формы по настоящему изобретению, вводимое пациенту для лечения или профилактики, 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 и другое лекарственное средство по настоящему изобретению включают в фармацевтическую дозированную форму в количестве, которое является достаточным для обеспечения улучшения гликемического контроля после введения пациенту.

Ниже описаны предпочтительные диапазоны количеств ингибитора SGLT2 и другого лекарственного средства в фармацевтической дозированной форме 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 дозированной формы. Другие возможные формы введения описаны в данном контексте. Предпочтительно одна или более лекарственных форм, включающих ингибитор SGLT2 и другое лекарственное средство, являются известными пероральными лекарственными формами.

Фармацевтическая дозированная форма предпочтительно содержит 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.

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

Фармацевтические дозированные формы 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 дозированных форм по настоящему изобретению.

Фармацевтическую дозированную форму 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 формы испытывали с использованием животных с экспериментально индуцированным диабетом, таких как крысы линий Han Wistar или Sprague Dawley, которым предварительно вводили стрептозотцин.

Влияние на гликемический контроль комбинаций 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 дозированные формы по настоящему изобретению существенно улучшают изменение уровня глюкозы, например, по сравнению с другим курсом лечения в режиме монотерапии по данным уменьшения высоты пика глюкозы или уменьшения площади под кривой зависимости концентрации глюкозы от дозы (AUC). Кроме того, после многократного введения ингибитора SGLT2 указанным выше моделям животных, влияние на гликемический контроль оценивали по уровню HbA1c в крови. Фармацевтические дозированные формы по настоящему изобретению существенно снижают уровень HbA1c, например, по сравнению с другим курсом лечения в режиме монотерапии или двойной комбинированной терапии.

Улучшенную независимость от инсулина в ходе лечения 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 ГПП-1 в ходе лечения 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 и другого лекарственного средства по настоящему изобретению можно оценивать в отношении регенерации и восстановления β -клеток после многократного введения вышеупомянутым моделям животных, т.е. по увеличению содержания инсулина в поджелудочной железе или по увеличению массы β -клеток по данным морфометрического анализа после иммуногистохимического окрашивания срезов поджелудочной железы или по уровню стимулированной глюкозой секреции инсулина в изолированных островковых клетках поджелудочной железы.

Настоящее изобретение не ограничено конкретными вариантами, описанными в тексте заявки. Для специалиста в другой области техники представляется очевидным, что возможны различные модификации настоящего изобретения наряду с описанными в данном контексте, с учетом настоящего описания такие модификации включены в объем настоящего изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

Все патентные заявки, цитированные в данном контексте, приведены в настоящем описании в качестве ссылок.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения, его признаки и преимущества представляются очевидными для специалистов в данной области на основании примеров настоящей заявки. Следующие примеры представлены для иллюстрации настоящего изобретения, но не ограничивают его объем.

Примеры

1. Однослойные таблетки.

Примеры композиций однослойных таблеток (с пленочным покрытием), включающих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 по настоящему изобретению (соединение (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9)) + гидрохлорид метформина, представлены в табл. 1.1-1.11.

Таблица 1.1

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг					
	12,5/500		12,5/850		12,5/1000	
	[мг]	[%]	[мг]	[%]	[мг]	[%]
Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	12,50	2,11	12,50	1,25	12,50	1,06
Гидрохлорид метформина	500,0	84,76	850,0	85,0	1000,0	84,75
Кукурузный крахмал	22,63	3,83	44,5	4,45	57,7	4,89
Коповидон	47,2	8,0	80,0	8,0	94,4	8,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,5	5,0	0,5	5,9	0,5
Стеарат магния	4,72	0,8	8,0	0,8	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Оксид железа, черный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Оксид железа, красный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.2

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг					
	12,5/500		12,5/850		12,5/1000	
	[мг]	[%]	[мг]	[%]	[мг]	[%]
Соединение (1.9), или кристаллическая форма (1.9X) соединения (1.9)	12,50	2,12	12,50	1,25	12,50	1,06
Гидрохлорид метформина	500,0	84,75	850,0	85,0	1000,0	84,75
Кукурузный крахмал	22,63	3,83	44,5	4,45	57,76	4,89
Коповидон	47,2	8,0	80,0	8,0	94,4	8,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,5	5,0	0,5	5,9	0,5
Стеарат магния	4,72	0,8	8,0	0,8	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Макрогол 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Оксид железа, черный	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Оксид железа, красный	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.3

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг					
	5/500		5/850		5/1000	
	[мг]	[%]	[мг]	[%]	[мг]	[%]
Соединение (1.9), или кристаллическая форма (1.9X) соединения (1.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Гидрохлорид метформина	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Кукурузный крахмал	30,13	5,09	52,00	5,20	65,26	5,53
Коповидон	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Стеарат магния	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Оксид железа, черный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Оксид железа, красный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.4

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг					
	5/500		5/850		5/1000	
	[мг]	[%]	[мг]	[%]	[мг]	[%]
Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Гидрохлорид метформина	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
Кукурузный крахмал	30,13	5,10	52,00	5,20	65,26	5,53
Коповидон	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Стеарат магния	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Макрогол 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Оксид железа, черный	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Оксид железа, красный	0,036	0,30	0,128	0,80	0,36	2,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.5

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг					
	12,5/500		12,5/850		12,5/1000	
	[мг]	[%]	[мг]	[%]	[мг]	[%]
Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	12,50	2,12	12,50	1,25	12,50	1,06
Гидрохлорид метформина	500,0	84,75	850,0	85,0	1000,0	84,75
Кукурузный крахмал	22,63	3,83	44,5	4,45	57,76	4,89
Коповидон	47,2	8,0	80,0	8,0	94,4	8,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,5	5,0	0,5	5,9	0,5
Стеарат магния	4,72	0,8	8,0	0,8	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Макрогол 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Оксид железа, черный	0,0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Оксид железа, красный	0,0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.6

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг					
	5/500		5/850		5/1000	
	[мг]	[%]	[мг]	[%]	[мг]	[%]
Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	5,00	0,85	5,00	0,50	5,00	0,42
Гидрохлорид метформина	500,0	84,75	850,00	85,00	1000,00	84,75
Кукурузный крахмал	30,13	5,10	52,00	5,20	65,26	5,53
Коповидон	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Стеарат магния	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Макрогол 400	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,928	24,40	3,744	23,40	3,78	21,00
Оксид железа, черный	0,0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Оксид железа, красный	0,0012	0,10	0,08	0,50	0,36	2,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.7

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (Ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг					
	1,25/500		1,25/850		1,25/1000	
	[мг]	[%]	[мг]	[%]	[мг]	[%]
Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	1,25	0,21	1,25	0,125	1,25	0,10
Гидрохлорид метформина	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Кукурузный крахмал	33,88	5,73	55,75	5,575	69,01	5,85
Коповидон	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Стеарат магния	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,76	23,00	3,68	24,00	4,14	24,00
Оксид железа, черный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Оксид железа, красный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.8

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг					
	1,25/500		1,25/850		1,25/1000	
	[мг]	[%]	[мг]	[%]	[мг]	[%]
Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	1,25	0,21	1,25	0,125	1,25	0,10
Гидрохлорид метформина	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Кукурузный крахмал	33,88	5,73	55,75	5,575	69,01	5,85
Коповидон	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Стеарат магния	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,52	21,00	3,36	21,00	3,78	21,00
Оксид железа, черный	0,24	2,00	0,32	2,00	0,36	2,00
Оксид железа, красный	0,24	2,00	0,32	2,00	0,36	2,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.9

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток с МКЦ

Соединение (I.9) или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	1,25	0,21	1,25	0,125	1,25	0,10
Гидрохлорид метформина	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Микрокристаллическая целлюлоза	33,88	5,73	55,75	5,575	69,01	5,85
Коповидон	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Стеарат магния	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,76	23,00	3,68	23,00	4,14	23,00
Оксид железа, черный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Оксид железа, красный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.10

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток с МКЦ

Соединение (I.9) или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	12,50	2,11	12,50	1,25	12,50	1,06
Гидрохлорид метформина	500,0	84,76	850,00	85,00	1000,00	84,75
Микрокристаллическая целлюлоза	22,63	3,83	44,50	4,45	57,70	4,89
Коповидон	47,20	8,00	80,00	8,00	94,40	8,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,95	0,50	5,00	0,50	5,90	0,50
Стеарат магния	4,72	0,80	8,00	0,80	9,44	0,80
Общая масса (ядро таблетки)	590,00	100,00	1000,00	100,00	1180,00	100,00
Гипромеллоза 2910	6,00	50,00	8,00	50,00	9,00	50,00
Пропиленгликоль	0,60	5,00	0,80	5,00	0,90	5,00
Тальк	2,40	20,00	3,20	20,00	3,60	20,00
Диоксид титана	2,76	23,00	3,68	23,00	4,14	23,00
Оксид железа, черный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Оксид железа, красный	0,12	1,00	0,16	1,00	0,18	1,00
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	100,00	16,00	100,00	18,00	100,00
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	602,00		1016,00		1198,00	

Таблица 1.11

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде однослойных таблеток

Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/ гидрохлорид метформина), мг			
Ингредиент	мг/в таблетке (суммарное количество)		
Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	5,000 мг	5,000 мг	5,000 мг
Гидрохлорид метформина, измельченный	500,000 мг	850,000 мг	1000,000 мг
Кукурузный крахмал, невысушенный	30,130 мг	54,721 мг	65,260 мг
Коповидон	47,200 мг	80,240 мг	94,400 мг
Вода, очищенная*	175,000 мг	297,500 мг	350,000 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,950 мг	5,015 мг	5,900 мг
Стеарат магния	4,720 мг	8,024 мг	9,440 мг
Общая масса (ядро)	590,000 мг	1003,000 мг	1180,000 мг
Гипромеллоза 2910	6,000 мг	8,500 мг	9,500 мг
Макрогол 400	0,600 мг	0,850 мг	0,950 мг
Диоксид титана	2,880 мг	4,216 мг	3,990 мг
Тальк	2,400 мг	3,400 мг	3,800 мг
Оксид железа, черный	0,060 мг	0,017 мг	0,380 мг
Оксид железа, красный	0,060 мг	0,017 мг	0,380 мг
Вода, очищенная *	84,000 мг	119,000 мг	133,000 мг
Общая масса (таблетка с пленочным покрытием)	602,000 мг	1020,000 мг	1199,000 мг
* удаляется в процессе получения таблеток, в конечном продукте отсутствует			
цвет таблетки (или цветовой диапазон в зависимости от содержания активного ингредиента)	от бледно-коричневого до бледно-серовато-рубинового	розовато-белый	от темного серовато-коричневого до темного серовато-рубинового

Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	12,500 мг	12,500 мг	12,500 мг
Гидрохлорид метформина, измельченный	500,000 мг	850,000 мг	1000,000 мг
Кукурузный крахмал, невысушенный	22,630 мг	47,221 мг	57,760 мг
Коповидон	47,200 мг	80,240 мг	94,400 мг
Вода, очищенная*	175,000 мг	297,500 мг	350,000 мг
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,950 мг	5,015 мг	5,900 мг
Стеарат магния	4,720 мг	8,024 мг	9,440 мг
Общая масса (ядро)	590,000 мг	1003,000 мг	1180,000 мг
Гипромеллоза 2910	6,000 мг	8,500 мг	9,500 мг
Макрогол 400	0,600 мг	0,850 мг	0,950 мг
Диоксид титана	2,880 мг	4,216 мг	3,990 мг
Тальк	2,400 мг	3,400 мг	3,800 мг
Оксид железа, черный	0,060 мг	0,017 мг	0,380 мг
Оксид железа, красный	0,060 мг	0,017 мг	0,380 мг
Вода, очищенная *	84,000 мг	119,000 мг	133,000 мг
Общая масса (таблетка с пленочным покрытием)	602,000 мг	1020,000 мг	1199,000 мг
* удаляется в процессе получения таблеток, в конечном продукте отсутствует			
цвет таблетки (или цветовой диапазон в зависимости от содержания активного ингредиента)	от бледно-серовато-коричневого до бледно-серовато-рубинового	розовато-белый	от темного серовато-коричневого до темного серовато-рубинового
Соединение (I.9) или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	0,85%	0,50%	0,42%
Гидрохлорид метформина, измельченный	84,75%	84,75%	84,75%
Кукурузный крахмал, невысушенный	5,11%	5,46%	5,53%
Коповидон	8,00%	8,00%	8,00%
Вода, очищенная*			
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50%	0,50%	0,50%
Стеарат магния	0,80%	0,80%	0,80%
Общая масса (ядро)	100,00%	100,00%	100,00%
Гипромеллоза 2910	50,00%	50,00%	50,00%
Макрогол 400	5,00%	5,00%	5,00%
Диоксид титана	24,00%	24,80%	21,00%
Тальк	20,00%	20,00%	20,00%
Оксид железа, черный	0,50%	0,10%	2,00%
Оксид железа, красный	0,50%	0,10%	2,00%
Вода, очищенная *			
Общая масса (таблетка с пленочным покрытием)	100,00%	100,00%	100,00%
* удаляется в процессе получения таблеток, в конечном продукте отсутствует			
Соединение (I.9), или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	2,12%	1,25%	1,06%
Гидрохлорид метформина, измельченный	84,75%	84,75%	84,75%
Кукурузный крахмал, невысушенный	3,84%	4,71%	4,89%
Коповидон	8,00%	8,00%	8,00%
Вода, очищенная*			
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50%	0,50%	0,50%
Стеарат магния	0,80%	0,80%	0,80%
Общая масса (ядро)	100,00%	100,00%	100,00%
Гипромеллоза 2910	50,00%	50,00%	50,00%
Макрогол 400	5,00%	5,00%	5,00%
Диоксид титана	24,00%	24,80%	21,00%
Тальк	20,00%	20,00%	20,00%
Оксид железа, черный	0,50%	0,10%	2,00%
Оксид железа, красный	0,50%	0,10%	2,00%
Вода, очищенная *			
Общая масса (таблетка с пленочным покрытием)	100,00%	100,00%	100,00%
* удаляется в процессе получения таблеток, в конечном продукте отсутствует			

Широкий интервал доз ингибитора SGLT-2 может составлять, например, 1,25, 5 или 12,5 мг, в этом случае пересчитывают количество связующего агента (кукурузного крахмала или микрокристаллической целлюлозы). Вместо кукурузного крахмала можно использовать микрокристаллическую целлюлозу. В остальных примерах способа получения таблеток использовали только кукурузный крахмал.

Способ получения однослойных таблеток.

Однослойные таблетки, включающие фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 по настоящему изобретению (например, соединение (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина) получали грануляцией в псевдооживленном слое и последующим прессованием с использованием стандартного роторного пресса для таблетирования. Порошкообразные гидрохлорид метформина, кукурузный крахмал и ингибитор SGLT-2 смешивали, при этом получали предварительную смесь для последующей грануляции в псевдооживленном слое, которую проводили при распылении "жидкости для грануляции", состоящей из кополивилона (коллидон VA64 и вода очищенная), или непосредственно диспергировали в "жидкости для грануляции". В другом варианте порошкообразный ингибитор SGLT-2 загружали одновременно с гидрохлоридом метформина и кукурузным крахмалом в гранулятор с псевдооживленным слоем. Затем полученный гранулят просеивали через сито с пригодным размером ячеек и далее просеянный гранулят перемешивали с коллоидным безводным диоксидом кремния (аэросил 200) и смазывающим веществом, стеаратом магния. Конечную смесь прессовали в стандартном роторном прессе, при этом получали таблетки.

На ядра таблеток можно наносить пленочное покрытие, используя водную суспензию пленочного покрытия, содержащую пленкообразующий агент, например гипромеллозу, пластификатор, например пропиленгликоли, скользящее вещество, например тальк, и пигменты, например черный, красный, желтый оксид железа и смесь диоксида титана и красного/желтого/черного диоксида железа.

Более подробно предпочтительный способ получения однослойных таблеток включает следующие стадии:

а) гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед стадией диспергирования;

б) соединение ((I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9)) и кополивион растворяли или соответственно диспергировали в очищенной воде при комнатной температуре в смесителе с пропеллерной мешалкой, при этом получали "жидкость для грануляции";

в) гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал загружали в пригодный гранулятор с псевдооживленным слоем и нагревали до температуры конечного продукта приблизительно 36°C, при этом предварительное нагревание является необязательным. В другом варианте соединение ((I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9)), гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал загружали в пригодный гранулятор с псевдооживленным слоем;

г) сразу после нагревания полученного продукта до требуемой температуры "жидкость для грануляции" распыляли на смесь для сухой грануляции в псевдооживленном слое, чтобы исключить комкование в процессе грануляции;

д) после завершения распыления полученный гранулят высушивали при температуре приблизительно 70°C во входном отверстии для потока, при этом потери при сушке составляли 1-3%, например 0,8-2%;

е) полученный гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм;

ж) просеянный гранулят и коллоидный безводный диоксид кремния (аэросил 200) перемешивали в пригодном смесителе, аэросил 200 перед использованием предварительно смешивали с частью просеянного гранулята и пропускали через сито с размером ячеек 0,8 мм;

з) стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,8 мм и добавляли в гранулят, затем смесь перемешивали в гравитационном смесителе, при этом получали "конечную смесь",

и) "конечную смесь" прессовали в таблетки в роторном прессе;

к) диоксид титана, полиэтиленгликоль или пропиленгликоль и оксид железа (желтый, красный, черный или их смесь) диспергировали в очищенной воде в смесителе-гомогенизаторе с высоким сдвигом, затем добавляли гипромеллозу и тальк и диспергировали в смесителе-гомогенизаторе и смесителе с пропеллерной мешалкой при комнатной температуре, при этом получали "суспензию пленочного покрытия";

л) на ядра таблеток наносили "суспензию пленочного покрытия" до требуемого увеличения массы ядра таблетки, при этом получали "таблетки с пленочным покрытием", "суспензию пленочного покрытия" снова перемешивали перед использованием и непрерывно и медленно перемешивали в ходе нанесения (распыления) пленочного покрытия.

Предпочтительно процесс получения однослойных таблеток включает следующие стадии:

а) гидрохлорид метформина пропускали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед взвешиванием;

б) кополивион растворяли в очищенной воде при комнатной температуре в смесителе с пропеллерной мешалкой, при этом получали "жидкость для грануляции";

в) в контейнер добавляли гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал, перемешивали и пере-

носили в гранулятор с псевдоожиженным слоем;

г) "жидкость для грануляции" распыляли на смесь для грануляции в псевдоожиженном слое в сухих условиях, чтобы исключить комкование;

д) после завершения распыления полученный гранулят высушивали при температуре 70-80°C, при этом потери при сушке составляли 1-3%, например 0,8-2%, в случае, если потери составляли более 2%;

е) полученный гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм,

ж) просеянный гранулят и коллоидный безводный диоксид кремния (аэросил 200) перемешивали в пригодном смесителе, аэросил 200 перед использованием предварительно пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм;

з) стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм и добавляли в гранулят, затем смесь перемешивали в гравитационном смесителе, при этом получали "конечную смесь";

и) "конечную смесь" прессовали в таблетки в роторном прессе;

к) гипромеллозу, полиэтиленгликоль или пропиленгликоль растворяли в очищенной воде в смесителе с пропеллерной мешалкой, тальк, диоксид титана и оксид железа (желтый, красный и/или черный и их смесь) диспергировали в очищенной воде в смесителе-гомогенизаторе, полученную суспензию добавляли в раствор гипромеллозы и перемешивали в смесителе с пропеллерной мешалкой при комнатной температуре, при этом получали "суспензию пленочного покрытия";

л) на ядра таблеток наносили "суспензию пленочного покрытия" до требуемого увеличения массы ядра таблетки, при этом получали "таблетки с пленочным покрытием", "суспензию пленочного покрытия" снова перемешивали перед использованием и непрерывно и медленно перемешивали в ходе нанесения (распыления) пленочного покрытия.

2. Двухслойная таблетка.

Примеры композиций фиксированных комбинаций ингибитора SGLT-2 по настоящему изобретению (соединение (I.9), или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9)) и гидрохлорида метформина в виде двухслойных таблеток (таблетки с пленочным покрытием) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Примеры композиций ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина в виде двухслойных таблеток

Компонент ингибитора SGLT-2:	(300)	(300)	(400)	(325)	(325)	(425)
Соединение (I.9) или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9))	12,50	12,50	12,50	5,00	5,00	5,00
Моногидрат лактозы	165,50	165,50	165,50	181,25	181,25	181,25
Микрокристаллическая целлюлоза	125,00	125,00	125,00	131,25	131,25	131,25
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00	3,00	3,00	3,75	3,75	3,75
Натриевая соль кроскармеллозы	2,00	2,00	2,00	2,50	2,50	2,50
Коллоидный диоксид кремния	0,50	0,50	0,50	0,025	0,625	0,625
Стеарат магния	0,50	0,50	0,50	0,625	0,625	0,625
Компонент гидрохлорида метформина:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
Гидрохлорид метформина	500,0	850,00	1000,00	500,0	850,00	1000,00
Кукурузный крахмал	15,00	25,50	30,00	15,00	25,50	30,00
Коповидон	47,50	80,57	95,00	47,50	80,57	95,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,50	4,25	5,00	2,50	4,25	5,00
Стеарат магния	5,00	8,50	10,00	5,00	8,50	10,00
Общая масса (ядро таблетки)	870,0	1269,0	1540,0	895,0	1494,0	1565,0
Гипромеллоза 2910	7,00	9,00	10,00	7,00	9,00	10,00

Пропиленгликоль	0,70	0,90	1,00	0,70	0,90	1,00
Тальк	2,80	3,60	4,00	2,80	3,60	4,00
Диоксид титана	3,22	4,14	4,60	3,22	4,14	4,60
Оксид железа, черный	0,14	0,18	0,20	0,14	0,18	0,20
Оксид железа, красный	0,14	0,18	0,20	0,14	0,18	0,20
Общая масса (пленочное покрытие)	14,00	18,000	20,000	14,00	18,000	20,000
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	684,00	1087,00	1260,00	709,00	1112,00	1285,00

Широкий интервал доз ингибитора SGLT-2 может составлять, например, 1,25, 5 или 12,5 мг, при этом количества связующего агента (кукурузного крахмала или микрокристаллической целлюлозы) пересчитывают соответственно. Вместо кукурузного крахмала можно использовать микрокристаллическую целлюлозу. На остальных стадиях процесса получения таблеток использовали только кукурузный крахмал.

Способ получения двухслойных таблеток.

Двухслойные таблетки, включающие фиксированные комбинации, содержащие ингибитор SGLT-2 по настоящему изобретению (например, соединение (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9)) и гидрохлорид метформина, получали с использованием влажной грануляции в грануляторе с высоким сдвигом (для получения гранулята ингибитора SGLT-2), грануляции в псевдооживленном слое (для получения гранулята гидрохлорида метформина) и таблетирования в роторном прессе для многослойных таблеток.

Получение гранулята ингибитора SGLT-2.

Гранулят ингибитора SGLT-2 получали в грануляторе с высоким сдвигом. Способ получения гранулята состоит из следующих стадий:

- 1) просеивание гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ);
- 2) добавление внутренней гранулярной фазы: микрокристаллической целлюлозы, ингибитора SGLT-2, лактозы, ГПЦ и натриевой соли кроскармелозы в гранулятор;
- 3) грануляция полученной смеси в воде;
- 4) высушивание полученного гранулята в сушилке с псевдооживленным слоем, при этом потери при сушке составляют менее 1,5%;
- 5) измельчение гранулята в смесителе: мельница Quadro, размер ячеек сита Quadro - 18 меш;
- 6) просеивание следующих компонентов на измельченный гранулят в контейнере барабанного смесителя: предварительное смешивание коллоидного диоксида кремния и порции внешней гранулярной фазы: микрокристаллической целлюлозы, просеянной через сито с размером ячеек 20-25 меш, смешивание остального количества внешней гранулярной фазы микрокристаллической целлюлозы и полученной смеси;
- 7) предварительное смешивание стеарата магния и части смешанного гранулята, просеивание на оставшееся количество гранулята в смесителе, затем получали "конечную смесь А" при конечном смешивании в пригодном blenderе.

Получение гранулята гидрохлорида метформина.

Смешивали гидрохлорид метформина и (кук)фузный крахмал, переносили в гранулятор с псевдооживленным слоем, в гранулятор распыляли "жидкость для грануляции", содержащую кополивидон (коллоидон VA64) и очищенную воду. Предпочтительно порошкообразный ингибитор SGLT-2 добавляли одновременно с гидрохлоридом метформина и кукурузным крахмалом, переносили в гранулятор с псевдооживленным слоем. После завершения грануляции полученный гранулят пропускали через сито с пригодным размером ячеек. Просеянный гранулят перемешивали с коллоидным безводным диоксидом кремния (аэросил 200) и смазывающим веществом (стеаратом магния).

Предпочтительно конкретный способ получения гранулята гидрохлорида метформина включает следующие стадии:

- а) гидрохлорид метформина просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед взвешиванием;
- б) кополивидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре в смесителе с пропеллерной мешалкой, при этом получали "жидкость для грануляции";
- в) в грануляторе с псевдооживленным слоем распыляли "жидкость для грануляции" на смесь в сухих условиях для предотвращения комкования в ходе грануляции;

г) после завершения распыления полученный гранулят высушивали при температуре 70-80°C, при этом потери при сушке составляли 0,8-2%, например 1-2%, в случае если потери составляли более 2%;

д) полученный гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм;

е) просеянный гранулят и коллоидный безводный диоксид кремния (аэросил 200) перемешивали в пригодном смесителе, аэросил 200 перед использованием пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм;

ж) стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм и добавляли в гранулят, затем смесь перемешивали в смесителе, при этом получали "конечную смесь Б".

"Конечную смесь А" и "конечную смесь Б" прессовали в роторном прессе для многослойных таблеток, при этом получали двухслойные таблетки. На ядра таблеток можно наносить суспензию пленочного покрытия, содержащую пленкообразующий агент (гипромеллозу), пластификатор (полиэтиленгликоль или пропиленгликоль), скользящее вещество (тальк), пигменты (оксид железа желтый, красный, черный и их смесь и диоксид титана).

Более подробно способ получения пленочного покрытия включает следующие стадии:

а) гипромеллозу и полиэтиленгликоль или пропиленгликоль растворяли в воде очищенной в смесителе с пропеллерной мешалкой. Тальк, диоксид титана и оксид железа (желтый, красный или желтый и красный) диспергировали в очищенной воде в смесителе-гомогенизаторе. Полученную суспензию добавляли в раствор гипромеллозы и перемешивали в смесителе с пропеллерной мешалкой при комнатной температуре, при этом получали суспензию пленочного покрытия",

б) на ядра таблеток наносили "суспензию пленочного покрытия" до требуемого увеличения массы ядра таблетки, при этом получали "таблетки с пленочным покрытием". Суспензию пленочного покрытия перемешивали перед использованием, и непрерывно и медленно перемешивали в ходе нанесения (распыления) пленочного покрытия.

3. Получение таблетки-в-таблетке (таблетки типа "бычий глаз").

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 по настоящему изобретению (соединение (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9)) и гидрохлорида метформина в форме таблетки-в-таблетке типа "бычий глаз", таблетки с пленочным покрытием) представлены в табл. 3.

Таблица 3

Примеры композиций, содержащих фиксированные комбинации соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина в форме таблетки-в-таблетке (типа "бычий глаз")

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг			Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг		
	12,5/500	12,5/850	12,5/1000	5/500	5/850	5/1000
	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]	[мг]
Компонент ингибитора SGLT-2:	(100)	(100)	(100)	(125)	(125)	(125)
Соединение (I.9) или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9))	12,50	12,50	12,50	5,00	5,00	5,00
Моногидрат лактозы	65,50	65,50	65,50	81,25	81,25	81,25
Микрокристаллическая целлюлоза	25,00	25,00	25,00	31,25	31,25	31,25
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00	3,00	3,00	3,75	3,75	3,75
Натриевая соль кроскармеллозы	2,00	2,00	2,00	2,50	2,50	2,50
Коллоидный диоксид кремния	0,50	0,50	0,50	0,025	0,625	0,625
Стеарат магния	0,50	0,50	0,50	0,625	0,625	0,625
Компонент гидрохлорида метформина:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
Гидрохлорид метформина	500,0	850,00	1000,00	500,0	850,00	1000,00

Кукурузный крахмал	15,00	25,50	30,00	15,00	25,50	30,00
Коповидон	47,50	80,57	95,00	47,50	80,57	95,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,50	4,25	5,00	2,50	4,25	5,00
Стеарат магния	5,00	8,50	10,00	5,00	8,50	10,00
Общая масса (ядро таблетки)	670	1069	1240	695	1094,00	1265,00
Гипромеллоза 2910	6,00	8,00	9,00	6,00	8,00	9,00
Пропиленгликоль	0,60	0,80	0,90	0,60	0,80	0,90
Тальк	2,40	3,20	3,60	2,40	3,20	3,60
Диоксид титана	2,76	3,68	4,14	2,76	3,68	4,14
Оксид железа, черный	0,12	0,16	0,18	0,12	0,16	0,18
Оксид железа, красный	0,12	0,16	0,18	0,12	0,16	0,18
Общая масса (пленочное покрытие)	12,00	16,000	18,000	12,00	16,000	18,000
Общая масса (таблетка с нанесенным пленочным покрытием)	682,00	1085,00	1258,00	707,00	1110,00	1283,00

Широкий интервал доз ингибитора SGLT-2 может составлять, например, 1,25, 5 или 12,5 мг, в этом случае пересчитывают количество связующего агента (кукурузного крахмала или микрокристаллической целлюлозы). Вместо кукурузного крахмала можно использовать микрокристаллическую целлюлозу. На остальных стадиях способа получения таблеток использовали только кукурузный крахмал.

Способ получения таблетки-в-таблетке или типа "Бычий глаз".

Таблетки-в-таблетке или типа "бычий глаз", содержащие фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 по настоящему изобретению (например, соединение (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорид метформина, получали с использованием влажной грануляции в грануляторе с высоким сдвигом (для получения гранулята ингибитора SGLT-2), прессованием в роторном прессе (для получения ядер таблеток ингибитора SGLT-2), грануляцией в псевдооживленном слое (для получения гранулята гидрохлорида метформина) и прессованием в прессе для нанесения покрытий.

Получение гранулята ингибитора SGLT-2.

Гранулят активного ингибитора SGLT-2 получали в грануляторе с псевдооживленным слоем. Способ получения гранулята включает следующие стадии:

- 1) пропускание гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) через сито;
- 2) добавление части внутренней гранулярной фазы: микрокристаллической целлюлозы, ингибитора SGLT-2, лактозы, ГПЦ и кроскармелозы натрия в гранулятор;
- 3) грануляция полученной смеси в воде;
- 4) высушивание полученного гранулята в сушилке с псевдооживленным слоем, при этом потери при сушке составляли менее 1,5%;
- 5) измельчение полученного гранулята в смесителе - мельница Quadro, размер ячеек 18 меш;
- 6) просеивание следующих компонентов на измельченный гранулят в контейнере барабанного смесителя:

предварительное смешивание коллоидного диоксида кремния и части внешней гранулярной фазы микрокристаллической целлюлозы, просеянной через сито с размером ячеек 20-25 меш, смешивание остального количества внешней гранулярной микрокристаллической целлюлозы и полученной смеси;

7) предварительное смешивание стеарата магния и части смешанного гранулята, просеивание (18 меш) на остальное количество гранулята в смесителе, затем "конечную смесь" получали при конечном смешивании смеси в гравитационном смесителе;

8) "конечную смесь" ингибитора SGLT-2 прессовали в роторном прессе, при этом получали таблетки.

Получение гранулята гидрохлорида метформина.

Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал смешивали, переносили в гранулятор с псевдооживленным слоем, в гранулятор распыляли "жидкость для грануляции", содержащую кополивидон (коллидон VA64) и очищенную воду. В другом варианте порошкообразный ингибитор SGLT-2 добавляли одновременно с гидрохлоридом метформина и кукурузным крахмалом в гранулятор с псевдооживленным слоем. После завершения грануляции полученный гранулят пропускали через сито с пригодным размером ячеек. Просеянный гранулят перемешивали с коллоидным безводным диоксидом кремния (аэросил 200) и смазывающим веществом (стеаратом магния).

Способ получения гранулята гидрохлорида метформина включает следующие стадии:

- а) гидрохлорид метформина просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед взвешиванием;
- б) кополивидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре в смесителе с пропеллерной мешалкой, при этом получали "жидкость для грануляции";
- в) в гранулятор с псевдоожиженным слоем распыляли "жидкость для грануляции" в сухих условиях для предотвращения комкования;
- г) после завершения распыления полученный гранулят высушивали при температуре 70-80°C, при этом потери при сушке составляли 0,8-2%, например 1-2%, в случае если потери составляли более 2%;
- д) полученный гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм;
- е) просеянный гранулят и коллоидный безводный диоксид кремния (аэросил 200) перемешивали в пригодном смесителе, аэросил 200 перед использованием предварительно просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм;
- ж) стеарат магния просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм и добавляли в гранулят, затем смесь перемешивали в смесителе, при этом получали "конечную смесь".

"Ядра таблеток ингибитора SGLT-2" и "гранулят гидрохлорида метформина" прессовали в прессе для нанесения покрытий, при этом получали таблетки-в-таблетке или типа "бычий глаз". Различие между таблеткой-в-таблетке и таблеткой типа "бычий глаз" заключается в положении ядра таблетки.

Более подробно способ получения таблеток типа таблетка-в-таблетке включает следующие стадии:

- а) загрузка половины количества гранулята гидрохлорида метформина в пресс-форму;
- б) загрузка ядер таблеток соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) на поверхность гранулята гидрохлорида метформина;
- в) загрузка ядер таблеток и остального количества гранулята гидрохлорида метформина и прессование, при этом получали таблетки типа таблетка-в-таблетке.

Более подробно способ получения таблеток типа "бычий глаз" включает следующие стадии:

- а) загрузка гранулята гидрохлорида метформина в пресс-форму;
- б) загрузка ядер таблеток соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) на гранулят гидрохлорида метформина в пресс-форме с последующим прессованием, при этом получали таблетки типа "бычий глаз".

На таблетки можно наносить покрытие при добавлении водной суспензии пленочного покрытия, содержащей пленкообразующий агент (гипромеллозу), пластификатор (полиэтиленгликоль или пропиленгликоль), скользящее вещество (тальк) и пигменты (оксид железа желтый, красный, черный и их смесь и диоксид титана).

Более подробно способ нанесения пленочного покрытия включает следующие стадии:

- а) гипромеллозу, полиэтиленгликоль или пропиленгликоль растворяли в очищенной воде в смесителе с пропеллерной мешалкой. Тальк, диоксид титана и оксид железа (желтый, красный, черный или их смесь) диспергировали в очищенной воде в смесителе-гомогенизаторе. Полученную суспензию добавляли в раствор гипромеллозы, перемешивали в смесителе с пропеллерной мешалкой при комнатной температуре, при этом получали "суспензию пленочного покрытия";
- б) на ядра таблеток наносили "суспензию пленочного покрытия" до требуемого увеличения массы таблетки, при этом получали "таблетки с пленочным покрытием", "суспензию пленочного покрытия" перемешивали перед использованием и непрерывно и медленно перемешивали в ходе нанесения (распыления) суспензии пленочного покрытия.

4. Пленочное покрытие, содержащее слой лекарственного средства ингибитора SGLT-2 на таблетке гидрохлорида метформина.

Примеры композиции фиксированных комбинаций ингибитора SGLT-2 по настоящему изобретению (соединение (I.9) или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина, которые получали нанесением пленочного покрытия на таблетки гидрохлорида метформина (таблетки с пленочным покрытием), представлены в табл. 4.

Таблица 4

Примеры композиции фиксированных комбинаций соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина, которые получали при нанесении пленочного покрытия на таблетки гидрохлорида метформина

Ингредиент	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг		
	12,5/500	12,5/850	12,5/1000
	[мг]	[мг]	[мг]
Компонент гидрохлорида метформина:	(570)	(969)	(1140)
Гидрохлорид метформина	500,0	850,0	1000,0
Кукурузный крахмал	15,0	25,5	30,0
Коповидон	47,5	80,57	95,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	2,5	4,25	5,0
Стеарат магния	5,0	8,5	10,0
Общая масса (ядро таблетки)	570	969	1140
Защитное покрытие (защитная оболочка):	(12)	(16)	(18)
Гипромеллоза 2910	6,00	8,00	9,00
Пропиленгликоль	0,60	0,80	0,90
Тальк	2,22	2,96	3,33
Диоксид титана	3,00	4,00	4,50
Оксид железа, черный	0,15	0,20	0,225
Оксид железа, красный	0,03	0,04	0,045
Слой, содержащий лекарственное средство	(32,5)	(32,5)	(32,5)
Соединение (I.9) или кристаллическая форма (I.9X) соединения (I.9)	12,50	12,50	12,50
Гипромеллоза 2910	18,00	18,00	18,00
Пропиленгликоль	2,00	2,00	2,00
Верхняя оболочка (верхнее покрытие):	(12)	(16)	(18)
Гипромеллоза 2910	6,00	8,00	9,00
Пропиленгликоль	0,60	0,80	0,90
Тальк	2,22	2,96	3,33
Диоксид титана	3,00	4,00	4,50
Оксид железа, черный	0,15	0,20	0,225
Оксид железа, красный	0,03	0,04	0,045
Общая масса пленочного покрытия	44,5	48,5	50,5
Общая масса таблетки с нанесенным пленочным покрытием	614,5	1017,5	1190,5

Широкий диапазон доз ингибитора SGLT-2 может составлять, например, 1,25, 5 или 12,5 мг, в этом случае пересчитывают количество связующего агента (кукурузного крахмала или микрокристаллической целлюлозы). Вместо кукурузного крахмала можно использовать микрокристаллическую целлюлозу. На остальных стадиях способа получения таблеток использовали только кукурузный крахмал.

Способ получения таблеток, представляющих собой таблетки гидрохлорида метформина с нанесенным покрытием ингибитора SGLT-2.

Фиксированные комбинации ингибитора SGLT-2 (например, соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9)) и гидрохлорида метформина с нанесенным слоем лекарственного средства получали с использованием грануляции в псевдооживленном слое, прессования в стандартном прессе для таблетирования и нанесения пленочного покрытия, которое включает три стадии: нанесение защитной оболочки, нанесение слоя лекарственного средства и нанесение внешней оболочки. Нанесение внешней оболочки можно исключить в случае удовлетворительной стабильности слоя лекарственного средства.

Получение таблеток гидрохлорида метформина.

Гидрохлорид метформина и кукурузный крахмал смешивали, переносили в гранулятор с псевдооживленным слоем, в грануляторе распыляли "жидкость для грануляции", содержащую кополивидон (коллидон VA64) и очищенную воду. Предпочтительно порошкообразный ингибитор SGLT-2 добавляли одновременно с гидрохлоридом метформина и кукурузным крахмалом в гранулятор с псевдооживленным слоем. После завершения грануляции полученный гранулят пропускали через сито с пригодным размером ячеек. Просеянный гранулят перемешивали с коллоидным безводным диоксидом кремния (аэросил 200) и смазывающим веществом (стеаратом магния). Конечную смесь прессовали в стандартном ротор-

ном прессе для таблетирования.

Более подробно способ получения гранулята гидрохлорида метформина включает следующие стадии:

- а) гидрохлорид метформина просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1 мм перед взвешиванием;
- б) кополивидон растворяли в очищенной воде при комнатной температуре в смесителе с пропеллерной мешалкой, при этом получали "жидкость для грануляции";
- в) в грануляторе с псевдооживленным слоем распыляли "жидкость для грануляции" в сухих условиях для предотвращения комкования;
- г) после завершения распыления полученный гранулят высушивали при температуре 70-80°C, при этом потери при сушке составляли 0,8-2%, например, 1 -2%, в случае если потери составляли более 2%;
- д) полученный гранулят просеивали через сито с размером ячеек от 0,5 до 1,0 мм;
- е) просеянный гранулят и коллоидный безводный диоксид кремния (аэросил 200) перемешивали в пригодном смесителе, аэросил 200 перед использованием предварительно просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм;
- ж) стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 0,5 мм и добавляли в гранулят, затем смесь перемешивали в смесителе, при этом получали "конечную смесь";
- з) "конечную смесь" прессовали в пригодном роторном прессе, при этом получали таблетки.

Получение пленочного покрытия.

На таблетки наносили пленочное покрытие следующих типов:

(1) защитное покрытие с использованием водной суспензии пленочного покрытия, содержащей пленкообразующий агент (гипромеллозу), пластификатор (полиэтиленгликоль (макрогол, прежде всего макрогол 400, 6000 или 8000) или в другом варианте пропиленгликоль), скользящее вещество (тальк) и пигменты (оксид железа желтый и/или красный или смесь с оксидом железа черным и диоксид титана);

(2) слой лекарственного средства с использованием водной суспензии пленочного покрытия, содержащей пленкообразующий агент (гипромеллозу), пластификатор (полиэтиленгликоль или пропиленгликоль), лекарственное средство (соединение (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9));

и

(3) внешняя оболочка, с использованием водной суспензии пленочного покрытия, содержащей пленкообразующий агент (гипромеллозу), пластификатор (полиэтиленгликоль или пропиленгликоль), скользящее вещество (тальк) и пигменты (оксид железа желтый и/или красный и/или черный и диоксид титана).

Более подробно способ нанесения пленочного покрытия с применением машины для нанесения покрытий включает следующие стадии:

а) гипромеллозу и полиэтиленгликоль или пропиленгликоль растворяли в очищенной воде в смесителе с пропеллерной мешалкой, тальк, диоксид титана и оксид железа (желтый, красный, черный или желтый и красный и черный и их смесь) диспергировали в очищенной воде в смесителе-гомогенизаторе, полученную суспензию добавляли в раствор гипромеллозы, перемешивали в смесителе с пропеллерной мешалкой при комнатной температуре, при этом получали "суспензию пленочного покрытия" для нанесения "защитного покрытия" и "внешней оболочки";

б) гипромеллозу, полиэтиленгликоль или пропиленгликоль растворяли в очищенной воде в смесителе с пропеллерной мешалкой, соединение (I.9) или кристаллическую форму (I.9X) соединения (I.9) (активное лекарственное средство) добавляли в раствор гипромеллозы, диспергировали в смесителе с пропеллерной мешалкой при комнатной температуре, при этом получали "суспензию лекарственного средства" для нанесения "слоя лекарственного средства";

в) на таблетки гидрохлорида метформина наносили "суспензию пленочного покрытия" до требуемого увеличения массы таблетки, при этом получали "таблетки с защитным покрытием", "суспензию пленочного покрытия" перемешивали перед использованием и непрерывно и медленно перемешивали в ходе нанесения (распыления) пленочного покрытия;

г) затем на таблетки с защитным слоем наносили "суспензию лекарственного средства", при этом получали "таблетки со слоем лекарственного средства, суспензию лекарственного средства перемешивали перед использованием, и непрерывно и медленно перемешивали в ходе нанесения (распыления) пленочного покрытия.

Завершение нанесения покрытия определяли по данным анализа технологического процесса (PAT).

д) после нанесения на таблетки слоя лекарственного средства, соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9), на таблетки наносили "суспензию пленочного покрытия" для формирования внешней оболочки, при этом получали "таблетки с пленочным покрытием". "Суспензию пленочного покрытия" перемешивали перед использованием и непрерывно и медленно перемешивали в ходе нанесения (распыления) пленочного покрытия.

Характеристики таблеток.

Характеристики однослойных таблеток, содержащих фиксированные комбинации соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина (ядра таблеток, на которые нанесено пленочное покрытие), представлены в табл. 8 и 9 соответственно.

Таблица 8а

Характеристики однослойных таблеток, содержащих фиксированные комбинации соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина (ядра таблеток)

Исследуемый параметр	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг		
	5 или 12,5/500	5 или 12,5/850	5 или 12,5/1000
Форма таблетки	Овальная двойковыпуклая	Овальная двойковыпуклая	Овальная двойковыпуклая
Размер ядра таблетки [мм]	16,2 × 8,5	19,1 × 9,3	21,0 × 9,6
Цвет	белый		
Масса	590	1000	1180
Прочность на раскрашиваемость [Н], (среднее значение)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
Время распадаемости [мин]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Хрупкость [%]	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5

Таблица 8б

Характеристики однослойных таблеток, содержащих фиксированные комбинации соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина (ядра таблеток)

Исследуемый параметр	Содержание активных ингредиентов (ингибитор SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг		
	5 или 12,5/500	5 или 12,5/850	5 или 12,5/1000
Форма таблетки	Овальная двойковыпуклая	Овальная двойковыпуклая	Овальная двойковыпуклая
Размер ядра таблетки [мм]	16,2 × 8,5	19,1 × 9,3	21,0 × 9,6
Цвет	белый		
Масса	590	1003	1180
Прочность на раскрашиваемость [Н], (среднее значение)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
Время распадаемости [мин]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
Хрупкость [%]	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5

Таблица 9а

Характеристики однослойных таблеток, содержащих фиксированные комбинации соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина (таблетки с нанесенным покрытием)

Исследуемый параметр	Содержание активных ингредиентов (SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг		
	5 или 12,5/500	5 или 12,5/850	5 или 12,5/1000
Цвет	Смеси: желтый/красный /черный или красный/черный	Смеси: желтый/красный/ черный или красный/черный	Смеси: желтый/красный/ черный или красный/черный
Масса	602	1016	1198
Прочность на раскрашиваемость [Н] (среднее значение)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
Время распадаемости [мин]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

Таблица 9б

Характеристики однослойных таблеток, содержащих фиксированные комбинации соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина (таблетки с нанесенным покрытием)

Исследуемый параметр	Содержание активных ингредиентов (SGLT-2/гидрохлорид метформина), мг		
	5 или 12,5/500	5 или 12,5/850	5 или 12,5/1000
Цвет	Смесь: красный/черный	Смесь: красный/черный	Смесь: красный/черный
Масса	602	1020	1199
Прочность на раскрашиваемость [Н] (среднее значение)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
Время распадаемости [мин]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

Оценка стабильности.

Результаты по оценке стабильности однослойных таблеток, содержащих фиксированные комбинации соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина (табл. 1.1 и 1.7) описаны ниже в таблицах.

Таблетки с фиксированной комбинацией 12,5+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянная бутылка
		8 недель
Дегградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Дегградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		< 0,2

Таблетки с фиксированной комбинацией 12,5+500 мг

Анализируемый параметр	Исходное значение	40°C, стеклянная бутылка
		8 недель
Дегградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Дегградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
	< 0,2	< 0,2

Таблетки с фиксированной комбинацией 12,5+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	40°C, стеклянная бутылка, открытая
		8 недель
Дегградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Дегградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
	< 0,2	< 0,2

Таблетки с фиксированной комбинацией 12,5+500 мг

Анализируемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянная бутылка с хлоридом натрия
		8 недель
Дегградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		1,0
Дегградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
	< 0,2	1,0

Таблетки с фиксированной комбинацией 1,25+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянная бутылка
		8 недель
Дегградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Дегградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		< 0,2

Таблетки с фиксированной комбинацией 1,25+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	40°C, стеклянная бутылка
		8 недель
Дегградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Дегградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
	< 0,2	< 0,2

Таблетки с фиксированной комбинацией 1,25+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	40°C, стеклянная бутылка, открытая
		8 недель
Дегградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Дегградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
	< 0,2	< 0,2

Таблетки с фиксированной комбинацией 1,25+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянная бутылка с хлоридом натрия
		8 недель
Дегградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		1,0
Дегградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
	< 0,2	1,0

Оценка стабильности:

Результаты по оценке стабильности однослойных таблеток, содержащих фиксированные комбинации соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) и гидрохлорида метформина (табл. 1.9 и 1.10) описаны ниже в таблицах.

Таблетки 12,5+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянная бутылка
		8 недель
Деградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Деградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		< 0,2

Таблетки 12,5+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	40°C, стеклянная бутылка
		8 недель
Деградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Деградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		< 0,2

Таблетки 12,5+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	40°C, стеклянная бутылка, открытая
		8 недель
Деградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Деградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		< 0,2

Таблетки 12,5+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянная бутылка с хлоридом натрия
		8 недель
Деградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		1,3
Деградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		1,3

Таблетки 1,25+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянная бутылка
		8 недель
Деградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Деградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		< 0,2

Таблетки 1,25+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	40°C, стеклянная бутылка
		8 недель
Деградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Деградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		< 0,2

Таблетки 1,25+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	40°C, стеклянная бутылка, открытая
		8 недель
Деградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		< 0,2
Деградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		< 0,2

Таблетки 1,25+500 мг

Исследуемый параметр	Исходное значение	60°C, стеклянная бутылка с хлоридом натрия
		8 недель
Деградация соединения (I.9) или кристаллической формы (I.9X) соединения (I.9) (%)		1,6
Деградация метформина (%) (сумм.)	< 0,2	< 0,2
		1,6

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая дозированная форма, включающая ингибитор SGLT-2 - 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил]бензол, гидрохлорид метформина и один или более фармацевтических эксципиентов, где

доза ингибитора SGLT-2 составляет 5 или 12,5 мг и

доза гидрохлорида метформина составляет 500, 850 или 1000 мг; и

фармацевтические эксципиенты выбраны из группы, состоящей из одного или более наполнителей, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), D-маннита, кукурузного крахмала и предварительно желатинизированного крахмала, связующего агента коповидона;

твердая фармацевтическая дозированная форма представляет собой однослойную таблетку, которая изготовлена способом, включающим процесс грануляции, при котором ингибитор SGLT-2, гидрохлорид метформина, один или более наполнителей и связующий агент гранулируют.

2. Твердая фармацевтическая дозированная форма по п.1, где распределение частиц ингибитора SGLT-2 по размеру, предпочтительно по объему, предпочтительно полученное методом дифракции лазерного излучения, является таким, что $1 \text{ мкм} < X_{90} < 200 \text{ мкм}$.

3. Твердая фармацевтическая дозированная форма по любому предыдущему пункту, включающая кукурузный крахмал или микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя.

4. Твердая фармацевтическая дозированная форма по любому предыдущему пункту, дополнительно включающая смазывающее вещество - стеарат магния или стеарилфумарат натрия.

5. Твердая фармацевтическая дозированная форма по любому предыдущему пункту, дополнительно включающая скользящее вещество - коллоидный безводный диоксид кремния.

6. Твердая фармацевтическая дозированная форма по любому предыдущему пункту, включающая наполнитель - микрокристаллическую целлюлозу, смазывающее вещество - стеарилфумарат натрия и скользящее вещество - коллоидный безводный диоксид кремния.

7. Твердая фармацевтическая дозированная форма по любому предыдущему пункту в форме таблетки с нанесенным покрытием, включающая одно или более следующих веществ в количествах, указанных ниже (мас.%, в расчете на общую массу таблетки с нанесенным покрытием):

ингибитор SGLT - 0,1-2,11,

гидрохлорид метформина - 47-88,

связующий агент - 3,9-8,3,

наполнитель - 2,3-8,0,

наполнитель - 0-4,4,

наполнитель - 0-33,

смазывающее вещество - 0,7-1,5,

скользящее вещество - 0,05-0,5,

дезинтегрирующий агент - до 3,0.

8. Твердая фармацевтическая дозированная форма по п.7 в форме таблетки с нанесенным покрытием, включающая одно или более следующих веществ в количествах, указанных ниже (мас.%, в расчете на общую массу таблетки с нанесенным покрытием):

ингибитор SGLT - 0,1-2,11,

гидрохлорид метформина - 47-88,

связующий агент - коповидон - 3,9-8,3,

наполнитель - кукурузный крахмал - 2,3-8,0,

наполнитель - предварительно желатинизированный крахмал - 0-4,4,

наполнитель - D-маннит - 0-33,

смазывающее вещество - стеарат магния - 0,7-1,5,

скользящее вещество - коллоидный безводный диоксид кремния - 0,05-0,5,

дезинтегрирующий агент - кросповидон или натриевая соли кроскармеллозы - до 3,0.

9. Твердая фармацевтическая дозированная форма по любому предыдущему пункту, где на таблетку нанесено пленочное покрытие.

10. Твердая фармацевтическая дозированная форма по п.9, где пленочное покрытие включает пленкообразующий агент - гипромеллозу, пластификатор - пропиленгликоль и/или полиэтиленгликоль, необязательно скользящее вещество - тальк и необязательно один или более пигментов, выбранных из группы, состоящей из диоксида титана, оксида железа красный, и/или оксида железа желтый, и/или оксида железа черный и их смесь.

11. Твердая фармацевтическая дозированная форма по любому предшествующему пункту в форме однослойной таблетки, характеризующаяся одним или более свойств:

процентное содержание гидрохлорида метформина составляет приблизительно 84 мас.% в расчете на общую массу ядра таблетки;

процентное содержание ингибитора SGLT-2 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно

2,5 мас.% в расчете на общую массу ядра таблетки;

прочность таблетки на раздавливание равна 100 Н или более;

масса ядра таблетки составляет от приблизительно 550 до приблизительно 1180 мг.

12. Твердая фармацевтическая дозированная форма по любому предыдущему пункту, где дозированная форма с немедленным высвобождением характеризуется тем, что в тесте на растворимость по меньшей мере 75 мас.% ингибитора SGLT-2 и гидрохлорида метформина растворяется через 45 мин с использованием лопастной мешалки, скорость вращения составляет 50, или 75, или 100 об/мин, рН среды для растворения составляет 6,8 при температуре 37°C.

