



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0023535

(51)⁷ A61K 31/00; A61K 31/70; A61K 31/7004; A61P 3/10; A61K 45/06; A61P 3/06; A61P 3/08; A61K 31/522; A61K 31/7008 (13) B

(21) 1-2011-02167

(22) 11/02/2010

(86) PCT/EP2010/051735 11/02/2010

(87) WO2010/092124 19/08/2010

(30) 61/152,306 13/02/2009 US

(45) 27/04/2020 385

(43) 25/10/2011 283A

(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany

(72) EISENREICH, Wolfram (DE)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU RẮN CHỨA LINAGLIPTIN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa linagliptin hữu dụng trong điều trị các rối loạn chuyển hóa. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm dạng liều chứa các dược phẩm nêu trên và các quy trình bào chế các dược phẩm dạng liều này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều rắn chứa linagliptin làm thành phần được tính thứ nhất và 1-clo-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen làm thành phần được tính thứ hai.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất linagliptin là chất ức chế enzym dipeptidyl peptidaza IV (DPP-IV). Enzym DPP-IV, còn được gọi là CD26, là serin proteaza đã biết là dẫn đến sự phân cắt của dipeptit từ đầu tận cùng N của một số protein có gốc prolin hoặc gốc alanin tại đầu tận cùng N của chúng. Do đặc tính này, các chất ức chế DPP-IV gây xáo trộn mức huyết thanh của các peptit hoạt hóa sinh học gồm peptit GLP-1 và được xem là thuốc có triển vọng để điều trị bệnh tiểu đường, cụ thể là bệnh tiểu đường typ 2.

Trong nỗ lực bào chế dược phẩm chứa các chất ức chế DPP-IV chọn lọc, như linagliptin, đã quan sát thấy rằng các chất ức chế DPP-IV với nhóm amino bậc nhất hoặc bậc hai thể hiện sự không tương thích, các vấn đề về thoái biến, hoặc các vấn đề trong khi chiết bằng một số tá dược thông thường như xenluloza vi tinh thể, tinh bột glycolat natri, croscarmelloza natri, axit tartric, axit xitric, glucoza, fructoza, sacaroza, lactoza, maltodextrin. Mặc dù bản thân các hợp chất rất ổn định nhưng chúng phản ứng với nhiều tá dược được sử dụng trong dạng liều rắn và với tạp chất của tá dược, đặc biệt khi tiếp xúc gần như được tạo ra trong viên nén và ở tỷ lệ tá dược/thuốc cao. Nhóm amino dường như phản ứng với đường khử và với các nhóm cabonyl phản ứng khác và với các nhóm chức axit carboxylic được tạo thành ví dụ tại bề mặt của xenluloza vi tinh thể bằng sự oxy hóa. Những khó khăn không đoán trước được này được chủ yếu được quan sát thấy ở các khoảng liều dùng thấp được yêu cầu nhờ hiệu lực bất ngờ của các chất ức chế chọn lọc như linagliptin. Do đó, cần có các dược phẩm để giải quyết những vấn đề kỹ thuật liên quan đến hiệu lực bất ngờ của các hợp chất ức chế DPP-IV chọn lọc. Dược phẩm chứa linagliptin làm thành phần được tính duy nhất được mô tả trong WO 2007/128724.

Bệnh tiểu đường typ 2 là bệnh ngày càng phổ biến mà do tần số biến chứng cao dẫn đến giảm đáng kể tuổi thọ. Do những biến chứng vi mạch liên quan đến bệnh tiểu

đường, bệnh tiểu đường typ 2 hiện là nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến mất thị lực khởi phát ở người lớn, suy thận, và cắt cụt chi trong thế giới công nghiệp hóa. Ngoài ra, sự có mặt của bệnh tiểu đường typ 2 liên quan đến nguy cơ bị bệnh tim mạch tăng gấp 2 đến 5 lần.

Sau khoảng thời gian dài bị bệnh, phần lớn các bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2 cuối cùng sẽ thất bại với liệu pháp dùng thuốc qua đường uống và trở nên phụ thuộc vào insulin với nhu cầu tiêm hằng ngày và nhu cầu đo lượng đường nhiều lần trong ngày.

Các thuốc chống tiểu đường dùng đường uống thường được sử dụng trong trị liệu (như, ví dụ, liệu pháp dòng thứ nhất hoặc thứ hai, và/hoặc liệu pháp đơn hoặc kết hợp (ban đầu hoặc bổ sung) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metformin, các sulphonylure, các thiazolidindion, các glinid và các chất ức chế α -glucosidaza.

Tỷ lệ thất bại cao trong trị liệu này là nhân tố đóng góp chủ yếu vào tỷ lệ biến chứng cao liên quan đến tăng đường huyết lâu ngày hoặc các thương tổn mạn tính (bao gồm các biến chứng vi mạch và đại mạch như ví dụ bệnh thận do tiểu đường, bệnh võng mạc hoặc bệnh thần kinh, hoặc các biến chứng về tim mạch) ở các bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2.

Do đó, có nhu cầu chưa được đáp ứng về các phương pháp, thuốc và dược phẩm có hiệu quả tốt trong kiểm soát đường huyết, về mặt các đặc tính cải biến tình trạng bệnh và về mặt giảm bệnh suất và tỷ lệ tử vong do tim mạch, đồng thời thể hiện profin độ an toàn cải thiện.

Các chất ức chế SGLT2 là nhóm chất mới đang phát triển để điều trị hoặc cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2. Dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl được mô tả trong giải pháp kỹ thuật đã biết là các chất ức chế SGLT2, ví dụ trong WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl được đề xuất làm tác nhân gây ra sự bài tiết đường trong nước tiểu và làm thuốc điều trị tiểu đường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa tổ hợp của chất ức chế DPPIV và chất ức chế SGLT2.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa linagliptin trong tổ hợp với chất ức chế SGLT2 mà thể hiện dấu hiệu hoặc chỉ dấu hiệu biên của sự thoái biến linagliptin và do đó cho phép hạn dùng tốt đến rất tốt.

Mục đích khác của sáng chế là cung cấp được phẩm chứa linagliptin trong tổ hợp với SGLT 2 mà có sự đồng đều hàm lượng cao và/hoặc cho phép sản xuất được phẩm dạng liều hiệu quả về thời gian và chi phí.

Mục đích khác của sáng chế là cung cấp được phẩm dạng liều chứa linagliptin trong tổ hợp với chất ức chế SGLT2 mà có hạn dùng tốt, có thời gian phân rã ngắn, có đặc tính hòa tan tốt và/hoặc cho phép độ sinh khả dụng của linagliptin cao ở bệnh nhân.

Mục đích khác của sáng chế là cung cấp được phẩm và được phẩm dạng liều, chứa linagliptin trong tổ hợp với SGLT 2, và phương pháp ngăn ngừa, làm chậm sự tiến triển, trì hoãn hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa, cụ thể tiểu đường typ 2.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm và được phẩm dạng liều, chứa linagliptin trong tổ hợp với SGLT 2, và phương pháp ngăn ngừa cải thiện sự kiểm soát glucoza huyết ở bệnh nhân cần điều trị, cụ thể ở bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm và được phẩm dạng liều, chứa linagliptin trong tổ hợp với SGLT 2, và phương pháp ngăn ngừa cải thiện sự kiểm soát glucoza huyết ở bệnh nhân với sự kiểm soát glucoza huyết không đủ bất chấp liệu pháp đơn với thuốc chống tiểu đường, ví dụ metformin hoặc chất ức chế SGLT 2 hoặc chất ức chế DPPIV.

Mục đích khác của sáng chế là cung cấp được phẩm và được phẩm dạng liều, chứa linagliptin trong tổ hợp với SGLT2, để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển từ sự dung nạp glucoza suy giảm (IGT), glucoza huyết lúc đói suy giảm (IFG), kháng insulin và/hoặc hội chứng chuyển hóa đến tiểu đường typ 2.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm và được phẩm dạng liều, chứa linagliptin trong tổ hợp với SGLT 2, để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa,

làm chậm sự tiến triển, trì hoãn hoặc điều trị tình trạng hoặc rối loạn từ nhóm gồm biến chứng tiểu đường.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm và dược phẩm dạng liều, chứa linagliptin trong tổ hợp với chất ức chế SGLT2, để sử dụng trong phương pháp làm giảm trọng lượng hoặc ngăn ngừa sự tăng trọng lượng ở bệnh nhân cần điều trị.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm mới và dược phẩm dạng liều, chứa linagliptin trong tổ hợp với chất ức chế SGLT2, với hiệu quả cao trong điều trị rối loạn chuyển hóa, cụ thể bệnh tiểu đường, dung nạp đường suy giảm (IGT), đường huyết lúc đói suy giảm (IFG), và/hoặc giảm đường huyết, mà có đặc tính dược lý và/hoặc dược động học và/hoặc hóa lý tốt đến rất tốt.

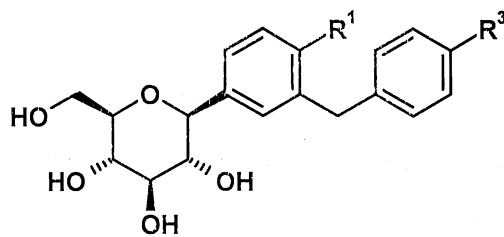
Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình bào chế dược phẩm dạng liều theo sáng chế mà có hiệu quả cao về chi phí và/hoặc thời gian.

Mục đích khác của sáng chế trở nên rõ ràng hơn đối với người có trình độ trong lĩnh vực bởi sự mô tả ở trên và ở dưới đây và bởi các ví dụ.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều rắn chứa linagliptin làm thành phần dược tính thứ nhất với lượng 5 mg và 1-clo-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen làm thành phần dược tính thứ hai với lượng 10 mg hoặc 25 mg và một hoặc nhiều tá dược, trong đó thuật ngữ "linagliptin" được sử dụng ở đây chỉ linagliptin và muối dược dụng của nó, bao gồm các hydrat và solvat của nó, và các dạng tinh thể của chúng, và trong đó "1-clo-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen" cũng bao gồm các hydrat, solvat và các dạng đa hình của nó.

Ngoài ra, trong phạm vi của sáng chế, đã phát hiện rằng dược phẩm gồm linagliptin làm thành phần hoạt tính thứ nhất trong tổ hợp với dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức I như được mô tả dưới đây làm chất ức chế SGLT2 thể hiện dấu hiệu hoặc chỉ dấu hiệu biên của sự thoái biến linagliptin và do đó cho phép hạn dùng tốt đến rất tốt. Kết quả này là bất ngờ vì bản chất hóa học của linagliptin và các nhóm chứa của dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl, cụ thể vòng glycopyranosyl và các nhóm hydroxy trong đó.

Do đó, trong một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm gồm linagliptin làm thành phần dược tính, dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I)



trong đó R¹ là clo hoặc metyl; và R³ là etyl, etynyl, etoxy, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy hoặc (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy, hoặc tiền dược chất của chúng, làm thành phần dược tính, một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất kết dính và một hoặc nhiều chất gây rã, trong đó hợp chất có công thức (I) là 1-clo-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen.

Trong phạm vi của sáng chế, đã phát hiện ra rằng dược phẩm gồm dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl làm thành phần dược tính với phân bố cỡ hạt 1μm < X90 < 200μm thể hiện đặc tính hòa tan có lợi và/hoặc độ sinh khả dụng tốt và cho phép sự đồng đều về hàm lượng cao và sản xuất dược phẩm dạng liều hiệu quả về thời gian và chi phí.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm gồm linagliptin làm thành phần dược tính thứ nhất và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) như được mô tả ở dưới đây làm thành phần dược tính thứ hai và một hoặc nhiều tá dược trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất có phân bố cỡ hạt 1μm < X90 < 200μm, ưu tiên được xác định bằng thể tích theo phương pháp nhiễu xạ laze.

Dược phẩm theo sáng chế cho phép sự đồng nhất hàm lượng cao và sản xuất dược phẩm dạng liều, như viên nén và viên nang, hiệu quả về thời gian và chi phí. Ngoài ra, các dược phẩm dạng liều này, cụ thể là viên nén như viên nén một lớp hoặc viên nén hai lớp, theo sáng chế không thể hiện dấu hiệu hoặc dấu hiệu biên của sự thoái biến linagliptin và do đó cho phép hạn dùng lâu dài.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều chứa dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm dạng liều theo sáng chế là dược phẩm dạng rắn, tốt hơn là dược phẩm dạng liều rắn dùng đường miệng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm dạng liều theo sáng chế gồm một hoặc nhiều quy trình tạo hạt trong đó một hoặc nhiều thành phần dược tính cùng với một hoặc nhiều tá dược được tạo hạt.

Ngoài ra, có thể thấy rằng dược phẩm gồm linagliptin trong tổ hợp với dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) như được mô tả ở dưới đây có thể

được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa, làm chậm sự tiến triển, trì hoãn hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa, cụ thể để cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân, ví dụ ở bệnh nhân có sự kiểm soát đường huyết không đủ với liệu pháp thuốc kháng tiểu đường dùng đường miệng hiện tại. Điều này mở ra những khả năng trị liệu mới trong điều trị và ngăn ngừa tiểu đường typ 2, thừa cân, béo phì, biến chứng của tiểu đường và các tình trạng bệnh liên quan.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, làm chậm sự tiến triển, trì hoãn hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh chuyển hóa được chọn từ nhóm gồm tiểu đường typ 1, tiểu đường typ 2, dung nạp glucoza suy giảm (IGT), đường huyết lúc đói suy giảm (IFG), tăng đường huyết, tăng đường huyết sau bữa ăn, thừa cân, béo phì và hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân cần điều trị khác biệt ở chỗ được phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cung cấp cho bệnh nhân.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để sử dụng trong phương pháp cải thiện sự kiểm soát đường huyết và/hoặc làm giảm đường trong huyết thanh lúc đói, đường trong huyết thanh sau ăn và/hoặc hemoglobin glycosyl hóa HbA1c ở bệnh nhân cần điều trị khác biệt ở chỗ được phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cấp cho bệnh nhân.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế cũng có thể có đặc tính biến đổi bệnh giá trị với các bệnh hoặc tình trạng liên quan đến dung nạp đường suy giảm (IGT), đường huyết lúc đói suy giảm (IFG), kháng insulin và/hoặc hội chứng chuyển hóa.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, làm chậm, trì hoãn hoặc đảo ngược sự tiến triển từ dung nạp đường suy giảm (IGT), đường huyết lúc đói suy giảm (IFG), kháng insulin và/hoặc từ hội chứng chuyển hóa đến tiểu đường typ 2 ở bệnh nhân cần điều trị khác biệt ở chỗ được phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cấp cho bệnh nhân.

Bằng cách sử dụng được phẩm dạng liều theo sáng chế, có thể cải thiện sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân cần điều trị, ngoài ra có thể điều trị được tình trạng và/hoặc bệnh liên quan đến hoặc do mức đường huyết tăng gây ra.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, làm chậm sự tiến triển, trì hoãn hoặc điều trị tình trạng

hoặc rối loạn được chọn từ nhóm gồm biến chứng tiểu đường như đục thủy tinh thể và bệnh vi mạch hoặc đại mạch, như bệnh thận, bệnh võng mạc, bệnh thần kinh, thiếu máu cục bộ mô, bệnh bàn chân do tiểu đường, xơ cứng động mạch, nhồi máu cơ tim, hội chứng động mạch vành cấp, chứng đau thắt ngực không ổn định, chứng đau thắt ngực ổn định, đột quỵ, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh cơ tim, suy tim, rối loạn nhịp tim và tái phát hẹp mạch máu ở bệnh nhân cần điều trị khác biệt ở chỗ được phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cấp cho bệnh nhân. Thuật ngữ "thiếu máu cục bộ mô" cụ thể bao gồm bệnh đại mạch máu do tiểu đường, bệnh vi mạch máu do tiểu đường, sự hàn gắn vết thương suy giảm và viêm loét do tiểu đường. Cụ thể, có thể điều trị một hoặc nhiều bệnh thận do tiểu đường như giảm tưới máu, protein niệu và albumin niệu, làm chậm sự tiến triển của chúng, hoặc trì hoãn hoặc ngăn ngừa sự khởi phát của chúng. Thuật ngữ "bệnh vi mạch và đại mạch" và biến chứng "vi mạch và đại mạch" được sử dụng thay thế nhau trong đơn này.

Bằng cách sử dụng được phẩm dạng liều theo sáng chế và nhờ hoạt tính của chất ức chế SGLT2, mức đường huyết quá dư thừa không bị chuyển đổi thành dạng lưu trữ không hòa tan, như chất béo mà được bài tiết qua nước tiểu của bệnh nhân. Do đó, kết quả là không có sự tăng cân hoặc thậm chí làm giảm cân.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để sử dụng trong phương pháp làm giảm cân hoặc ngăn ngừa sự tăng cân hoặc tạo điều kiện cho sự giảm cân ở bệnh nhân cần điều trị khác biệt ở chỗ được phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cấp cho bệnh nhân.

Tác dụng dược lý của dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl làm chất ức chế SGLT2 trong được phẩm theo sáng chế độc lập với insulin. Do đó, có thể cải thiện sự kiểm soát đường huyết mà không làm tăng thêm các tế bào beta tuyến tụy. Bằng cách sử dụng được phẩm dạng liều theo sáng chế, sự thoái hóa tế bào beta và sự giảm chức năng tế bào beta như ví dụ sự chết tế bào theo chương trình hoặc sự hoại tử tế bào beta tuyến tụy có thể được trì hoãn hoặc ngăn ngừa. Ngoài ra, chức năng của tế bào tuyến tụy có thể được cải thiện hoặc phục hồi, và số lượng và kích thước của tế bào beta tuyến tụy được tăng lên. Có thể thấy rằng, tình trạng biệt hóa và tăng sản của các tế bào beta tuyến tụy bị rối loạn bởi sự tăng đường huyết có thể được bình thường hóa bằng phương pháp điều trị bằng được phẩm dạng liều theo sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, làm chậm, trì hoãn hoặc điều trị sự thoái biến của các tế bào beta tuyến tụy và/hoặc cải thiện và/hoặc hồi phục chức năng của tế bào beta tuyến tụy và/hoặc hồi phục chức năng của sự bài tiết insulin tuyến tụy ở bệnh nhân cần điều trị khác biệt ở chỗ được phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cấp cho bệnh nhân.

Bằng cách sử dụng được phẩm dạng liều theo sáng chế, sự tích tụ bất thường của chất béo trong gan có thể được làm giảm hoặc được ức chế. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa, làm chậm, trì hoãn hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng do sự tích tụ bất thường của chất béo trong gan ở bệnh nhân cần điều trị khác biệt ở chỗ được phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cấp cho bệnh nhân. Bệnh hoặc tình trạng do sự tích tụ bất thường của chất béo trong gan gây ra cụ thể được chọn từ nhóm gồm gan nhiễm mỡ thông thường, gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFL), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), gan nhiễm mỡ do sự bồi dưỡng gây ra, gan nhiễm mỡ do tiểu đường, gan nhiễm mỡ do rượu hoặc gan nhiễm mỡ do độc tố.

Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều để sử dụng trong phương pháp duy trì và/hoặc cải thiện sự nhạy insulin và/hoặc để điều trị sự tăng insulin huyết và/hoặc kháng insulin ở bệnh nhân cần điều trị khác biệt ở chỗ được phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cấp cho bệnh nhân.

Hơn nữa, theo một khía cạnh khác của sáng chế, được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc sản xuất thuốc để:

- ngăn ngừa, làm chậm sự tiến triển của, trì hoãn hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa được chọn từ nhóm gồm tiểu đường typ 1, tiểu đường typ 2, rối loạn dung nạp glucoza (IGT), rối loạn đường huyết lúc đói (IFG), tăng glucoza huyết, tăng glucoza huyết sau khi ăn, thừa cân, béo phì, và hội chứng chuyển hóa; hoặc
- cải thiện sự kiểm soát glucoza huyết và/hoặc làm giảm glucoza huyết tương lúc đói, glucoza huyết tương sau khi ăn và/hoặc hemoglobin HbA1c được glycosyl hóa; hoặc
- ngăn ngừa, làm chậm, trì hoãn hoặc đảo ngược sự tiến triển từ rối loạn dung nạp glucoza (IGT), rối loạn đường huyết lúc đói (IFG), tính kháng insulin và/hoặc từ hội chứng trao đổi chất đến đái tháo đường typ 2; hoặc

- ngăn ngừa, làm chậm sự tiến triển, trì hoãn hoặc điều trị tình trạng hoặc rối loạn được chọn từ nhóm gồm biến chứng tiểu đường như đục thủy tinh thể và bệnh vi mạch hoặc đại mạch, như bệnh thận, bệnh võng mạc, bệnh thần kinh, thiếu máu cục bộ mô, bệnh bàn chân do tiểu đường, xơ cứng động mạch, nhồi máu cơ tim, hội chứng động mạch vành cấp, chứng đau thắt ngực không ổn định, chứng đau thắt ngực ổn định, đột quỵ, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh cơ tim, suy tim, rối loạn nhịp tim và tái phát hẹp mạch máu; hoặc
 - làm giảm trọng lượng cơ thể hoặc ngăn ngừa sự tăng trọng lượng cơ thể hoặc tạo điều kiện để giảm trọng lượng cơ thể; hoặc
 - ngăn ngừa, làm chậm, trì hoãn hoặc điều trị sự thoái hóa của các tế bào beta tuyến tụy và/hoặc suy giảm chức năng của các tế bào beta tuyến tụy và/hoặc để cải thiện và/hoặc phục hồi lại chức năng của các tế bào beta tuyến tụy và/hoặc phục hồi lại chức năng của sự bài tiết insulin tuyến tụy; hoặc
 - ngăn ngừa, làm chậm, trì hoãn hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng do sự tích tụ bất thường của mỡ ở gan; hoặc
 - duy trì và/hoặc cải thiện tính nhạy cảm insulin và/hoặc để điều trị hoặc ngăn ngừa tăng insulin huyết và/hoặc kháng insulin;
- ở bệnh nhân cần điều trị.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc sản xuất thuốc cho phương pháp trị liệu và ngăn ngừa như đã mô tả ở trên và ở dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện sơ đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (I.3X) của hợp chất (I.3).

Fig.2 thể hiện sơ đồ phép phân tích nhiệt và sự xác định điểm nóng chảy thông qua DSC của dạng tinh thể (I3.X) của hợp chất (I.3).

Fig.3 thể hiện sự sai lệch mức glucoza như được định lượng bởi AUC glucoza hoạt hóa đã tính sau khi thử glucoza ở bốn nhóm chuột ZDF khác nhau mà nhận đối chứng, linagliptin (hợp chất A), hợp chất có công thức (I.3) (hợp chất B) hoặc tổ hợp của linagliptin và hợp chất (I.3) (Tổ hợp A + B).

Fig.4 thể hiện đặc tính hòa tan của viên nén theo Ví dụ 4 và Ví dụ 6 trong đó API 1 là hợp chất (I.3) và API 2 là linagliptin.

Fig.5 thể hiện đặc tính hòa tan của viên nén theo Ví dụ 8 trong đó API 1 là hợp chất (I.3) và API 2 là linagliptin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "thành phần hoạt tính" hoặc "thành phần dược tính" của dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế có nghĩa là linagliptin và tùy ý dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) như theo sáng chế, cụ thể hợp chất (I.3).

Thuật ngữ "chỉ số trọng lượng cơ thể" hoặc "BMI" của người được xác định là trọng lượng theo đơn vị kg chia cho bình phương chiều cao theo đơn vị m, tức là BMI có đơn vị là kg/m^2 .

Thuật ngữ "thừa cân" được xác định là tình trạng trong đó người có BMI lớn hơn 25 kg/m^2 và nhỏ hơn 30 kg/m^2 . Thuật ngữ "thừa cân" và "tiền béo phì" được sử dụng thay thế nhau.

Thuật ngữ "béo phì" được xác định là tình trạng trong đó người có BMI bằng hoặc lớn hơn 30 kg/m^2 . Theo định nghĩa của WHO, thuật ngữ béo phì có thể được phân loại như sau: thuật ngữ "béo phì nhóm I" là tình trạng trong đó BMI bằng hoặc lớn hơn 30 kg/m^2 nhưng nhỏ hơn 35 kg/m^2 ; thuật ngữ "béo phì nhóm II" là tình trạng trong đó BMI bằng hoặc lớn hơn 35 kg/m^2 nhưng nhỏ hơn 40 kg/m^2 ; thuật ngữ "béo phì nhóm III" là tình trạng trong đó BMI bằng hoặc lớn hơn 40 kg/m^2 .

Thuật ngữ "béo phì nội tạng" được xác định là tình trạng trong đó đo được tỷ số eo trên hông lớn hơn 1 ở nam giới và 0,8 ở nữ giới. Nó xác định nguy cơ kháng insulin và sự phát triển của tiền tiểu đường.

Thuật ngữ "béo phì bụng" được xác định là tình trạng trong đó vòng eo lớn hơn 40 inch hay 102cm ở nam giới và lớn hơn 35 inch hay 94cm ở nữ giới. Đối với dân tộc Nhật hoặc bệnh nhân người Nhật, béo phì bụng có thể được xác định là vòng eo $\geq 85 \text{ cm}$ ở nam giới và $\geq 90 \text{ cm}$ ở nữ giới (xem ví dụ ủy ban điều tra chuẩn đoán hội chứng chuyển hóa ở Nhật).

Thuật ngữ "glucoza huyết bình thường" được xác định là tình trạng trong đó đối tượng có nồng độ glucoza huyết lúc đói nằm trong khoảng giới hạn bình thường, lớn

hơn 70mg/dL (3,89mmol/L) và nhỏ hơn 100mg/dL (5,6mmol/L). Từ "lúc đói" có nghĩa thông thường như thuật ngữ y học.

Thuật ngữ "tăng glucoza huyết" được xác định là tình trạng trong đó đối tượng có nồng độ glucoza huyết lúc đói trên khoảng giới hạn bình thường, lớn hơn 100 mg/dL (5,6mmol/L). Từ "lúc đói" có nghĩa thông thường như thuật ngữ y học.

Thuật ngữ "giảm glucoza huyết" được xác định là tình trạng trong đó đối tượng có nồng độ glucoza huyết nằm dưới khoảng giới hạn bình thường, cụ thể dưới 70mg/dL (3,89mmol/L).

Thuật ngữ "tăng glucoza huyết sau ăn" được xác định là tình trạng trong đó đối tượng có nồng độ glucoza huyết sau bữa ăn hoặc nồng độ glucoza trong huyết thanh lớn hơn 200 mg/dL (11,11mmol/L).

Thuật ngữ "glucoza huyết lúc đói suy giảm" hoặc "IFG" được xác định là tình trạng trong đó đối tượng có nồng độ glucoza huyết lúc đói hoặc nồng độ glucoza huyết thanh lúc đói nằm trong khoảng từ 100 đến 125mg/dL (tức là từ 5,6 đến 6,9mmol/l), cụ thể lớn hơn 110mg/dL và nhỏ hơn 126mg/dL (7mmol/L). Đối tượng có "glucoza lúc đói bình thường" có nồng độ glucoza lúc đói nhỏ hơn 100mg/dL, tức là nhỏ hơn 5,6mmol/l.

Thuật ngữ "dung nạp glucoza suy giảm" hay "IGT" được xác định là tình trạng trong đó đối tượng có nồng độ glucoza huyết sau bữa ăn 2 giờ hoặc nồng độ glucoza trong huyết thanh lớn hơn 140mg/dL (7,78mmol/L) và nhỏ hơn 200mg/dL (11,11mmol/L). Dung nạp glucoza bất thường, tức là nồng độ glucoza huyết sau ăn 2 giờ hoặc nồng độ glucoza huyết thanh có thể được đo khi mức đường huyết theo mg của glucoza trên dL của huyết thanh 2 giờ sau khi dùng 75g glucoza sau khi nhịn đói. Đối tượng có "mức dung nạp glucoza bình thường" có nồng độ glucoza huyết sau bữa ăn hoặc nồng độ glucoza trong huyết thanh nhỏ hơn 140 mg/dL (7,78mmol/L).

Thuật ngữ "sự tăng insulin huyết" được xác định là tình trạng trong đó đối tượng với sự kháng insulin, có hoặc không có glucoza huyết bình thường, có nồng độ insulin trong huyết tương hoặc huyết thanh lúc đói hoặc sau ăn tăng cao trên khoảng giới hạn thông thường, những người gây không có sự kháng insulin, có tỷ số eo trên hông nhỏ hơn 1 (đối nam giới) hoặc nhỏ hơn 0,8 (đối với nữ giới).

Thuật ngữ "nhảy insulin", "cải thiện sự kháng insulin" hoặc "giảm sự kháng insulin" là đồng nghĩa và được sử dụng thay thế nhau.

Thuật ngữ "kháng insulin" được xác định là tình trạng trong đó mức insulin tuần hoàn vượt quá đáp ứng bình thường sự tải glucoza cần để duy trì tình trạng glucoza huyết bình thường (Ford ES và cộng sự *JAMA*. (2002) 287:356-9). Phương pháp xác định sự kháng insulin là phép thử kìm giữ đường huyết cường insulin. Tỷ số insulin trên glucoza được xác định trong phạm vi của kỹ thuật tiêm truyền insulin-glucoza kết hợp. Đã tìm thấy sự kháng insulin nếu sự hấp thụ glucoza dưới mức phân vị phần trăm thứ 25 của quần thể nên được điều tra (định nghĩa của WHO). Ít khó khăn hơn phép thử kìm giữ là các mẫu tối thiểu trong đó, trong suốt thử nghiệm dung nạp glucoza trong tĩnh mạch, nồng độ insulin và glucoza trong máu được đo tại các khoảng thời gian cố định và từ đó sự kháng insulin được tính toán. Với phương pháp này, không thể phân biệt giữa sự kháng insulin gan và ngoại biên.

Ngoài ra, kháng insulin, đáp ứng của bệnh nhân với kháng insulin đến liệu pháp, nhạy insulin và tăng insulin huyết có thể được định lượng bằng cách đánh giá điểm "mô hình đánh giá hằng định nội môi của kháng insulin (HOMA-IR)", dấu hiệu chỉ thị sự kháng insulin (Katsuki A, và cộng sự. *Diabetes Care* 2001; 24: 362-5). Ngoài ra, tham khảo các phương pháp xác định chỉ số HOMA đối với sự nhạy insulin (Matthews và cộng sự, *Diabetologia* 1985, 28: 412-19), của tỷ số giữa tiền insulin nguyên vẹn và insulin (Forst và cộng sự, *Diabetes* 2003, 52(Suppl.1): A459) và tham khảo phép thử kìm giữ đường huyết. Ngoài ra, mức adiponectin trong huyết thanh có thể được kiểm soát làm chất thay thế tiềm năng của độ nhạy insulin. Ước tính sự kháng insulin bởi điểm của mô hình đánh giá hằng định nội môi của kháng insulin (HOMA)-IR được tính toán bằng công thức (Galvin, và cộng sự. *Diabet Med* 1992;9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{mức insulin huyết thanh lúc đói } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{mức glucoza huyết thanh lúc đói } (\text{mmol/L})/22,5]$$

Theo quy tắc, các thông số khác được sử dụng trong thực hành lâm sàng hằng ngày để đánh giá sự kháng insulin. Tốt hơn là nồng độ triglycerit của bệnh nhân được sử dụng, ví dụ, khi mức triglycerit tăng liên hệ chặt chẽ với sự hiện diện của sự kháng insulin.

Bệnh nhân với bất chất phát triển IGT hoặc IFG hoặc tiểu đường typ 2 là những người có glucoza huyết bình thường với chứng tăng insulin huyết và theo định nghĩa là kháng insulin. Bệnh nhân điển hình có sự kháng insulin thường thừa cân hoặc

béo phì. Nếu có thể phát hiện ra sự kháng insulin, đây là dấu hiệu đặc biệt rõ ràng của tình trạng tiền tiểu đường. Do đó, để có thể duy trì sự điều bình glucoza, một người cần nhiều hơn 2-3 lần insulin so với người khỏe mạnh, mà không dẫn đến triệu chứng lâm sàng bất kỳ.

Phương pháp tìm hiểu chức năng của các tế bào beta tuyến tụy tương tự với các phương pháp ở trên về độ nhạy insulin, tăng insulin huyết hoặc kháng insulin: Sự cải thiện chức năng tế bào beta có thể được đo ví dụ bằng cách xác định chỉ số HOMA đối với chức năng tế bào beta (Matthews và cộng sự, *Diabetologia* 1985, 28: 412-19), tỷ số giữa tiền insulin nguyên vẹn và insulin (Forst và cộng sự, *Diabetes* 2003, 52(Suppl.1): A459), sự bài tiết insulin/C-peptit sau thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng hoặc thử nghiệm dung nạp bữa ăn, hoặc bằng cách sử dụng thử nghiệm giữ sự tăng đường huyết và/hoặc mô hình hóa tối thiểu sau thử nghiệm dung nạp glucoza trong tĩnh mạch được lấy mẫu thường xuyên (Stumvoll và cộng sự, *Eur J Clin Invest* 2001, 31: 380-81).

Thuật ngữ "tiền tiểu đường" là tình trạng trong đó người có khả năng phát triển bệnh tiểu đường typ 2. Tiền tiểu đường mở rộng định nghĩa về dung nạp glucoza suy giảm để bao gồm những cá thể có glucoza huyết lúc đói nằm trong giới hạn bình thường $\geq 100\text{mg/dL}$ (J. B. Meigs, và cộng sự. *Diabetes* 2003; 52:1475-1484) và tăng insulin huyết (nồng độ insulin huyết thanh tăng cao). Cơ sở khoa học và y học để xác định tiền tiểu đường là mối đe dọa sức khỏe nghiêm trọng được trình bày trong tài liệu Position Statement có tiêu đề "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" được đồng phát hành bởi Hiệp hội tiểu đường Mỹ và Viện nghiên cứu bệnh tiểu đường, tiêu hóa và thận quốc gia (*Diabetes Care* 2002; 25:742-749).

Những cá nhân có khả năng kháng insulin là những người có hai hoặc nhiều thuộc tính sau đây: 1) thừa cân hoặc béo phì, 1) cao huyết áp, 3) tăng lipit huyết, 4) một hoặc nhiều mức độ thứ nhất liên quan đến chuẩn đoán IGT hoặc IFG hoặc tiểu đường typ 2. Kháng insulin có thể được xác định ở những người này bằng cách tính điểm HOMA-IR. Vì mục đích của sáng chế, sự kháng insulin được xác định là tình trạng lâm sàng trong đó một người có điểm HOMA-IR lớn hơn 4 hoặc điểm HOMA-IR trên giới hạn trên bình thường như được xác định để thực hiện các thử nghiệm glucoza và insulin.

Thuật ngữ "tiểu đường typ 2" được xác định là tình trạng trong đó đối tượng có nồng độ glucoza huyết sau bữa ăn hoặc nồng độ glucoza trong huyết thanh lớn hơn 125 mg/dL (6,94mmol/L). Phép đo giá trị glucoza huyết là quy trình chuẩn trong phép phân tích y học hằng ngày. Nếu thử nghiệm dung nạp glucoza được thực hiện, mức đường huyết của tiểu đường sẽ vượt quá 200mg glucoza trên dL (11,1mmol/l) trong huyết thanh 2 giờ sau 75g glucoza được đưa vào dạ dày rỗng. Trong thử nghiệm dung nạp glucoza, 75g glucoza được đưa qua đường miệng vào bệnh nhân được thử nghiệm sau 10-12 giờ chịu đói và mức đường huyết được ghi ngay trước khi dùng glucoza và 1 và 2 giờ sau khi dùng glucoza. Ở đối tượng khỏe mạnh, mức đường huyết trước khi dùng glucoza sẽ nằm trong khoảng từ 60 đến 110mg trên dL huyết thanh, nhỏ hơn 200mg trên dL 1 giờ sau khi dùng glucoza và nhỏ hơn 140mg trên dL sau 2 giờ. Nếu sau 2 giờ, giá trị nằm trong khoảng từ 140 đến 200mg, điều này được coi là dung nạp glucoza bất thường.

Thuật ngữ "tiểu đường typ 2 giai đoạn cuối" bao gồm bệnh nhân với sự suy thuốc thứ phát, dấu hiệu cho liệu pháp insulin và tiến triển tới các biến chứng vi mạch và đại mạch ví dụ bệnh thận tiểu đường, hoặc bệnh tim động mạch vành (CHD).

Thuật ngữ "HbA1c" chỉ sản phẩm của sự glycosyl hóa của chuỗi haemoglobin B. Sự xác định nó đã được người có trình độ trong lĩnh vực biết rõ. Trong lĩnh vực kiểm soát phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, giá trị HbA1c đóng vai trò quan trọng đặc biệt. Do sự tạo thành của nó phụ thuộc chủ yếu vào mức đường trong máu và tuổi thọ của các hồng cầu, HbA1c trong ý nghĩa là "bộ nhớ đường trong máu" phản ánh mức đường trung bình của 4-6 tuần trước đó. Các bệnh nhân tiểu đường, những người có giá trị HbA1c đã được kiểm soát tốt qua khoảng thời gian dài bằng phương pháp điều trị tiểu đường mạnh hơn (tức là < 6,5 % tổng haemoglobin trong mẫu) được bảo vệ tốt hơn khỏi bệnh mao mạch tiểu đường. Ví dụ, metformin đạt sự cải thiện trung bình mức HbA1c theo thứ tự 1 – 1,5%. Sự giảm này trong giá trị HbA1C là không đủ trong tất cả các bệnh tiểu đường để đưa chúng vào phạm vi đích mong muốn < 6,5% và ưu tiên hơn < 6% HbA1c.

Thuật ngữ "thiếu hụt kiểm soát đường huyết" hoặc "kiểm soát đường huyết không đủ" trong phạm vi của sáng chế có nghĩa là tình trạng trong đó bệnh nhân thể hiện giá trị HbA1c trên 6,5%, cụ thể trên 7,0% thậm chí ưu tiên hơn trên 7,5%, đặc biệt trên 8%.

"Hội chứng chuyển hóa" còn được gọi là "hội chứng X" (khi được sử dụng trong ngữ cảnh rối loạn chuyển hóa", còn được gọi là "hội chứng loạn chuyển hóa" là phức hợp hội chứng với đặc điểm chính là kháng insulin (Laaksonen DE và cộng sự *Am J Epidemiol* 2002; 156:1070-7). Theo hướng dẫn ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497), sự chuẩn đoán hội chứng chuyển hóa được thực hiện khi tồn tại 3 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ sau đây:

1. Béo phì bụng, được xác định là vòng eo lớn hơn 40 inch hay 102cm ở nam giới, và lớn hơn 35inch hay 94cm ở nữ giới; hoặc đối với dân tộc Nhật hoặc bệnh nhân người Nhật được xác định là vòng eo lớn hơn hoặc bằng 85cm ở nam giới và lớn hơn hoặc bằng 90cm ở nữ giới;
2. Mức triglyxerit: $\geq 150\text{mg/dL}$
3. Mức HDL-cholesterol $< 40\text{mg/dL}$ ở nam giới
4. Huyết áp $\geq 130/85\text{mmHg}$ (SBP ≥ 130 hoặc DBP ≥ 85)
5. Mức glucoza huyết lúc đói $\geq 100\text{mg/dL}$

Định nghĩa NCEP được chấp nhận (Laaksonen và cộng sự *Am J Epidemiol*. (2002) **156**:1070-7). Triglyxerit và HDL cholesterol trong máu cũng có thể được xác định bằng các phương pháp chuẩn trong phân tích y học và được mô tả ví dụ trong Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

Theo định nghĩa thường được sử dụng, tăng huyết áp được chuẩn đoán nếu huyết áp tâm thu (SBP) vượt quá giá trị 140mmHg và huyết áp trương thu (DBP) vượt quá giá trị 90mmHg. Nếu bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường biểu hiện, hiện nay khuyến cáo rằng huyết áp tâm thu phải giảm xuống dưới mức 130mmHg và huyết áp trương thu phải giảm xuống dưới 80mmHg.

Thuật ngữ "sự điều trị" và "điều trị" bao gồm sự điều trị liệu pháp cho bệnh nhân đã phát triển tình trạng đã nêu, cụ thể dạng biểu hiện. Sự điều trị liệu pháp có thể là điều trị triệu chứng để giảm nhẹ triệu chứng của dấu hiệu đặc thù hoặc điều trị nguyên nhân để đảo ngược hoặc đảo ngược một phần tình trạng của dấu hiệu hoặc để dừng hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh. Do đó, thành phần và được phẩm dạng liệu và

phương pháp của sáng chế có thể được sử dụng ví dụ làm sự điều trị liệu pháp trong khoảng thời gian cũng như cho liệu pháp mạn tính.

Thuật ngữ "điều trị phòng ngừa", "điều trị ngăn ngừa" được sử dụng thay thế nhau và bao gồm sự điều trị cho các bệnh nhân có nguy cơ phát triển tình trạng đã nêu ở trên đây, do đó làm giảm nguy cơ đã nêu.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trị liệu" như được sử dụng ở đây chỉ lượng hoặc liều lượng của thành phần được tính mà thực hiện phản ứng trị liệu mong muốn, ví dụ giảm mức glucoza huyết, giảm HbA1c hoặc giảm trọng lượng, ở đối tượng động vật có vú hoặc bệnh nhân, nhưng ưu tiên không gây ra sự giảm glucoza huyết ở đối tượng hoặc bệnh nhân. Trong trường hợp được phẩm hoặc được phẩm dạng liều bao gồm hai thành phần được tính, thuật ngữ "lượng hữu hiệu trị liệu" như được sử dụng ở đây chỉ lượng hoặc liều lượng của thành phần được tính mà trong tổ hợp với thành phần được tính khác thực hiện phản ứng trị liệu mong muốn, ví dụ giảm mức glucoza huyết, giảm HbA1c hoặc giảm trọng lượng, ở đối tượng động vật có vú hoặc bệnh nhân, nhưng ưu tiên không gây ra sự giảm glucoza huyết ở đối tượng hoặc bệnh nhân.

Thuật ngữ "viên nén" bao gồm viên nén không có lớp phủ và viên nén có một hoặc nhiều lớp phủ. Ngoài ra, "thuật ngữ" viên nén bao gồm viên nén có một, hai hoặc ba hoặc thậm chí nhiều lớp và viên nén phủ nén, trong đó mỗi loại viên đã nêu có thể không có hoặc có một hoặc nhiều lớp phủ. Thuật ngữ "viên nén" còn bao gồm viên nén nhỏ, nóng chảy, nhai được, sủi bọt và phân rã trong miệng.

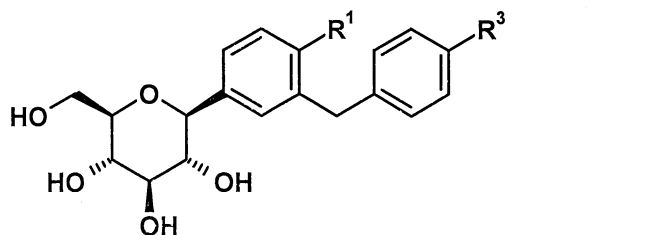
Thuật ngữ "được thư" chỉ các được thư chuẩn như "USP 31–NF 26 through Second Supplement" (United States Pharmacopeial Convention) or the "European Pharmacopoeia 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009).

Các khía cạnh của sáng chế, cụ thể được phẩm, được phẩm dạng liều chỉ linagliptin và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl như được xác định ở trên đây và ở dưới đây.

Thuật ngữ "linagliptin" như được sử dụng ở đây chỉ linagliptin và muối được dụng của chúng, bao gồm các hydrat và các solvat của chúng, và dạng tinh thể của chúng. Các dạng tinh thể được mô tả trong WO 2007/128721. Các dạng tinh thể ưu tiên là các chất đa hình A và B được mô tả ở đây. Phương pháp sản xuất linagliptin được mô tả ở các đơn patent WO 2004/018468 và WO 2006/048427, ví dụ.

Linagliptin được phân biệt với các chất ức chế DPP IV so sánh về cấu trúc, do nó kết hợp có hiệu lực đặc biệt và có hiệu quả bền lâu với các đặc tính dược lý có lợi, tính chọn lọc thụ thể và thông tin về tác dụng phụ có lợi hoặc mang lại các ưu điểm hoặc các cải tiến trị liệu đáng ngạc nhiên khi được sử dụng trong tổ hợp với dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl theo sáng chế.

Dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl được xác định theo công thức (I)



trong đó R¹ là clo; và R³ là (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy.

Hợp chất có công thức (I) và các phương pháp tổng hợp chúng được mô tả ví dụ trong các đơn patent sau đây: WO 2005/092877, WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2008/049923.

(I.3)	1-clo-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((<i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen,
-------	--

Theo sáng chế, cần hiểu rằng các định nghĩa về các dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl đã nêu ở trên có công thức (I) còn bao gồm các hydrat, solvat và các dạng đa hình và các tiền dược chất của chúng. Đối với hợp chất (I.3), dạng tinh thể có lợi được mô tả trong đơn patent quốc tế WO 2006/117359. Các dạng tinh thể này có đặc tính hòa tan tốt cho phép độ sinh khả dụng tốt của dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl. Ngoài ra, các dạng tinh thể ổn định về mặt vật lý-hóa học và do đó cung cấp tính ổn định tốt trong hạn sử dụng của dược phẩm.

Dạng tinh thể ưu tiên (I.3X) của hợp chất (I.3) có thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X mà bao gồm các pic tại 18,84, 20,36 và 25,21 độ 2θ (±0,1 độ 2θ),

trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X đã nêu (XRPD) được tạo thành sử dụng phóng xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Cụ thể, mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm các pic tại 14,69, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36 và 25,21 độ 2Θ ($\pm 0,1$ độ 2Θ), trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X đã nêu được tạo thành sử dụng phóng xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Cụ thể, mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm các pic tại 114,69, 17,95, 18,43, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36, 22,71, 23,44, 24,81, 25,21 và 25,65 độ 2Θ ($\pm 0,1$ độ 2Θ), trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X đã nêu được tạo thành sử dụng phóng xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Cụ thể hơn, dạng tinh thể (I.3X) được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X, được tạo thành sử dụng phóng xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$, mà bao gồm các pic tại các độ 2Θ ($\pm 0,1$ độ 2Θ) được chứa trong Bảng 1.

Bảng 1: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (I.3X) (chỉ các pic không quá 30° theo thang 2Θ được đưa ra):

2Θ [°]	d-giá trị [Å]	Cường độ 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

Cụ thể hơn, dạng tinh thể (I.3X) được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X, được tạo thành sử dụng phóng xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$, mà bao gồm các pic tại các độ 2Θ ($\pm 0,1$ độ 2Θ) như được thể hiện trong Fig.1.

Ngoài ra, dạng tinh thể (I.3X) được đặc trưng bởi điểm nóng chảy khoảng $149^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ (được xác định qua DSC; được đánh giá là nhiệt độ khởi đầu; tốc độ gia nhiệt 10K/phút). Đường cong DSC thu được được thể hiện trong Fig.2.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X được ghi lại, trong phạm vi của sáng chế, sử dụng máy đo nhiễu xạ STOE - STADI P trong phương thức truyền với máy dò nhạy vị trí (OED), và anot Cu làm nguồn tia X (phóng xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40kV, 40mA). Trong Bảng 1 ở trên, các giá trị " 2Θ [$^{\circ}$]" xác định góc nhiễu xạ theo độ và giá trị " d [$\text{\AA}$]" xác định khoảng cách quy định theo $\text{\AA}$ giữa các mặt mạng tinh thể. Cường độ thể hiện trong Fig.1 được đưa ra theo đơn vị cps (số đếm trên giây).

Để cho phép sai số thử nghiệm, giá trị 2Θ mô tả ở trên sẽ được coi là chính xác tới $\pm 0,1$ độ 2Θ , cụ thể $\pm 0,05$ độ 2Θ . Tức là, khi đánh giá liệu một mẫu tinh thể nhất

định của hợp chất (I.3) có phải là dạng tinh thể theo sáng chế, giá trị 2Θ mà được quan sát thực nghiệm đối với mẫu nên được coi là giống hệt giá trị đặc trưng đã mô tả ở trên nếu nó nằm trong $\pm 0,1$ độ 2Θ của giá trị đặc trưng, cụ thể nếu nó nằm trong khoảng $\pm 0,05$ độ 2Θ của giá trị đặc trưng.

Điểm nóng chảy được xác định bằng DSC (nhiệt lượng kế quét vi sau) sử dụng DSC 821 (Mettler Toledo).

Đối với các thành phần được tính, phát hiện ra rằng đặc tính hòa tan của chế phẩm và dược phẩm dạng liều và do đó độ sinh khả dụng của các thành phần hoạt tính bị ảnh hưởng bởi kích thước hạt và phân bố cỡ hạt của thành phần được tính tương ứng. Trong chế phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế, thành phần được tính ưu tiên có phân bố cỡ hạt để ít nhất 90% hạt thành phần được tính tương ứng, đối với sự phân bố theo thể tích, có kích thước hạt nhỏ hơn $200\mu\text{m}$, tức là $X_{90} < 200\mu\text{m}$.

Cụ thể, trong chế phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế, linagliptin, ví dụ dạng tinh thể của chúng, tốt hơn có phân bố cỡ hạt (theo thể tích) sao cho ít nhất 90% thành phần được tính tương ứng có kích thước hạt nhỏ hơn $200\mu\text{m}$, tức là $X_{90} < 200\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{90} \leq 150\mu\text{m}$. Tốt hơn, phân bố cỡ hạt sao cho $X_{90} \leq 100\mu\text{m}$, thậm chí tốt hơn nữa là $X_{90} \leq 75\mu\text{m}$. Ngoài ra, phân bố cỡ hạt tốt hơn là $X_{90} > 0,1\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{90} \geq 1\mu\text{m}$, tốt nhất là $X_{90} \geq 5\mu\text{m}$. Do đó, phân bố cỡ hạt tốt hơn là $0,1\mu\text{m} < X_{90} < 200\mu\text{m}$, đặc biệt là $0,1\mu\text{m} < X_{90} \leq 150\mu\text{m}$, tốt hơn là $1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$, thậm chí tốt hơn là $5\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\mu\text{m}$. Ví dụ ưu tiên về phân bố cỡ hạt của linagliptin là sao cho $X_{90} \leq 50\mu\text{m}$ hoặc $10\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50\mu\text{m}$.

Ngoài ra, trong dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế, linagliptin, ví dụ dạng tinh thể của nó, tốt hơn có phân bố cỡ hạt (theo thể tích) sao cho $X_{50} \leq 90\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $X_{50} \leq 50\mu\text{m}$, tốt nhất là $X_{50} \leq 40\mu\text{m}$. Ngoài ra, tốt hơn nếu phân bố cỡ hạt sao cho $X_{50} \geq 0,1\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{50} \geq 0,5\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $X_{50} \geq 4\mu\text{m}$. Do đó, tốt hơn nếu phân bố cỡ hạt sao cho $0,1\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90\mu\text{m}$, đặc biệt là $0,5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, tốt hơn là $4\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $4\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$. Ví dụ tốt hơn là $8\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40\mu\text{m}$.

Ngoài ra, trong dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế, linagliptin, ví dụ dạng tinh thể của nó, tốt hơn là có phân bố cỡ hạt (theo thể tích) sao cho $X_{10} \geq 0,05\mu\text{m}$, tốt hơn là, $X_{50} \geq 0,1\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $X_{10} \geq 0,5\mu\text{m}$.

Cụ thể, đối với dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I), cụ thể hợp chất (I.3), bất ngờ phát hiện ra rằng kích thước hạt quá nhỏ ảnh hưởng đến khả năng sản xuất, ví dụ bởi sự bám dính hoặc tạo màng. Ngược lại, các hạt quá to lại tác động xấu đến đặc tính hòa tan của dược phẩm và dược phẩm dạng liều và do đó đến độ sinh khả dụng. Dưới đây sẽ mô tả các khoảng ưu tiên của phân bố cỡ hạt.

Trong chế phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế, dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I), cụ thể hợp chất (I.3), ví dụ dạng tinh thể của nó (13.X), tốt hơn có phân bố cỡ hạt (theo thể tích) sao cho ít nhất 90% thành phần được tính tương ứng có cỡ hạt nhỏ hơn $200\mu\text{m}$, tức là $X_{90} < 200\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{90} \leq 150\mu\text{m}$. Tốt hơn, phân bố cỡ hạt sao cho $X_{90} \leq 100\mu\text{m}$, thậm chí tốt hơn nữa là $X_{90} \leq 90\mu\text{m}$. Ngoài ra, tốt hơn nếu phân bố cỡ hạt sao cho $X_{90} \geq 1\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{90} \geq 5\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $X_{90} \geq 10\mu\text{m}$. Do đó, tốt hơn phân bố cỡ hạt sao cho $0,1\mu\text{m} \leq X_{90} < 200\mu\text{m}$, đặc biệt là $1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$, tốt hơn là $5\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$, thậm chí tốt hơn là $5\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $10\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\mu\text{m}$. Ví dụ tốt hơn là $X_{90} \leq 75\mu\text{m}$. Ví dụ tốt hơn là $20\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50\mu\text{m}$.

Ngoài ra, trong dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế, dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I), cụ thể hợp chất (I.3), ví dụ dạng tinh thể của nó (13.X), tốt hơn có phân bố cỡ hạt (theo thể tích) sao cho $X_{50} \leq 90\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $X_{50} \leq 50\mu\text{m}$, tốt nhất là $X_{50} \leq 40\mu\text{m}$. Ngoài ra, tốt hơn nếu phân bố cỡ hạt sao cho $X_{50} \geq 1\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{50} \geq 5\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $X_{50} \geq 8\mu\text{m}$. Do đó, tốt hơn nếu phân bố cỡ hạt sao cho $1\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90\mu\text{m}$, đặc biệt là $1\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, tốt hơn là $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$. Ví dụ tốt hơn là $8\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40\mu\text{m}$.

Ngoài ra, trong dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế, dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I), cụ thể hợp chất (I.3), ví dụ dạng tinh thể của nó (13.X), tốt hơn nếu có phân bố cỡ hạt (theo thể tích) sao cho $X_{10} \geq 0,1\mu\text{m}$, tốt hơn là $X_{10} \geq 0,5\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là $X_{10} \geq 1\mu\text{m}$.

Do đó, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể tốt hơn được đặc trưng bởi phân bố cỡ hạt quy định ở trên X_{90} , X_{50} và/hoặc X_{10} hoặc một trong các phương án sau:

Phương án thực hiện sáng chế	Linagliptin	Dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl, cụ thể có công thức (I.3)
E.1	$X_{90} < 200\mu\text{m}$	$X_{90} < 200\mu\text{m}$
E.2	$0,1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$	$1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$
E.3	$0,1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$	$5\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$
E.4	$0,1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$	$10\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$
E.5	$0,1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150\mu\text{m}$ $1\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$
E.6	$0,1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150\mu\text{m}$ $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$
E.7	$0,1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150\mu\text{m}$ $1\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,1\mu\text{m}$
E.8	$0,1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150\mu\text{m}$ $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5\mu\text{m}$
E.9	$0,1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100\mu\text{m}$ $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5\mu\text{m}$
E.10	$5\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100\mu\text{m}$ $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5\mu\text{m}$
E.11	$X_{90} \leq 150\mu\text{m}$ $4\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100\mu\text{m}$ $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5\mu\text{m}$
E.12	$X_{90} \leq 100\mu\text{m}$ $4\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,05\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100\mu\text{m}$ $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5\mu\text{m}$
E.13	$X_{90} \leq 100\mu\text{m}$ $4\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,1\mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100\mu\text{m}$ $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5\mu\text{m}$

Giá trị X_{90} chỉ giá trị 90% phân bố thể tích đo được sử dụng nhiệt lượng kế nhiễu xạ laser. Nói một cách khác, theo mục đích của sáng chế, X_{90} là kích thước hạt mà 90% lượng hạt được thấy là nhỏ hơn cỡ hạt này dựa vào sự phân bố thể tích. Tương tự, giá trị X_{50} chỉ giá trị 50% (trung bình) phân bố thể tích đo được sử dụng

lượng kế nhiều xạ laser. Nói một cách khác, theo mục đích của sáng chế, X50 là kích thước hạt mà 50% lượng hạt được phát hiện là nhỏ hơn cỡ hạt này dựa vào sự phân bố thể tích. Tương tự, giá trị X10 chỉ giá trị 10% (trung bình) phân bố thể tích đo được sử dụng lượng kế nhiều xạ laser. Nói một cách khác, theo mục đích của sáng chế, giá trị X10 là kích thước hạt mà 10% lượng hạt được phát hiện là nhỏ hơn cỡ hạt này dựa vào sự phân bố thể tích.

Ưu tiên, tất cả giá trị X90, X50, X10 ở trên đây và ở dưới đây là theo thể tích và được xác định bởi phương pháp nhiễu xạ laser, cụ thể phân tán ánh sáng laser góc thấp, tức là nhiễu xạ Fraunhofer. Thử nghiệm ưu tiên được mô tả trong mục thử nghiệm. Phương pháp nhiễu xạ laser nhạy với thể tích của hạt và cung cấp kích thước hạt trung bình thể tích, mà tương đương với kích thước hạt trung bình trọng lượng nếu mật độ cố định. Người có trình độ trong lĩnh vực biết rằng kết quả của sự xác định phân bố cỡ hạt theo một kỹ thuật có thể liên quan đến một kỹ thuật khác, ví dụ trên cơ sở thực nghiệm bằng thử nghiệm hàng ngày. Hoặc phân bố cỡ hạt trong dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều có thể được xác định bằng phép hiển vi, cụ thể phép hiển vi điện tử hoặc phép hiển vi điện tử quét.

Để cung cấp nguyên liệu ban đầu thích hợp chứa thành phần được tính như linagliptin hoặc dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl, cụ thể hợp chất (I.3) và dạng tinh thể của nó (I.3X) được nghiên cứu, ví dụ nghiên cứu phun hoặc nghiên cứu quay.

Dưới đây, tá dược ưu tiên và chất mang trong dược phẩm theo sáng chế được mô tả chi tiết thêm. Ưu tiên, tá dược là dược dụng.

Ưu tiên, tá dược được chọn để chúng tương thích với linagliptin, tức là để không có hoặc chỉ có sự thoái biến của linagliptin trong dược phẩm. Sự phân hủy có thể được kiểm tra trong các thử nghiệm chuẩn, ví dụ sau thời gian bảo quản 6 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75%. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ "phân hủy biến" có nghĩa là sự phân hủy hóa học của linagliptin nhỏ hơn 5%, tốt hơn là nhỏ hơn 3%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2% theo trọng lượng của linagliptin. Hàm lượng và do đó sự phân hủy có thể được xác định bằng các phương pháp phân tích đã biết, ví dụ sử dụng phương pháp HPLC hoặc UV.

Trong dược phẩm theo sáng chế, các tá dược ưu tiên bao gồm một hoặc nhiều chất pha loãng.

Ngoài ra, trong dược phẩm theo sáng chế, các tá dược ưu tiên bao gồm một hoặc nhiều tá dược và một hoặc nhiều chất kết dính.

Ngoài ra, trong dược phẩm theo sáng chế, các tá dược ưu tiên bao gồm một hoặc nhiều tá dược và một hoặc nhiều chất pha loãng và một hoặc nhiều chất kết dính và một hoặc nhiều chất gây rã và tùy ý gồm các thành phần khác.

Ngoài ra, trong dược phẩm theo sáng chế, các tá dược ưu tiên hơn bao gồm một hoặc nhiều tá dược và một hoặc nhiều chất pha loãng và một hoặc nhiều chất kết dính và một hoặc nhiều chất gây rã và một hoặc nhiều chất làm trơn và các thành phần tùy ý khác.

Một số tá dược có thể hai hoặc nhiều chức năng cùng lúc, ví dụ có thể làm chất pha loãng và làm chất kết dính hoặc làm chất kết dính và làm chất gây rã hoặc làm chất pha loãng, làm chất kết dính và làm chất gây rã.

Một hoặc nhiều chất pha loãng, thuật ngữ khác là chất độn, được thêm vào khi lượng (các) thành phần dược tính nhỏ và do đó để đạt được trọng lượng viên nén tối thiểu (ví dụ 100mg hoặc nhiều hơn) và sự đồng nhất hàm lượng thỏa mãn (ví dụ nhỏ hơn 3% độ lệch chuẩn) theo dược thư. Các chất pha loãng phổ biến ví dụ lactoza, sucroza, và xenluloza vi tinh thể được quan sát thấy là không tương thích với linagliptin.

Tốt hơn, một hoặc nhiều chất pha loãng thích hợp cho dược phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm xenluloza, cụ thể bột xenluloza, canxiphsphat hai bazơ, cụ thể canxiphsphat dihydrat khan hoặc hai bazơ, erythritol, manitol, tinh bột, tinh bột pregelatin hóa, và xylitol, bao gồm dẫn xuất và hydrat của các chất đã nêu ở trên. Các chất pha loãng, tinh bột gelatin sơ bộ thể hiện các đặc tính của chất kết dính bổ sung. Trong số các chất pha loãng đã nêu ở trên, manitol và tinh bột được gelatin sơ bộ được đặc biệt ưu tiên.

Trong trường hợp dược phẩm theo sáng chế bao gồm một chất pha loãng, thì chất pha loãng ưu tiên là tinh bột manitol hoặc tinh bột đã được gelatin hóa, ưu tiên nhất là manitol.

Trong trường hợp, dược phẩm theo sáng chế bao gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng, thì chất pha loãng thứ nhất ưu tiên là manitol và chất pha loãng thứ hai được chọn từ nhóm gồm chất pha loãng như đã mô tả trước đó, ưu tiên hơn là tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ mà thể hiện đặc tính của chất kết dính bổ sung.

Manitol như đã nêu ở trên và ở dưới đây ưu tiên là loại có kích thước hạt nhỏ thích hợp để nghiền thành hạt. Ví dụ là Pearlitol™ 50C (Roquette).

Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ như đã nêu ở trên và ở dưới đây có thể là loại có sẵn bất kỳ trong thương mại. Ví dụ là tinh bột 1500™ (Colorcon).

Dược phẩm theo sáng chế ưu tiên không bao gồm chất được chọn từ nhóm glucoza, fructoza, sucroza, lactoza và maltodextrin, đặc biệt là lactoza. Ưu tiên, không bao gồm chất của nhóm đề cập ở trên, cụ thể lactoza, với lượng trên 2% tổng trọng lượng của chế phẩm, tốt hơn là với lượng trên 0,5% tổng trọng lượng của chế phẩm.

Một hoặc nhiều chất kết dính trong dược phẩm cung cấp sự bám dính vào dược phẩm, ví dụ trong quá trình nghiền hạt, và sự bám dính vào viên đã nén. Chúng cũng có độ bền bám dính đã có sẵn trong chất pha loãng. Các chất kết dính phổ biến ví dụ sucroza, và xenluloza vì tính thể được quan sát thấy là không tương thích với linagliptin.

Tốt hơn, một hoặc nhiều chất kết dính thích hợp cho dược phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm copovidon, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC) và polyvinylpyrrolidon, tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ, và hydroxypropylxenluloza được thế thấp (L-HPC); bao gồm dẫn xuất và hydrat của các chất đã nêu ở trên. Chất kết dính ưu tiên hơn nữa là copovidon và/hoặc tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ.

Copovidon như đề cập ở trên ở ở dưới đây ưu tiên là copolymerisat của vinylpyrrolidon với vinyl axetat, ưu tiên với trọng lượng phân tử từ khoảng 45000 đến khoảng 70000. Ví dụ là Kollidon™ VA 64 (BASF).

Hydroxypropyl metylxenluloza (còn được gọi là HPMC hoặc hypromelloza) như được đề cập ở trên và ở dưới đây ưu tiên là hypromelloza 2910. Hydroxypropyl metylxenluloza ưu tiên có độ nhớt nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 6 cps. Ví dụ là Methocel™ E5 Prem LV (Dow Chemicals).

Hydroxypropyl xenluloza (còn được gọi là HPC) như đã đề cập ở trên và ở dưới đây ưu tiên có độ nhớt nằm trong khoảng từ khoảng 300 đến khoảng 600 mPa*s. Hydroxypropyl xenluloza ưu tiên có trọng lượng phân tử từ khoảng 60000 đến khoảng 100000, ví dụ khoảng 80000. Ví dụ là Klucel™ EF (Aqualon).

Polyvinylpyrrolidon (hay còn được gọi là PVP, polyvidon hoặc povidon) như được nêu ở trên và ở dưới đây ưu tiên có trọng lượng phân tử từ khoảng 28000 đến

khoảng 54000. Polyvinylpyrrolidon ưu tiên có độ nhớt nằm trong khoảng từ 3,5 đến khoảng 8,5 mPa*s. Ví dụ là Kollidon™ 25 hoặc Kollidon™ 30 (BASF).

Hydroxypropylxenluloza được thể thấp (hay còn được gọi là L-HPC) như đã đề cập ở trên và dưới đây ưu tiên có hàm lượng hydroxypropoxy nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 16 % trọng lượng.

Các chất kết dính, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và L-HPC nêu ở trên thể hiện đặc tính của chất pha loãng và chất gây rã bổ sung và cũng có thể được sử dụng làm chất pha loãng hoặc chất gây rã thứ hai.

Một hoặc nhiều chất gây rã có tác dụng hỗ trợ sự phân đoạn của dược phẩm và dược phẩm dạng liều sau khi đưa vào cơ thể. Chất gây rã phổ biến ví dụ xenluloza vì tinh thể được quan sát thấy là không tương thích với linagliptin.

Tốt hơn, một hoặc nhiều chất gây rã thích hợp cho dược phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm copovidon, hydroxypropylxenluloza được thể thấp (L-HPC) và tinh bột như tinh bột nguyên chất, cụ thể tinh bột ngô và tinh bột gelatin hóa sơ bộ, bao gồm dẫn xuất và hydrat của các chất đã nêu ở trên. Trong số các chất gây rã đã nêu ở trên, tinh bột, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và crospovidon được ưu tiên hơn.

Bất ngờ phát hiện rằng ít nhất hai chất gây rã được ưu tiên, nếu linagliptin và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) được kết hợp trong dược phẩm theo sáng chế, cụ thể là trong dược phẩm dạng liều, ví dụ viên nén hoặc viên nang. Chất gây rã ưu tiên là tinh bột ngô và crospovidon.

Ưu tiên hơn nữa là tổ hợp của ít nhất ba chất gây rã, nếu linagliptin và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl của chất ức chế ó công thức (I) được kết hợp trong dược phẩm theo sáng chế, cụ thể trong dược phẩm dạng liều, ví dụ viên nén hoặc viên nang. Chất gây rã ưu tiên là tinh bột ngô, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và crospovidon.

Crospovidon như được đề cập ở trên và dưới đây ưu tiên là polyvidon không hòa tan, tức là dạng liên kết ngang của PVP. Ví dụ là Kollidon™ CL hoặc Kollidon™ CL-SF (BASF).

Tinh bột ngô như đã nêu ở trên và ở dưới đây ưu tiên là tinh bột nguyên chất. Ví dụ là tinh bột ngô (siêu trắng) (Roquette).

Các chất gây rã, tinh bột và tinh bột gelatin hóa sơ bộ đã nêu ở trên thể hiện đặc tính của chất pha loãng bổ sung và do đó cũng có thể được sử dụng làm chất pha loãng thứ hai chẳng hạn.

Một hoặc nhiều chất làm trơn trong dược phẩm làm giảm sự ma sát khi bào chế viên nén, tức là trong chu trình nén và phun ra. Ngoài ra, chúng hỗ trợ ngăn ngừa sự bám dính vào khuôn và khuôn dập của vật liệu viên nén.

Tốt hơn, dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm thêm một hoặc nhiều chất làm trơn. Tốt hơn, một hoặc nhiều chất làm trơn thích hợp cho dược phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm talc (ví dụ từ Luzenac), polyetylen glycol, đặc biệt polyetylen glycol với trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 4400 đến khoảng 9000, dầu thầu dầu hydro hóa, axit béo và các muối của axit béo, cụ thể canxi, magie, muối natri hoặc muối kali của chúng, ví dụ canxi behenat, canxi stearat, natri stearyl fumarat hoặc magie stearat (ví dụ (ví dụ HyQual®, Mallinckrodt hoặc Ligamed®, Peter Greven). Các chất làm trơn ưu tiên hơn là magie stearat và talc.

Bắt ngờ phát hiện rằng ít nhất hai chất làm trơn được ưu tiên, nếu linagliptin và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) được kết hợp trong dược phẩm theo sáng chế, cụ thể trong một dược phẩm dạng liều, ví dụ viên nén hoặc viên nang. Các chất làm trơn ưu tiên hơn là talc và magie stearat. Tổ hợp của hai hoặc nhiều chất làm trơn cho phép các lực phun ra thấp và tránh sự bám dính của hỗn hợp thành phẩm trong sản xuất viên nén chẳng hạn.

Một hoặc nhiều chất gây trượt là các chất mà cải thiện tính chảy của bột trong dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm thêm một hoặc nhiều chất gây trượt. Tốt hơn, một hoặc nhiều chất gây trượt cho dược phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm talc và silicon dioxit thể keo (ví dụ Aerosil™ 200 Pharma (Evonik)).

Tốt hơn nếu các tá dược, cụ thể một hoặc nhiều chất pha loãng như manitol có kích thước hạt nằm trong khoảng từ 1 đến 500µm. Kích thước hạt từ 25 đến 160µm được ưu tiên trong quy trình kết hạt. Kích thước hạt từ 180 đến 500µm được ưu tiên trong quy trình tạo viên trực tiếp. Kích thước hạt tốt hơn là được phân tích qua sàng. Tốt hơn là ít nhất 80%, tốt hơn nữa là ít nhất 90%, còn tốt hơn nữa là ít nhất 95% trọng lượng của hạt nằm trong khoảng nhất định.

Theo phương sáng chế, dược phẩm bao gồm hai thành phần dược tính là linagliptin và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) như được xác định ở trên và ở dưới, cụ thể linagliptin và hợp chất (I.3).

Bất ngờ là có thể quan sát thấy rằng dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I), cụ thể hợp chất (I.3), mặc dù có gốc glucopyranosyl với các nhóm hydroxyl tự do, tương thích với linagliptin, tức là linagliptin được kết hợp với dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl không thể hiện hoặc chỉ thể hiện sự phân hủy biên.

Dược phẩm ưu tiên theo sáng chế chứa linagliptin và hợp chất (I.3) làm hai thành phần dược tính. Tốt hơn nếu dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều chứa linagliptin và hợp chất (I.3) trong đó ít nhất 50% trọng lượng của hợp chất (I.3) ở dạng tinh thể của nó (I.3X) như được xác định ở trên đây. Tốt hơn trong dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều đã nêu ít nhất 80% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 90% trọng lượng của hợp chất (I.3) ở dạng tinh thể của nó (I.3X) như được xác định ở trên đây. Tốt hơn, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều chứa linagliptin ở một hoặc nhiều dạng tinh thể, cụ thể các chất đa hình A và B, như được mô tả trong WO 2007/128721.

Dược phẩm ưu tiên theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều tá dược và một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất kết dính và một hoặc nhiều chất gây rã. Dược phẩm ưu tiên hơn nữa theo phương án thứ hai của sáng chế bao gồm một hoặc nhiều tá dược và một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất kết dính, một hoặc nhiều chất gây rã và một hoặc nhiều chất làm trơn. Tốt hơn chế phẩm đã nêu chỉ bao gồm một hoặc hai chất pha loãng. Tốt hơn nữa, chế phẩm đã nêu bao gồm một hoặc hai chất pha loãng và một chất kết dính. Tốt hơn nữa, chế phẩm đã nêu bao gồm một hoặc hai chất pha loãng, một chất kết dính và một chất gây rã. Tốt hơn nữa, chế phẩm đã nêu bao gồm một hoặc hai chất pha loãng, một chất kết dính và ít nhất hai chất gây rã. Tốt hơn nữa, chế phẩm đã nêu bao gồm một hoặc hai chất pha loãng, một hoặc hai chất kết dính và ít nhất hai chất gây rã. Tốt hơn nữa, chế phẩm đã nêu bao gồm một hoặc hai chất pha loãng, một hoặc hai chất kết dính và ít nhất hai chất gây rã và hai chất làm trơn. Ngoài ra, chế phẩm có thể bao gồm thêm ít nhất một chất gây trượt. Chất pha loãng, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn và chất gây trượt tốt hơn được mô tả ở trên và ở dưới đây.

Dược phẩm theo sáng chế ưu tiên bao gồm:

- 0,5-25% (các) thành phần dược tính,
 - 40-88% một hoặc nhiều chất pha loãng,
 - 0,5-20% một hoặc nhiều chất kết dính,
 - 0,5-20% một hoặc nhiều chất gây rã,
- trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Các khoảng sau đây được ưu tiên hơn:

- 1-20 % (các) thành phần dược tính,
 - 50-75 % một hoặc nhiều chất pha loãng,
 - 1-15 % một hoặc nhiều chất kết dính,
 - 1-15 % một hoặc nhiều chất gây rã,
- trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Ngoài ra, chế phẩm đã nêu có thể bao gồm một hoặc nhiều chất làm trơn nằm trong khoảng từ 0,1-15% trọng lượng của tổng chế phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế ưu tiên bao gồm:

- 0,5-25% (các) thành phần dược tính,
 - 40-88 % một hoặc nhiều chất pha loãng,
 - 0,5-20 % một hoặc nhiều chất kết dính,
 - 0,5-20 % một hoặc nhiều chất gây rã,
 - 0,1-15% một hoặc nhiều chất làm trơn,
- trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Trong các dược phẩm ở trên, chất pha loãng ưu tiên là manitol, chất kết dính ưu tiên là copovidon và các chất gây rã ưu tiên được chọn từ tinh bột ngô và crospovidon. Các chất làm trơn ưu tiên được chọn từ talc và magie stearat. Trong trường hợp dược phẩm bao gồm chất pha loãng thứ hai, tinh bột gelatin hóa sơ bộ được ưu tiên. Tinh bột gelatin hóa sơ bộ có đặc tính của chất kết dính và chất gây rã.

Do đó, dược phẩm ưu tiên theo sáng chế được đặc trưng bởi thành phần sau:

- 1-20% thành phần dược tính,
 - 50-75% manitol,
 - 2-4% copovidon,
 - 8-12% tinh bột ngô,
- trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Dược phẩm ưu tiên khác theo sáng chế được đặc trưng bởi thành phần sau:

1-20%	thành phần dược tính,
50-75%	manitol,
0-15 %	tinh bột gelatin hóa sơ bộ,
2-4%	copovidon,
8-12%	tinh bột ngô,
0-2%	crospovidon,

trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Ưu tiên, dược phẩm đã mô tả ở trên bao gồm thêm chất làm trơn. Chất làm trơn ưu tiên là magie stearat trong lượng từ 0,5-2% theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Ưu tiên, dược phẩm đã mô tả ở trên bao gồm thêm ít nhất hai chất làm trơn. Chất làm trơn thứ nhất ưu tiên là magie stearat trong lượng từ 0,5-2% theo tổng trọng lượng của chế phẩm. Chất làm trơn thứ hai ưu tiên là talc trong lượng từ 0,5-10% theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Do đó, dược phẩm ưu tiên theo sáng chế được đặc trưng bởi thành phần sau:

1-20%	thành phần dược tính,
50-75%	manitol,
0-15 %	tinh bột gelatin hóa sơ bộ,
2-4%	copovidon,
8-12%	tinh bột ngô,
0-2%	crospovidon,
0,5-2%	magie stearat,

trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Dược phẩm ưu tiên khác theo sáng chế được đặc trưng bởi thành phần sau:

1-20%	thành phần dược tính,
50-75%	manitol,
0-15 %	tinh bột gelatin hóa sơ bộ,
2-4%	copovidon,
8-12%	tinh bột ngô,
0-2%	crospovidon,
0,5-2%	magie stearat,
0,5-10%	talc,

trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm thêm một hoặc nhiều chất che vị, ví dụ chất tạo ngọt hoặc chất tạo mùi, và các chất màu.

Dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm thêm một hoặc nhiều lớp phủ. Ưu tiên là các lớp phủ không chức.

Dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm dạng rắn, cụ thể để dùng đường miệng. Dược phẩm dạng liều theo sáng chế chứa dược phẩm theo sáng chế ưu tiên là dược phẩm dạng liều thể rắn, cụ thể để dùng đường miệng. Ví dụ là viên nang, viên nén, ví dụ viên nén được bọc màng hoặc hạt nhỏ.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế, ví dụ viên nang hoặc viên nén, bao gồm hai thành phần dược tính là linagliptin và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) như được xác định ở trên và ở dưới, cụ thể linagliptin và hợp chất (I.3). Viên nén có thể là viên nén một lớp trong đó hai thành phần dược tính ở trong một lớp. Hoặc viên nén có thể là viên nén hai lớp trong đó một trong số hai thành phần dược tính ở trong lớp thứ nhất và thành phần dược tính kia ở trong lớp thứ hai. Hoặc công thức có thể là viên nén trong đó một trong số hai thành phần dược tính ở trong viên nén lõi và thành phần dược tính kia ở trong lớp bao màng. Hoặc, viên nén có thể là viên nén ba lớp trong đó hai lớp chỉ chứa một thành phần dược tính mỗi chúng được phân tách bởi lớp thứ ba không chứa bất kỳ thành phần dược tính nào. Hoặc, viên nén có thể là viên nén được phủ ép, tức là viên nén trong đó một thành phần dược tính được chứa trong các viên nén nhỏ, ví dụ với đường kính 2-6mm, và thành phần dược tính kia được chứa trong hạt hoặc hỗn hợp thứ hai và được nén cùng với một viên nén nhỏ thành một viên nén được phủ nén lớn. Tất cả các loại viên nén đề cập ở trên có thể không có lớp phủ hoặc có thể có một hoặc nhiều lớp phủ, cụ thể lớp bao màng. Ưu tiên là các lớp phủ không chức.

Sẽ thấy rằng lượng của một hoặc nhiều thành phần dược tính theo sáng chế được cấp cho bệnh nhân và cần để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa theo sáng chế sẽ thay đổi theo đường dùng, bản chất và tính trầm trọng của tình trạng cần điều trị hoặc phòng ngừa, tuổi, cân nặng và tình trạng của bệnh nhân, trị liệu đồng thời và cuối cùng sẽ là sự thận trọng của bác sỹ tham gia trị liệu. Tuy nhiên, nhìn chung lượng ưu tiên là sao cho sự kiểm soát glucoza huyết ở bệnh nhân cần điều trị bằng việc cung cấp dược phẩm dạng liều này được cải thiện.

Trong khoảng ưu tiên ở dưới của lượng linagliptin và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl được sử dụng trong dược phẩm dạng liều theo sáng chế được mô tả. Các khoảng này chỉ các lượng được đưa hàng ngày vào bệnh nhân trưởng thành, cụ thể là con người, ví dụ xấp xỉ 70kg cân nặng, và có thể được điều chỉnh tùy theo sự cung cấp 2, 3, 4 hoặc nhiều lần một ngày và tùy theo các đường dùng khác và tùy theo tuổi của bệnh nhân. Khoảng liều dùng và lượng được tính cho gốc hoạt tính riêng lẻ.

Dược phẩm dạng liều ưu tiên theo sáng chế chứa linagliptin trong lượng hữu hiệu trị liệu và dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl (cụ thể hợp chất (I.3)) trong lượng hữu hiệu trị liệu. Lượng linagliptin là 5mg. Lượng dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl (cụ thể hợp chất (I.3)) là 10 hoặc 25mg.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế chứa ví dụ tổ hợp liều dùng được chọn từ các phương án như được nêu trong bảng dưới đây:

Phương án	Lượng linagliptin	Lượng dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl, cụ thể là hợp chất có công thức (I.3)
E2.15	5mg	10mg
E2.19	5mg	25mg

Viên nén theo sáng chế có thể bao màng. Thông thường, lớp bao màng chiếm 2-5% trọng lượng của tổng chế phẩm và tốt hơn là bao gồm chất tạo màng, chất làm dẻo, chất gây trượt và tùy ý một hoặc nhiều sắc tố. Chế phẩm phủ ví dụ có thể bao gồm hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC), polyetylen glycol (PEG), talc, titani dioxit và tùy ý sắt oxit, bao gồm sắt oxit đỏ và/hoặc vàng. Chế phẩm phủ ví dụ có thể bao gồm hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC), polyetylen glycol (PEG), talc, titani dioxit, maniitol và tùy ý sắt oxit, bao gồm sắt oxit đỏ và/hoặc vàng.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế ưu tiên có đặc tính hòa tan để sau 45 phút đối với mỗi trong số một hoặc hai thành phần hoạt tính được, ít nhất 75%, ưu tiên hơn ít nhất 90% trọng lượng của thành phần hoạt tính được tương ứng được hòa tan. Trong một phương án ưu tiên hơn, sau 30 phút đối với mỗi trong số một hoặc hai thành phần hoạt tính được, ít nhất 75%, ưu tiên hơn ít nhất 90% trọng lượng của thành phần hoạt tính được tương ứng được hòa tan. Trong phương án ưu tiên nhất, sau 15 phút đối với mỗi trong số một hoặc hai thành phần hoạt tính được, ít nhất 75%, ưu tiên hơn ít nhất 90% trọng lượng của thành phần hoạt tính được tương ứng được hòa tan. Đặc tính hòa

tan có thể được xác định trong thử nghiệm hòa tan chuẩn, ví dụ như được mô tả trong thư được, như USP31-NF26 S2, chương 711 (sự hòa tan). Thử nghiệm ưu tiên được mô tả trong mục thử nghiệm.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế ưu tiên có đặc tính phân rã dễ trong vòng 40 phút, ưu tiên hơn trong vòng 30 phút, thậm chí ưu tiên hơn nữa trong vòng 20 phút, ưu tiên nhất trong vòng 15 phút, được phẩm dạng liều được phân rã. Đặc tính phân rã có thể được xác định trong thử nghiệm phân rã chuẩn, ví dụ như được mô tả trong thư được, như USP31-NF26 S2, chương 701 (sự phân rã). Thử nghiệm ưu tiên được mô tả trong mục thử nghiệm.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế ưu tiên có sự đồng nhất hàm lượng cao, ưu tiên trong khoảng từ 85 đến 115%, ưu tiên hơn từ 90 đến 110%, thậm chí ưu tiên hơn từ 95% đến 105% trọng lượng đối với mỗi trong số một hoặc hai thành phần được tính. Sự đồng nhất hàm lượng có thể được xác định trong thử nghiệm chuẩn sử dụng ví dụ ngẫu nhiên các dược phẩm dạng liều được chọn, ví dụ như được mô tả trong thư được, như USP31-NF26 S2, chương 905 (đồng nhất đơn vị liều dùng).

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế, như viên nén, viên nang hoặc viên bao màng, có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết với người có trình độ trong lĩnh vực.

Phương pháp ưu tiên để sản xuất viên nén là nén dược phẩm ở dạng bột, tức là nén trực tiếp, hoặc nén dược phẩm ở dạng hạt, và nếu cần với các tá dược bổ sung.

Hạt của dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có trình độ trong lĩnh vực. Phương pháp ưu tiên để kết hạt một hoặc nhiều thành phần hoạt tính với các tá dược bao gồm kết hạt ướt, ví dụ kết hạt ướt lực nghiền cao hoặc kết hạt ướt tầng hóa lỏng, và kết hạt khô, cùn được là nén trực lẫn.

Trong quy trình kết hạt ướt ưu tiên, chất lỏng kết hạt chỉ là dung môi hoặc hỗn hợp của các dung môi hoặc chế phẩm chứa một hoặc nhiều chất kết dính trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi. Chất kết dính thích hợp được mô tả ở trên đây. Ví dụ là copovidon. Dung môi thích hợp ví dụ là nước, etanol, metanol, isopropanol, axeton, ưu tiên nước tinh khiết bao gồm các hỗn hợp của chúng. Dung môi là thành phần dễ bay hơi, không giữ lại dược trong sản phẩm cuối cùng. Một hoặc nhiều thành phần hoạt tính dược và các tá dược khác, cụ thể một hoặc nhiều chất pha loãng, tùy ý một hoặc nhiều chất kết dính và tùy ý một hoặc nhiều chất gây rã, thường không có chất

làm trơn, được trộn sơ bộ và được kết hạt với chất lỏng kết hạt, ví dụ sử dụng máy kết hạt lực nghiền cao. Bước kết hạt ướt thường đi theo sau đó là một hoặc nhiều bước làm khô và sàng lọc. Tùy ý, bước sàng lọc ướt được kết hợp vào, sau đó là làm khô và sàng lọc khô hạt. Ví dụ, máy sấy tầng lỏng sau đó có thể được sử dụng để làm khô.

Quy trình điều chế theo sáng chế ưu tiên được đặc trưng bởi quy trình kết hạt trong đó thành phần được tính thứ nhất và thứ hai cùng với một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất kết dính và một hoặc nhiều chất gây rã được kết hạt.

Quy trình điều chế theo sáng chế ưu tiên được đặc trưng bởi ít nhất hai quy trình kết hạt trong đó trong một quy trình kết hạt, thành phần được tính thứ nhất cùng với một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất kết dính và một hoặc nhiều chất gây rã được kết hạt và trong quy trình kết hạt khác thành phần được tính thứ hai cùng với một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất kết dính và một hoặc nhiều chất gây rã được kết hạt.

Ưu tiên, trong quy trình trên, hạt thu được bởi một hoặc nhiều quy trình kết hạt tùy ý được trộn với một hoặc nhiều chất gây rã bổ sung và được trộn với một hoặc nhiều chất làm trơn.

Các hạt đã làm khô được sàng qua rây thích hợp. Sau khi thêm các tá được khác, cụ thể một hoặc nhiều chất gây rã và chất gây trượt và tùy ý talc làm trơn, ngoại trừ chất làm trơn, cụ thể magie stearat, hỗn hợp được trộn trong máy trộn thích hợp, ví dụ máy trộn rơi tự do, sau đó thêm một hoặc nhiều chất làm trơn, ví dụ magie stearat, và cuối cùng trộn trong máy trộn.

Do đó, quy trình kết hạt ướt ví dụ để điều chế hạt chứa được phẩm theo sáng chế bao gồm

- a. tùy ý hòa tan một hoặc nhiều chất kết dính trong dung môi hoặc hỗn hợp chứa dung môi như nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra chất lỏng kết hạt;
- b. trộn một hoặc nhiều thành phần được tính, một hoặc nhiều chất pha loãng, tùy ý một hoặc nhiều chất kết dính và tùy ý một hoặc nhiều chất gây rã trong máy trộn chuẩn, để tạo ra hỗn hợp sơ bộ;
- c. tạo ẩm cho hỗn hợp sơ bộ bằng chất lỏng kết hạt và tiếp đến kết hạt hỗn hợp sơ bộ ví dụ trong máy trộn lực nghiền cao.
- d. tùy ý sàng lọc hỗn hợp sơ bộ đã kết hạt qua rây với kích thước lưới ít nhất 1mm và ưu tiên 3mm.

- e. làm khô hạt tạo thành ở nhiệt độ khoảng 40-75°C và ưu tiên nhiệt độ không khí vào 55-65°C ví dụ trong máy sấy tầng lồng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô thích hợp nằm trong khoảng từ 1-5%.
- f. khử sự đóng cục của hạt đã được làm khô ví dụ bằng cách sàng qua rây có kích thước lưới 0,6mm-1,6mm, ưu tiên 1mm; và
- g. tốt hơn là bổ sung (các) chất làm trơn đã sàng vào hạt để trộn lẫn cuối cùng, ví dụ trong máy trộn lập phương.

Trong một quy trình khác, phần chứa các tá dược như phần chứa một hoặc nhiều chất gây rã, ví dụ tinh bột ngô, chất gây rã bổ sung, ví dụ crospovidon, và/hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng, ví dụ tinh bột gelatin hóa sơ bộ, có thể được thêm vào ngoài hạt trước khi trộn lẫn cuối cùng của bước g.

Trong phiên bản khác của quy trình, hạt được tạo ra trong các bước từ a đến e được tạo ra trong quy trình kết hạt lực nghiền cao một bình và tiếp đến làm khô trong máy kết hạt một bình. Do đó, một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các hạt chứa được phẩm của sáng chế.

Quy trình kết hạt khô ví dụ để điều chỉnh chất hạt chứa dược phẩm theo sáng chế bao gồm

- (1) trộn một hoặc hai thành phần dược tính với hoặc là tất cả hoặc là một phần tá dược trong máy trộn;
- (2) nén hỗn hợp của bước (1) trên máy nén lăn thích hợp;
- (3) khử các mảnh vụn thu được trong bước (2) thành các hạt nhỏ bằng các bước nghiền hoặc sàng thích hợp;
- (4) tùy ý trộn các hạt của bước (3) với các tá dược còn lại trong máy trộn để thu được hỗn hợp cuối cùng;
- (5) tạo viên cho các hạt của bước (3) hoặc hỗn hợp cuối cùng của bước (4) bằng cách nén nó trên máy nén viên thích hợp để tạo ra lõi viên nén;
- (6) tùy ý phủ mang cho lõi viên nén của bước (5) với lớp phủ không chức;

Hạt theo sáng chế bao gồm hai thành phần dược tính là linagliptin và dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl có công thức (I) như được xác định ở trên và ở dưới, cụ thể linagliptin và hợp chất (I.3).

Kích thước hạt ưu tiên nằm trong khoảng từ 25 đến 300µm, ưu tiên hơn nữa nằm trong khoảng từ 40µm đến 500µm. Ưu tiên, kích thước được đo qua phép phân

tích sàng, ví dụ với sàng âm thanh. Ưu tiên ít nhất 80%, ưu tiên hơn ít nhất 90%, ưu tiên ít nhất 95% trọng lượng của hạt nằm trong khoảng nhất định.

Để bào chế viên nang, các hạt hoặc hỗn hợp cuối cùng ví dụ như được mô tả ở trên trong các bước (f) và (g) được nạp thêm vào trong viên nang.

Để bào chế các viên nang theo sáng chế, các hạt theo sáng chế, tức là các hạt chứa hai thành phần được tính, có thể được sử dụng. Theo cách khác, hạt chứa linagliptin làm một thành phần được tính và hạt gồm dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) như được xác định ở trên và ở dưới, cụ thể là hợp chất (I.3) có thể được sử dụng.

Để bào chế các viên nén hoặc lõi viên nén, hạt hoặc hỗn hợp cuối cùng, ví dụ của bước (g) được nén thêm thành các viên nén có trọng lượng lõi viên nén đích với kích thước và cường độ chịu nén phù hợp, sử dụng máy ép viên thích hợp. Hỗn hợp cuối cùng gồm hạt nhỏ theo sáng chế và một hoặc nhiều chất làm trơn và tùy ý một hoặc nhiều chất gây rã và tùy ý một hoặc nhiều chất gây trượt. Chất gây rã tùy ý này là crospovidon chẳng hạn.

Để bào chế các viên nén một lớp theo sáng chế, các hạt theo sáng chế, tức là các hạt chứa hai thành phần được tính, có thể được sử dụng. Theo cách khác, hạt chứa linagliptin làm một thành phần được tính và hạt gồm dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) như được xác định ở trên và ở dưới, cụ thể là hợp chất (I.3) có thể được sử dụng.

Để bào chế các viên nén hai lớp theo sáng chế, các hạt chứa linagliptin làm một thành phần được tính, có thể được sử dụng trong lớp thứ nhất và và hạt gồm dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I) như được xác định ở trên và ở dưới, cụ thể là hợp chất (I.3) có thể được sử dụng trong lớp thứ hai.

Viên nén, ví dụ viên nén một lớp theo sáng chế ưu tiên bao gồm

- 0,5-25% (các) thành phần được tính,
- 40-88% một hoặc nhiều chất pha loãng,
- 0,5-20% một hoặc nhiều chất kết dính,
- 0,5-20% một hoặc nhiều chất gây rã,
- 0,1-15% một hoặc nhiều chất làm trơn,

trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Các khoảng sau đây được ưu tiên hơn:

0,5-20% (các) thành phần dược tính,
 50-75% một hoặc nhiều chất pha loãng,
 1-15% một hoặc nhiều chất kết dính,
 1-15% một hoặc nhiều chất gây rã,
 0,5-10% một hoặc nhiều chất làm trơn,
 trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Ngoài ra, các tá dưới và các khoảng sau đây được ưu tiên:

0,5-20% thành phần dược tính,
 50-75% manitol, (ví dụ Pearlitol 50C, Roquette)
 0-15% tinh bột gelatin hóa sơ bộ (ví dụ Tinh bột Ngô 1500 INT (Colorcon)),
 2-4% copovidon (ví dụ Polyvidon VA 64 INT (BASF)),
 8-12% tinh bột ngô (ví dụ tinh bột Ngô chưa làm khô (Roquette)),
 0,5-2% magie stearat (ví dụ HyQual, (Mallinckrodt)),

trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm. Chất gây rã bổ sung, ví dụ crospovidon, trong lượng từ 0 đến 2% trọng lượng của tổng chế phẩm, có thể được sử dụng, cụ thể trong những trường hợp trong đó đạt được trọng lượng viên nén cao hơn, như trong viên nén một lớp mà được làm từ hai loại hạt (một cho mỗi thành phần hoạt tính) hoặc trong viên nén hai lớp như đã mô tả ở trên.

Ngoài ra, các tá dưới và các khoảng sau đây được ưu tiên hơn

0,5-20% thành phần dược tính,
 50-75% manitol, (ví dụ Pearlitol 50C, Roquette)
 0-15% tinh bột gelatin hóa sơ bộ (ví dụ Tinh bột Ngô 1500 INT (Colorcon)),
 2-4% copovidon (ví dụ Polyvidon VA 64 INT (BASF)),
 8-12% tinh bột ngô (ví dụ tinh bột Ngô chưa làm khô (Roquette)),
 0-2% crospovidon (KollidonTM CL-SF, (BASF))
 0,5-2% magie stearat (ví dụ HyQual, (Mallinckrodt)),
 0-10% talc, (Luzenac))

trong đó phần trăm là theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Để giảm lượng chất làm trơn cần thiết trong viên nén, phương án là sử dụng hệ thống làm trơn bên ngoài.

Để bảo chế viên nén bao màng, huyền phù để bao được bảo chế và lõi viên nén được bao bằng huyền phù để bao này sao cho tăng trọng lượng khoảng 2-5%, ưu tiên

khoảng 3%, sử dụng thiết bị bao màng chuẩn. Dung môi bao màng là thành phần dễ bay hơi, không giữ lại được trong sản phẩm cuối cùng. Trong phương án thay thế, lớp bao màng có thể bao gồm một hoặc hai thành phần được tính.

Theo cách khác, viên nén theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách nén trực tiếp. Quy trình nén trực tiếp thích hợp bao gồm các bước sau:

- (1) trộn sơ bộ một hoặc hai thành phần được tính và phần chính của các tá dược trong máy trộn để thu được tiền hỗn hợp;
- (2) tùy ý sàng lọc khô tiền hỗn hợp qua sàng để phân tách các hạt kết dính và để cải thiện sự đồng nhất hàm lượng;
- (3) trộn tiền hỗn hợp của bước (1) hoặc (2) trong máy trộn, tùy ý bằng cách thêm các tá dược còn lại vào hỗn hợp và tiếp tục trộn;
- (4) tạo viên cho hỗn hợp cuối cùng của bước (3) bằng cách nén nó trên máy nén viên thích hợp để tạo ra lõi viên nén;
- (5) tùy ý phủ màng cho lõi viên nén của bước (4) với lớp phủ không chức;

Dược phẩm và dược phẩm dạng liều, cụ thể viên nén hoặc viên nang theo sáng chế có thể được đóng gói sử dụng vật liệu đóng gói đã biết như ví phòng PVE, ví phòng PVDC, ví phòng PVC/PVDC hoặc nguyên liệu đóng gói chống ẩm như túi phòng bằng lá nhôm, ví phòng bằng nhôm/nhôm, ví phòng polyme trong suốt hoặc đục mờ có túi nhỏ, ống polypropylen, chai thủy tinh, chai PP và chai HDPE tùy ý có tính năng chống trẻ em (ví dụ với sự đóng chặt ấn và vặn) hoặc có thể là sự đóng chặt bằng nút. Nguyên liệu đóng gói chính có thể bao gồm chất khử nước như sàng phân tử hoặc silicagel để cải thiện độ ổn định hóa học của (các) thành phần được tính. Đóng gói không trong suốt như vật liệu đóng gói dạng ví phòng có màu, ống, chai thủy tinh màu nâu hoặc tương tự có thể được sử dụng để kéo dài hạn sử dụng của (các) thành phần hoạt tính bằng cách giảm cấp quang hóa. Vật dụng để phân phối thuốc có thể bao gồm dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều được đóng gói trong vật liệu đóng gói như được mô tả ở trên và nhãn hiệu hoặc vật đi kèm bao bì là hướng dẫn sử dụng thường được đi kèm trong bao bì của sản phẩm trị liệu, mà có thể chứa thông tin về chỉ định, công dụng, liều dùng, đường dùng, chống chỉ định và/hoặc khuyến cáo liên quan đến sự sử dụng sản phẩm trị liệu đó. Trong một phương án, nhãn hiệu hoặc vật đi kèm bao bì cho biết rằng chế phẩm có thể được sử dụng vì mục đích bất kỳ được mô tả ở đây.

Dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế thể hiện tác dụng có lợi trong điều trị và ngăn ngừa các bệnh và tình trạng như đã mô tả ở trên so với các liệu pháp đơn chống tiểu đường. Tác dụng có lợi này có thể được thấy, ví dụ về hiệu quả, độ mạnh của liều dùng, tần số liều dùng, đặc tính dược động học, đặc tính dược lực học, tác dụng phụ ít hơn, thuận tiện, tương thích, v.v.

Dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế cải thiện đáng kể sự kiểm soát glucoza huyết, cụ thể ở bệnh nhân như đã mô tả ở trên, so với liệu pháp đơn sử dụng hoặc là chất ức chế SGLT2 hoặc là chất ức chế DPP IV đơn độc hoặc liệu pháp đơn metformin. Sự kiểm soát glucoza huyết cải thiện được xác định là sự giảm glucoza huyết tăng và giảm HbA1c tăng. Với liệu pháp đơn ở bệnh nhân, cụ thể ở bệnh nhân như đã mô tả dưới đây, sự kiểm soát glucoza huyết có thể thường không được cải thiện đáng kể bằng cách dùng thuốc trên liều dùng cao nhất nhất định. Ngoài ra, phương pháp điều trị lâu dài sử dụng liều dùng cao nhất có thể không được mong muốn do tác dụng phụ có thể xảy ra. Do đó, sự kiểm soát glucoza huyết thỏa đáng không thể đạt được ở tất cả các bệnh nhân qua liệu pháp đơn sử dụng hoặc là chất ức chế SGLT2 hoặc là chất ức chế DPP IV đơn độc hoặc thuốc chống tiểu đường khác, như metformin. Ở những bệnh nhân này, sự tiến triển của tiểu đường có thể tiếp tục và những biến chứng liên quan đến tiểu đường có thể xảy ra, như biến chứng đại mạch. Dược phẩm và dược phẩm dạng liều cũng như các phương pháp theo sáng chế cho phép giảm giá trị HbA1c tới khoảng đích mong muốn, ví dụ $< 7\%$ và ưu tiên $< 6,5\%$, đối với số lượng bệnh nhân lớn hơn và trong khoảng thời gian điều trị liệu pháp lâu hơn so với liệu pháp đơn chống tiểu đường.

Dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế cho phép liệu pháp khá tốt đối với bệnh nhân và cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân.

Liệu pháp đơn sử dụng chất ức chế DPP IV không độc lập với dung tích bài tiết insulin hoặc tính nhạy insulin của bệnh nhân. Mặt khác, điều trị với chất ức chế SGLT2 không phụ thuộc vào dung tích bài tiết insulin hoặc tính nhạy insulin của bệnh nhân. Do đó, bất kỳ bệnh nhân nào độc lập với mức insulin phổ biến hoặc kháng insulin và/hoặc tăng insulin huyết có thể có lợi từ liệu pháp sử dụng dược phẩm và tổ hợp dược phẩm dạng liều theo sáng chế. Không phụ thuộc vào mức insulin phổ biến hoặc kháng insulin và/hoặc tăng insulin huyết của họ, các bệnh nhân này vẫn có thể

được điều trị với dược phẩm và dược phẩm dạng liều nhờ sự cung cấp kết hợp hoặc luân phiên chất ức chế SGLT2.

Linagliptin theo sáng chế có thể – thông qua sự tăng ở mức GLP-1 hoạt tính - làm giảm sự bài tiết glucagon ở bệnh nhân. Do đó, điều này sẽ làm hạn chế sự sản xuất glucoza Insulin gốc là để loại bỏ sự sản xuất glucoza trong gan. Ngoài ra, mức GLP-1 hoạt tính tăng cao được tạo ra bởi linagliptin sẽ có tác dụng có lợi đối với sự tái tạo và tân tạo tế bào beta. Tất cả các đặc tính này làm cho dược phẩm và dược phẩm dạng liều hoàn toàn hữu ích và thích hợp trong trị liệu.

Khi sáng chế đề cập đến bệnh nhân cần điều trị hoặc ngăn ngừa, tức là chủ yếu đề cập đến sự điều trị và ngăn ngừa ở người, nhưng dược phẩm cũng có thể được sử dụng theo đó trong thuốc thú y ở động vật có vú. Trong phạm vi của sáng chế, bệnh nhân trưởng thành ưu tiên là người 18 tuổi hoặc lớn hơn. Cũng trong phạm vi của sáng chế, bệnh nhân là người thiếu niên, tức là người trong độ tuổi từ 10 đến 17 tuổi, ưu tiên tuổi từ 13 đến 17. Thừa nhận rằng ở quần thể thiếu niên, sự cung cấp dược phẩm theo sáng chế có thể thấy sự giảm HbA1c rất tốt và sự giảm glucoza huyết thanh lúc đói rất tốt. Ngoài ra, thừa nhận rằng ở quần thể thiếu niên, cụ thể ở những bệnh nhân thừa cân và/hoặc béo phì, có thể quan sát thấy sự sụt cân rõ rệt.

Như được mô tả ở trên bằng sự cung cấp dược phẩm và dược phẩm dạng liều và cụ thể nhờ hoạt tính ức chế SGLT2 cao của dẫn xuất benzen được thế glucopyranosyl trong đó, glucoza huyết thừa được bài tiết qua nước tiểu của bệnh nhân, để không tăng cân và thậm chí làm giảm cân. Do đó, sự điều trị hoặc phòng ngừa theo sáng chế thích hợp ở những bệnh nhân cần điều trị hoặc phòng ngừa, những người bị chuẩn đoán là mắc một hoặc nhiều tình trạng được chọn từ nhóm gồm thừa cân và béo phì, cụ thể béo phì nhóm I, béo phì nhóm II, béo phì nhóm III, béo phì phủ tạng và béo phì bụng. Ngoài ra, sự điều trị hoặc phòng ngừa theo sáng chế thích hợp ở những bệnh nhân mà chống chỉ định với sự tăng cân.

Dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế thể hiện hiệu quả rất tốt về sự kiểm soát glucoza huyết, cụ thể về giảm glucoza huyết thanh lúc đói, glucoza huyết thanh sau ăn và/hoặc hemoglobin glycosyl hóa (HbA1c). Bằng cách đưa dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều vào sáng chế có thể làm giảm HbA1c bằng hoặc lớn hơn ưu tiên 1%, ưu tiên hơn bằng hoặc lớn hơn 2%, ưu tiên hơn nữa bằng hoặc lớn hơn 3% và sự giảm đặc biệt nằm trong khoảng từ 1% đến 3%.

Ngoài ra, dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể áp dụng ở những bệnh nhân thể hiện một, hai hoặc nhiều tình trạng sau đây:

- (a) glucoza huyết lúc đói hoặc nồng độ glucoza huyết thanh lớn hơn 100mg/dL, cụ thể lớn hơn 125mg/dL;
- (b) glucoza huyết thanh sau bữa ăn bằng hoặc lớn hơn 140mg/dL;
- (c) giá trị HbA1c bằng hoặc lớn hơn 6,5%, cụ thể bằng hoặc lớn hơn 7%, đặc biệt bằng hoặc lớn hơn 7,5%, thậm chí ưu tiên hơn bằng hoặc lớn hơn 8%.

Ngoài ra, sáng chế bộc lộ dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều để cải thiện sự kiểm soát glucoza huyết ở các bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2 hoặc thể hiện những dấu hiệu đầu tiên của tiền tiểu đường. Do đó, sáng chế cũng bao gồm ngăn ngừa tiểu đường. Do đó, nếu dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế được sử dụng để cải thiện sự kiểm soát glucoza huyết ngay khi một trong những dấu hiệu của tiền tiểu đường đã nêu ở trên xuất hiện, sự bắt đầu biểu hiện tiểu đường typ 2 có thể được trì hoãn hoặc ngăn ngừa.

Ngoài ra, dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế đặc biệt thích hợp trong điều trị bệnh nhân với sự phụ thuộc insulin, tức là ở những bệnh nhân đang được điều trị hoặc sẽ được điều trị hoặc cần điều trị bằng insulin hoặc dẫn xuất của insulin hoặc chất thay thế insulin hoặc công thức gồm insulin hoặc dẫn xuất hoặc chất thay thế chúng. Những bệnh nhân này bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2 và những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 1.

Do đó, theo một phương án ưu tiên của sáng chế, dược phẩm và dược phẩm dạng liều như được nêu ở trên đây và dưới đây có thể được sử dụng trong phương pháp cải thiện sự kiểm soát đường huyết và/hoặc làm giảm glucoza trong huyết thanh lúc đói, glucoza trong huyết thanh sau ăn và/hoặc hemoglobin glycosyl hóa HbA1c ở bệnh nhân cần điều trị, những người bị chuẩn đoán có sự dung nạp glucoza suy giảm (IGT), glucoza huyết lúc đói suy giảm (IFG) cùng với kháng insulin, với hội chứng chuyển hóa và/hoặc với tiểu đường typ 2 hoặc typ 1 khác biệt ở chỗ dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều như được xác định ở trên và ở dưới đây được cung cấp cho bệnh nhân.

Theo phương án ưu tiên khác của sáng chế, phương pháp nêu trên dùng để cải thiện sự kiểm soát glucoza huyết ở bệnh nhân, cụ thể ở bệnh nhân trưởng thành, với tiểu đường typ 2 như là yếu tố thêm vào chế độ ăn kiêng và luyện tập.

Có thể thấy rằng bằng việc sử dụng dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế, sự cải thiện về kiểm soát glucoza huyết có thể đạt được ngay cả trong những bệnh nhân có sự kiểm soát glucoza huyết không đủ, đặc biệt là bất chấp liệu pháp với thuốc chống tiểu đường, ví dụ bất chấp liều dùng đề xuất tối đa hoặc cho phép của liệu pháp đơn đường miệng với metformin, chất ức chế SGLT2 hoặc chất ức chế DPPIV. Liều dùng đề xuất tối đa của metformin ví dụ là 2000mg trên ngày hoặc 850mg ngày 3 lần hoặc bất kỳ đương lượng nào của nó. Liều dùng đề xuất tối đa của chất ức chế SGLT2 theo sáng chế, cụ thể của hợp chất (i.3), ví dụ là 100mg, ưu tiên 50mg hoặc thậm chí 25mg ngày một lần hoặc bất kỳ đương lượng nào của nó. Liều dùng đề xuất tối đa của linagliptin ví dụ là 10mg, ưu tiên 5mg ngày 1 lần hoặc bất kỳ đương lượng nào của nó.

Do đó, dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể áp dụng ở những bệnh nhân thể hiện một, hai hoặc nhiều tình trạng sau đây:

- (a) thiếu hụt kiểm soát glucoza huyết chỉ với chế độ ăn kiêng và luyện tập;
- (b) thiếu hụt kiểm soát glucoza huyết không đủ bất kể liệu pháp đơn đường miệng với metformin, cụ thể là bất kể liệu pháp đơn đường miệng ở liều dùng đề xuất tối đa hoặc cho phép của metformin;
- (c) thiếu hụt kiểm soát glucoza huyết bất kể liệu pháp đơn đường miệng với chất chống tiểu đường khác, cụ thể là bất kể liệu pháp đơn đường miệng ở liều dùng đề xuất tối đa hoặc cho phép của chất chống tiểu đường khác;
- (d) thiếu hụt kiểm soát glucoza huyết bất kể liệu pháp đơn đường miệng với chất ức chế SGLT2, cụ thể là bất kể liệu pháp đơn đường miệng ở liều dùng đề xuất tối đa hoặc cho phép của chất ức chế SGLT2;
- (e) thiếu hụt kiểm soát glucoza huyết bất kể liệu pháp đơn đường miệng với chất ức chế DPPIV, cụ thể là bất kể liệu pháp đơn đường miệng ở liều dùng đề xuất tối đa hoặc cho phép của chất ức chế DPPIV.

Việc làm giảm mức glucoza huyết bằng cách đưa vào dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl theo sáng chế là độc lập với insulin. Do đó, dược phẩm theo sáng chế đặc biệt thích hợp trong điều trị bệnh nhân được chuẩn đoán có một hoặc nhiều tình trạng sau đây:

- kháng insulin,
- tăng insulin huyết,

- tiền tiểu đường,
- tiểu đường typ 2, đặc biệt tiểu đường typ 2 giai đoạn cuối,
- tiểu đường typ 1.

Ngoài ra, dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế đặc biệt thích hợp trong điều trị bệnh nhân được chuẩn đoán có một hoặc nhiều tình trạng sau đây:

- (a) béo phì (bao gồm béo phì nhóm I, II và/hoặc béo phì nhóm III), béo phì nội tạng và/hoặc béo phì bụng,
- (b) mức triglycerit trong máu $\geq 150\text{mg/dL}$,
- (c) mức HDL-cholesterol trong máu $< 40\text{mg/dL}$ ở bệnh nhân là nữ giới và $< 50\text{mg/dL}$ ở bệnh nhân là nam giới,
- (d) huyết áp tâm thu $\geq 130\text{mm Hg}$ và huyết áp trương thu $\geq 85\text{mm Hg}$,
- (e) mức glucoza huyết lúc đói $\geq 100\text{mg/dL}$.

Giả định rằng bệnh nhân bị chuẩn đoán dung nạp glucoza suy giảm (IGT), glucoza huyết lúc đói suy giảm (IFG), với sự kháng insulin và/hoặc với hội chứng chuyển hóa có nguy cơ tăng sự phát triển bệnh tim mạch như ví dụ nhồi máu cơ tim, bệnh tim động mạch vành, suy tim, biến cố huyết khối nghẽn mạch. Sự kiểm soát glucoza huyết theo sáng chế có thể dẫn đến giảm nguy cơ tim mạch.

Dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế thể hiện tiêu sử an toàn tốt. Do đó, việc điều trị hoặc phòng ngừa được đề cập trong sáng chế có thể có lợi ở những bệnh nhân mà liệu pháp đơn với thuốc chống tiểu đường khác như ví dụ metformin, bị chống chỉ định và/hoặc người không dung nạp các thuốc này ở liều dùng trị liệu. Cụ thể, điều trị hoặc phòng ngừa được đề cập trong sáng chế có thể có lợi ở những bệnh nhân thể hiện hoặc có nguy cơ tăng đối với một hoặc nhiều rối loạn sau đây: suy thận hoặc bệnh thận, bệnh tim mạch, suy tim, bệnh ga, bệnh phổi, tình trạng dị hóa và/hoặc nguy cơ nhiễm độc chất axit lactic, hoặc các bệnh nhân nữ đang mang thai hoặc trong thời kỳ cho con bú.

Ngoài ra, có thể thấy rằng sự cung cấp dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế dẫn đến không có nguy cơ hoặc nguy cơ thấp về giảm glucoza huyết. Do đó, việc điều trị hoặc phòng ngừa được đề cập trong sáng chế cũng có thể có lợi ở những bệnh nhân thể hiện hoặc có nguy cơ tăng chứng giảm glucoza huyết.

Dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế đặc biệt thích hợp trong điều trị hoặc phòng ngừa lâu dài các bệnh và/hoặc tình trạng như đã mô tả ở trên và ở

dưới đây, cụ thể trong kiểm soát glucoza huyết lâu dài ở bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2.

Thuật ngữ "lâu dài" như được sử dụng ở trên và ở dưới thể hiện sự điều trị hoặc đưa vào bệnh nhân trong khoảng thời gian lâu hơn 12 tuần, ưu tiên lâu hơn 25 tuần, ưu tiên hơn nữa lâu hơn 1 năm.

Do đó, phương án đặc biệt ưu tiên của sáng chế đề xuất được phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp cho liệu pháp, ưu tiên liệu pháp đường miệng, để cải thiện, đặc biệt cải thiện lâu dài sự kiểm soát glucoza huyết ở bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2, đặc biệt ở bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2 giai đoạn cuối, cụ thể ở những bệnh nhân được chuẩn đoán thừa cân, béo phì (bao gồm béo phì nhóm I, nhóm II và/hoặc nhóm III), béo phì nội tạng và/hoặc béo phì bụng.

Trong tất cả các phương pháp được mô tả ở trên và ở dưới đây, cụ thể phương pháp để điều trị, ngăn ngừa, v.v. được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế được cấp cho bệnh nhân ưu tiên ngày một lần.

Bất kỳ chế phẩm và được phẩm dạng liều ở trên trong phạm vi của sáng chế có thể được thử nghiệm bởi các mô hình động vật đã biết trong lĩnh vực cũng như trong các nghiên cứu lâm sàng. Dưới đây, thử nghiệm trong cơ thể sống được mô tả thích hợp để đánh giá các đặc tính thích hợp về dược động học của được phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế.

Được phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được thử nghiệm ở các động vật bị tăng insulin huyết hoặc tiểu đường di truyền như chuột db/db, chuột ob/ob, chuột béo Zucker (fa/fa) hoặc chuột béo tiểu đường Zucker (ZDF). Ngoài ra, chúng có thể được thử nghiệm ở những động vật mắc bệnh tiểu đường do thử nghiệm gây ra như chuột HanWistar hoặc chuột Sprague Dawley với streptozotocin.

Tác dụng đối với sự kiểm soát glucoza huyết của được phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được thử nghiệm trong thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng ở các mô hình động vật đã mô tả ở trên. Quy trình đo lường glucoza huyết theo thời gian được thực hiện sau khi cho sử dụng glucoza qua đường miệng ở các động vật nhịn đói qua đêm. Chế phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế cải thiện đáng kể sự sai lệch mức glucoza so với mỗi liệu pháp đơn như được đo bằng sự giảm nồng độ glucoza cao nhất hoặc giảm AUC glucoza. Ngoài ra, sau nhiều lần sử

dùng liều thành phần được tính đơn độc và được phẩm hoặc được phẩm dạng liều ở mô hình động vật đã mô tả ở trên, tác dụng đối với sự kiểm soát glucoza huyết có thể được xác định bằng cách đo giá trị HbA1c trong máu. Chế phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế làm giảm đáng kể HbA1c so với mỗi liệu pháp đơn.

Tính độc lập insulin cải thiện của việc điều trị theo sáng chế có thể được thấy sau khi dùng liều đơn trong các thử nghiệm dung nạp glucoza ở các mô hình động vật đã mô tả ở trên. Quy trình đo insulin huyết thanh theo thời gian được thực hiện sau khi thử glucoza ở động vật nhin đói qua đêm. Chế phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế sẽ thể hiện nồng độ insulin cao nhất thấp hơn hoặc AUC insulin ở mức sai lệch glucoza trong máu thấp hơn so với một mình linagliptin.

Sự tăng ở mức GLP-1 hoạt tính bằng sự điều trị theo sáng chế sau liều lượng đơn hoặc đa có thể được xác định bằng cách đo các mức này trong huyết thanh của mô hình động vật được mô tả ở trên trong hoặc là tình trạng lúc đói hoặc sau ăn. Tương tự, sự giảm mức glucagon trong huyết thanh có thể được đo dưới cùng điều kiện. Chế phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế sẽ thể hiện nồng độ GLP-1 hoạt tính cao hơn và nồng độ glucagon thấp hơn một mình dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl.

Tác dụng vượt trội của chế phẩm và được phẩm dạng liều theo sáng chế đối với sự tái tạo và tân tạo tế bào beta có thể được xác định sau khi liều lượng đa trong mô hình động vật đã mô tả ở trên bằng cách đo sự tăng hàm lượng insulin tuyến tụy, hoặc bằng cách đo khối lượng tế bào beta tăng bằng phép phân tích morphometric sau khi nhuộm mô hóa học miễn dịch cho các phần tuyến tụy, hoặc bằng cách đo sự bài tiết insulin được kích thích bởi sự tăng glucoza trong các tiểu đảo tuyến tụy phân lập.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ được lý

Các ví dụ sau đây thể hiện tác dụng có lợi đối với sự kiểm soát glucoza huyết của tổ hợp theo sáng chế.

Ví dụ I:

Theo ví dụ thứ nhất, thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng được thực hiện ở chuột béo tiểu đường (ZDF) giống cái 9 tuần tuổi bị bỏ đói qua đêm (ZDF/Crl-Lep^{ra}). Thu mẫu máu trước khi dùng liều lượng bằng cách làm chảy máu ở đuôi. Glucoza huyết được đo bằng đường kế, và động vật được chọn ngẫu nhiên để đo

glucoza huyết ($n = 5/\text{nhóm}$). Tiếp đến, các nhóm nhận liều dùng đơn đường miệng của một mình tá dược (hydroxyetylxenluloza chứa nước 0,5% chứa HCl 3mM và 0,015% Polysorbat 80) hoặc tá dược chứa hoặc là chất ức chế SGLT2 hoặc chất ức chế DPPIV hoặc tổ hợp chứa chất ức chế SGLT2 cộng với chất ức chế DPP IV. Động vật nhận tải trọng glucoza đường miệng (2g/kg) 30 phút sau khi đưa hợp chất vào. Glucoza huyết được đo trong máu ở đuôi 30 phút, 60 phút, 90 phút, 120 phút và 180 phút sau khi thử glucoza. Sự sai lệch mức glucoza được định lượng bằng cách tính AUC glucoza phản ứng. Dữ liệu được thể hiện là $\pm$ SEM trung bình. Thử nghiệm Student t không theo cặp hai bên được sử dụng để so sánh thống kê của nhóm đối chứng và các nhóm hoạt tính.

Kết quả được thể hiện trong Fig.3. "Cpd. A" là linagliptin ở liều dùng 1mg/kg. Cpd. B là hợp chất (I.3), tức là 1-clo-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen, ở liều lượng 3mg/kg. Tổ hợp A + B là tổ hợp của linagliptin và hợp chất (I.3) ở cùng liều lượng. Giá trị P so với đối chứng được thể hiện bởi các biểu tượng ở trên các thanh. Giá trị P của tổ hợp so với các liệu pháp đơn được thể hiện ở dưới con số (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$). Linagliptin làm giảm sự sai lệch mức glucoza 56%, hợp chất (I.3) làm giảm sự sai lệch 51%. Tổ hợp làm giảm sự sai lệch mức glucoza trong thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng đi 84%, và sự giảm này ở AUC glucoza đóng vai trò quan trọng đáng kể so với mỗi liệu pháp đơn.

Ví dụ II:

Theo ví dụ thứ hai, thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng được thực hiện ở chuột Sprague Dawley giống đực bị bỏ đói qua đêm (Crl:CD(SD) với cân nặng khoảng 200g. Thu mẫu huyết trước khi dùng liều lượng bằng cách làm chảy máu ở đuôi. Glucoza huyết được đo bằng đường kẻ, và động vật được chọn ngẫu nhiên để đo glucoza huyết ($n=5/\text{nhóm}$). Tiếp đến, các nhóm nhận liều dùng đơn đường miệng của một mình tá dược (hydroxyetylxenluloza chứa nước 0,5% chứa Polysorbat 80 0,015%) hoặc tá dược chứa hoặc là chất ức chế SGLT2 hoặc chất ức chế DPPIV hoặc là chất chống tiểu đường hoặc là tổ hợp chứa chất ức chế SGLT2 cộng với chất ức chế DPP IV cộng với chất chống tiểu đường thứ ba. Hoặc các nhóm nhận liều dùng đơn đường miệng của một mình tá dược hoặc tá dược chứa hoặc là chất ức chế SGLT2 hoặc chất ức chế DPPIV cộng với chất chống tiểu đường hoặc là chất chống tiểu đường thứ ba hoặc là tổ hợp của chất ức chế SGLT2 cộng với chất ức chế DPP IV cộng với chất

chống tiêu đường thứ ba. Động vật nhận tải trọng glucoza đường miệng (2g/kg) 30 phút sau khi đưa hợp chất vào. Glucoza huyết được đo trong máu ở đuôi 30 phút, 60 phút, 90 phút và 120 phút sau khi thử glucoza. Sự sai lệch mức glucoza được định lượng bằng cách tính AUC glucoza phản ứng. Dữ liệu được thể hiện là $\pm$ S.E.M trung bình. So sánh thống kê được thực hiện bởi thử nghiệm Student's t.

Ví dụ III: Điều trị tiền tiêu đường

Hiệu quả của dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế trong điều trị tiền tiêu đường được đặc trưng bởi dung nạp glucoza lúc đói bệnh lý và/hoặc dung nạp glucoza suy giảm có thể được thử nghiệm sử dụng các nghiên cứu lâm sàng. Trong các nghiên cứu qua khoảng thời gian ngắn hơn (ví dụ 2-4 tuần), sự thành công của phương pháp điều trị được kiểm tra bằng cách xác định giá trị glucoza lúc đói và/hoặc giá trị glucoza sau bữa ăn hoặc sau thử nghiệm tải (thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng hoặc thử nghiệm dung nạp thức ăn sau một bữa ăn xác định) sau khi kết thúc giai đoạn trị liệu cho cuộc nghiên cứu, và so sánh chúng với các giá trị trước khi bắt đầu cuộc nghiên cứu và/hoặc với giá trị của nhóm giả dược. Ngoài ra, giá trị fructosamin có thể được xác định trước và sau liệu pháp và được so sánh với giá trị ban đầu và/hoặc giá trị giả dược. Sự sụt giảm đáng kể ở các mức glucoza lúc đói hoặc sau bữa ăn thể hiện tính hiệu quả của phương pháp điều trị. Trong các cuộc nghiên cứu trong khoảng thời gian dài hơn (12 tuần hoặc hơn), sự thành công của phương pháp điều trị được thử nghiệm bằng cách xác định giá trị HbA1c, bằng cách so sánh với giá trị ban đầu và/hoặc với giá trị của nhóm giả dược. Sự thay đổi đáng kể trong giá trị HbA1c được so sánh với giá trị ban đầu và/hoặc giá trị giả dược thể hiện tính hiệu quả của chế phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế để điều trị tiền tiêu đường.

Ví dụ IV: Ngăn ngừa tiêu đường typ 2 biểu hiện

Điều trị bệnh nhân với sự dung nạp glucoza lúc đói bệnh lý và/hoặc dung nạp glucoza suy giảm (tiền tiêu đường) cũng theo đuổi mục đích ngăn ngừa sự chuyển sang tiêu đường biểu hiện typ 2. Hiệu quả của phương pháp điều trị có thể được tìm hiểu trong cuộc nghiên cứu lâm sàng so sánh trong đó bệnh nhân tiền tiêu đường được so sánh trong khoảng thời gian dài (ví dụ, 1-5 năm) với hoặc là dược phẩm theo sáng chế hoặc là với giả dược hoặc là với liệu pháp không thuốc hoặc là các thuốc khác. Trong suốt và cuối liệu pháp, bằng cách xác định glucoza lúc đói và/hoặc thử nghiệm tải (ví dụ oGTT), sự kiểm tra được thực hiện để xác định xem nhiều bệnh nhân thể

hiện tiểu đường typ 2 biểu hiện như thế nào, ví dụ mức glucoza lúc đói lớn hơn 125mg/dl và/hoặc giá trị 2 giờ theo oGTT lớn hơn 199mg/dl. Sự giảm đáng kể ở số lượng bệnh nhân thể hiện tiểu đường typ 2 biểu hiện khi được điều trị với được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế khi so sánh với một trong số những dạng điều trị khác, thể hiện tính hiệu quả trong ngăn ngừa sự chuyển từ tiền tiểu đường sang tiểu đường biểu hiện.

Ví dụ V: Điều trị tiểu đường typ 2

Điều trị bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 2 bằng được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế, ngoài việc tạo ra sự cải thiện ngay lập tức tình trạng chuyển hóa glucoza, còn có tác dụng ngăn ngừa sự hư hại trong tình trạng chuyển hóa về lâu dài. Điều này có thể quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị trong khoảng thời gian dài hơn, ví dụ 3 tháng đến 1 năm hoặc thậm chí 1 đến 6 năm bằng được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế và được so sánh với các bệnh nhân đã được điều trị bằng giả được hoặc các thuốc chống tiểu đường khác. Có bằng chứng cho thấy sự thành công trị liệu so sánh với các bệnh nhân được điều trị bằng giả được hoặc các thuốc chống tiểu đường khác nếu không thấy hoặc chỉ có sự tăng nhẹ ở giá trị glucoza lúc đói và/hoặc HbA1c. Bằng chứng khác về sự thành công trị liệu thu được nếu tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế giảm đáng kể so với bệnh nhân đã được điều trị với các thuốc khác, trải qua sự hủy hoại trong vị trí chuyển hóa glucoza (ví dụ, sự tăng ở giá trị HbA1c lên tới lớn hơn 6,5% hoặc lớn hơn 7%) tới điểm mà trong đó được chỉ định điều trị bằng thuốc chống tiểu đường đường miệng bổ sung hoặc bằng insulin hoặc bằng chất tương tự insulin.

Ví dụ VI: Điều trị kháng insulin

Trong các cuộc nghiên cứu lâm sàng đối với các khoảng thời gian khác nhau (ví dụ 2 tuần đến 12 tháng), sự thành công của phương pháp điều trị được kiểm tra bằng cách sử dụng phép thử kim giữ đẳng đường huyết cường insulin. Sự gia tăng đáng kể ở tốc độ pha glucoza ở cuối cuộc nghiên cứu, so với giá trị ban đầu hoặc so với nhóm giả được, hoặc nhóm được cho một liệu pháp khác, chứng minh tính hiệu quả của được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế trong điều trị sự kháng insulin.

Ví dụ VII: Điều trị tăng glucoza huyết

Trong các cuộc nghiên cứu lâm sàng đối với các khoảng thời gian khác nhau (ví dụ 1 ngày đến 24 tháng), sự thành công của phương pháp điều trị cho bệnh nhân mắc chứng tăng glucoza huyết được kiểm tra bằng cách xác định glucoza lúc đói hoặc glucoza lúc không đói (ví dụ, sau bữa ăn hoặc thử nghiệm tải với oGTT hoặc bữa ăn xác định). Sự giảm đáng kể ở những giá trị glucoza này trong suốt hoặc ở cuối cuộc nghiên cứu, so với giá trị ban đầu hoặc so với nhóm giả dược, hoặc nhóm được cho một liệu pháp khác, chứng minh tính hiệu quả của được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế trong điều trị sự tăng glucoza huyết.

Ví dụ VII: Ngăn ngừa biến chứng vi hoặc đại mạch

Sự điều trị cho bệnh nhân tiểu đường typ 2 hoặc tiền tiểu đường bằng được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế có tác dụng ngăn ngừa hoặc giảm hoặc giảm nguy cơ phát triển các biến chứng vi mạch (ví dụ như bệnh thận tiểu đường, loét do tiểu đường) hoặc các biến chứng đại mạch (ví dụ, nhồi máu cơ tim, hội chứng động mạch vành cấp, chứng đau thắt ngực không ổn định, chứng đau thắt ngực ổn định, đột quỵ, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh cơ tim, suy tim, rối loạn nhịp tim, tái phát hẹp mạch máu). Bệnh nhân tiểu đường typ 2 hoặc tiền tiểu đường được điều trị lâu dài, ví dụ trong khoảng thời gian từ 1-6 năm bằng được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế hoặc tổ hợp của các thành phần hoạt tính theo sáng chế và được so sánh với các bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc chống tiểu đường khác hoặc bằng giả dược. Có thể thấy bằng chứng của sự thành công trị liệu được so sánh với các bệnh nhân đã được điều trị với các thuốc chống tiểu đường khác hoặc với giả dược ở số lượng biến chứng đơn hoặc đa nhỏ hơn. Trong trường hợp biến cố đại mạch, bệnh chân do tiểu đường và/hoặc loét do tiểu đường, các con số được đếm bằng tiền sử bệnh và các phương pháp thử nghiệm khác nhau. Trong trường hợp bệnh võng mạc do tiểu đường, sự thành công của sự điều trị được xác định bằng sự chiếu sáng được kiểm soát bằng máy tính và đánh giá nền với mắt hoặc các phương pháp về mắt khác. Trong trường hợp bệnh thần kinh do tiểu đường, ngoài kiểm tra tiền sử bệnh và kiểm tra lâm sàng, tốc độ dẫn thần kinh có thể được đo bằng cách sử dụng âm thoa định chuẩn, ví dụ. Đối với bệnh thận do tiểu đường, các thông số sau đây có thể được tìm hiểu trước khi bắt đầu, trong suốt và cuối cuộc thử nghiệm: sự bài tiết albumin, thanh thải creatinin, giá trị creatinin huyết thanh, thời gian để giá trị creatinin huyết thanh gấp đôi lên, thời gian cần cho đến khi sự thẩm tách trở nên cần thiết.

Ví dụ IX: Điều trị kháng hội chứng chuyển hóa

Hiệu quả của dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được thử nghiệm trong các cuộc nghiên cứu lâm sàng với các khoảng thời gian khác nhau (ví dụ 12 tuần đến 6 năm), bằng cách xác định glucoza lúc đói hoặc glucoza lúc không đói (ví dụ, sau bữa ăn hoặc thử nghiệm tải với oGTT hoặc bữa ăn xác định) hoặc giá trị HbA1c. Sự giảm đáng kể ở những giá trị glucoza hoặc giá trị HbA1c này trong suốt hoặc ở cuối cuộc nghiên cứu, so với giá trị ban đầu hoặc so với nhóm giả dược, hoặc nhóm được cho một liệu pháp khác, chứng minh tính hiệu quả của dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế trong điều trị Hội chứng chuyển hóa. Ví dụ về điều này là sự giảm huyết áp tâm thu và/hoặc trương thu, giảm triglycerit trong huyết thanh, giảm tổng hoặc LDL cholesterol, tăng HDL cholesterol hoặc giảm cân, hoặc là được so sánh với giá trị bắt đầu tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu hoặc là so sánh với nhóm các bệnh nhân được điều trị bằng giả dược hoặc liệu pháp khác.

Ví dụ về dược phẩm và dược phẩm dạng liều

Dưới đây, thuật ngữ "API1" xác định dẫn xuất benzen được thể glucopyranosyl có công thức (I), cụ thể hợp chất (I.3), ưu tiên ở dạng tinh thể của nó (I3.X), và thuật ngữ (API2) xác định linagliptin.

Thành phần dược tính, tức là linagliptin và hợp chất (I.3), ưu tiên ở dạng tinh thể (I3.X), được nghiền trong máy nghiền thích hợp như máy nghiền quay hoặc máy nghiền phun để thu được phân bố cỡ hạt mong muốn trước khi sản xuất dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều.

Ví dụ về giá trị phân bố cỡ hạt thông thường X90, X50 và X10 đối với các thành phần dược tính ưu tiên theo sáng chế được thể hiện trong bảng dưới đây.

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

Ví dụ 1: Kết hạt một lần, viên nén một lớp

Copovidon được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh (khoảng 20°C) để tạo ra chất lỏng kết hạt. API 2 và API 1, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ

và tinh bột được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hợp và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

Magie stearat được chuyển qua rây để khử đóng cục và được thêm vào hạt. Tiếp đến, hỗn hợp cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn lẫn cuối trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 3 phút và được nén thành lõi viên nén tròn 8mm với lực nén 15kN.

Hydroxypropyl metylxenluloza, polyetylen glycol, talc, titani dioxit và sắt oxit được tạo huyền phù trong nước tinh khiết trong máy trộn thích hợp ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra huyền phù phủ. Lõi viên nén được phủ bằng huyền phù phủ để đạt trọng lượng khoảng từ 3% để tạo ra viên nén bao màng. Có thể thu được các biến thể công thức sau đây:

Thành phần	mg/viên	mg/viên
API 1	10,0	25,0
API 2	5,0	5,0
Manitol	120,9	105,9
tinh bột gelatin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
Copovidon	5,4	5,4
magie stearat	2,7	2,7
Phủ màng	5,0	5,0
Tổng	185,0	185,0

Các viên nén tạo thành có độ cứng khoảng 85N, độ giòn 0,5%. Sự đồng nhất hàm lượng thỏa mãn yêu cầu theo USP. Thời gian phân rã khoảng 7 phút và sự hòa tan của API 1 và API 2 > 85% sau 15 phút, ví dụ 97% API 1 và 101% API 2.

Ví dụ 2: Kết hạt một lần, viên nén một lớp

Copovidon được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra chất lỏng kết hạt. API 1m API 2, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và tinh bột được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hợp và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt

được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lồng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

Magie stearat được chuyển qua rây để khử đóng cục và được thêm vào hạt. Tiếp đến, hỗn hợp cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn lẫn cuối trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 3 phút và được nén thành lõi viên nén tròn 3mm với lực nén 17 kN.

Hydroxypropyl metylxenluloza, polyetylen glycol, talc, titani dioxit và sắt oxit được tạo huyền phù trong nước tinh khiết trong máy trộn thích hợp ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra huyền phù phủ. Lõi viên nén được phủ bằng huyền phù phủ để đạt trọng lượng khoảng từ 3% để tạo ra viên nén bao màng. Có thể thu được các biến thể công thức sau đây:

Thành phần	mg/viên	mg/viên
API 1	10,0	25,0
API 2	5,0	5,0
Manitol	120,0	105,0
tinh bột gelatin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
Copovidon	5,4	5,4
magie stearat	3,6	3,6
Phủ màng	5,0	5,0
Tổng	185,0	185,0

Độ cứng, tính dễ vỡ, sự đồng nhất hàm lượng, thời gian phân rã và đặc tính hòa tan của viên nén được xác định như đã mô tả ở trên.

Ví dụ 3: Kết hạt một lần, viên nén một lớp

Copovidon được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra chất lỏng kết hạt. API 1, API 2, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và tinh bột được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hợp và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lồng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được

sàng qua rây với kích thước lưới 1mm. Crospovidon được thêm vào hạt đã làm khô và được trộn trong khoảng thời gian 5 phút để tạo ra hỗn hợp chính. Magie stearat được chuyển qua rây để khử đóng cục và được thêm vào hỗn hợp chính. Tiếp đến, hỗn hợp cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn lần cuối trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 3 phút và được nén thành lõi viên nén tròn 8mm với lực nén 16 kN.

Hydroxypropyl metylxenluloza, polyetylen glycol, talc, titani dioxit và sắt oxit được tạo huyền phù trong nước tinh khiết trong máy trộn thích hợp ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra huyền phù phủ. Lõi viên nén được phủ bằng huyền phù phủ để đạt trọng lượng khoảng từ 3% để tạo ra viên nén bao màng. Có thể thu được các biến thể công thức sau đây:

Thành phần	mg/viên	mg/viên
API 1	10,0	25,0
API 2	5,0	5,0
Manitol	120,0	105,0
tinh bột gelantin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
Crospovidon	2,0	2,0
Copovidon	5,4	5,4
Magie stearat	3,6	3,6
Phủ màng	5,0	5,0
Tổng	187,0	187,0

Độ cứng, tính dễ vỡ, sự đồng nhất hàm lượng, thời gian phân rã và đặc tính hòa tan của viên nén được xác định như đã mô tả ở trên.

Ví dụ 4: Kết hạt hai lần, viên nén một lớp

Hai lần kết hạt tách biệt nhau chỉ chứa một thành phần được tính, mỗi chúng được bào chế. Đối với hai lần kết hạt, copovidon được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra chất lỏng kết hạt.

API 2, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và tinh bột được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hạt và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị

tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

API 1, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, tinh bột và tùy ý các chất màu như sắt oxit được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hợp và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

Hai lần tạo hạt được kết hợp, crospovidon được thêm vào và tất cả các thành phần được trộn trong khoảng thời gian 5 phút trong máy trộn thích hợp để tạo ra hỗn hợp chính. Magie stearat được chuyển qua rây để khử đóng cục và được thêm vào hỗn hợp chính. Tiếp đến, hỗn hợp cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn lần cuối trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 3 phút và được nén thành lõi viên nén hình oval 15x6mm với lực nén 17 kN. Có thể thu được các biến thể công thức sau đây:

Thành phần	mg/viên	mg/viên
kết hạt lần thứ nhất		
API 1	10,0	25,0
Manitol	116,0	101,0
tinh bột gelatin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
oxit sắt đỏ	2,7	2,7
Copovidon	5,4	5,4
kết hạt lần thứ hai		
API 2	5,0	5,0
Manitol	130,9	130,9
tinh bột gelatin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
Copovidon	5,4	5,4
Hỗn hợp cuối cùng		
Magie stearat	7,2	7,2
Crospovidon	5,4	5,4
Tổng	360,0	360,0

Các viên nén tạo thành có độ cứng khoảng 105 N. Sự đồng nhất hàm lượng thỏa mãn yêu cầu theo USP. Độ giòn dưới 0,5%. Thời gian phân rã khoảng 5 phút và sự hòa tan của API 1 > 85% sau 15 phút.

Ví dụ 5: Hai lần kết hạt, viên nén một lớp

Hai lần kết hạt tách biệt nhau chỉ chứa một thành phần được tính, mỗi chúng được bào chế.

Copovidon được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra chất lỏng kết hạt. API 2, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và tinh bột được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hạt và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

API 1, manitol, xenluloza vi kết tinh, hydropropyl xenluloza và tùy ý các chất màu như sắt oxit đỏ được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với nước tinh khiết và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

Hai lần tạo hạt được kết hợp, crospovidon được thêm vào và tất cả các thành phần được trộn trong khoảng thời gian 5 phút trong máy trộn thích hợp để tạo ra hỗn hợp chính. Magie stearat được chuyển qua rây để khử đóng cục và được thêm vào hỗn hợp chính. Tiếp đến, hỗn hợp cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn lần cuối trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 3 phút và được nén thành lõi viên nén hình oval 15x6mm với lực nén 15 kN. Có thể thu được các biến thể công thức sau đây:

Thành phần	mg/viên	mg/viên
kết hạt lần thứ nhất		
API 1	10,0	25,0
Manitol	116,0	101,0
Xenluloza vi tinh thể	36,0	36,0
oxit sắt đỏ	2,7	2,7
Xenluloza hydropropyl	5,4	5,4

kết hạt lần thứ hai		
API 2	5,0	5,0
Manitol	130,9	130,9
tinh bột gelantin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
Copovidon	5,4	5,4
Hỗn hợp cuối cùng		
Magie stearat	7,2	7,2
Crospovidon	5,4	5,4
Tổng	360,0	360,0

Độ cứng, tính dễ vỡ, sự đồng nhất hàm lượng, thời gian phân rã và đặc tính hòa tan của viên nén được xác định như đã mô tả ở trên.

Ví dụ 6: Kết hạt hai lần, viên nén hai lớp

Hai lần kết hạt tách biệt nhau chỉ chứa một thành phần được tính, mỗi chúng được bào chế. Đối với hai lần kết hạt, copovidon được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra chất lỏng kết hạt.

API 2, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và tinh bột được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hợp và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

API 1, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, tinh bột và tùy ý các chất màu như sắt oxit được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hợp và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây với kích thước lưới 1mm, crospovidon được thêm vào và các thành phần được trộn trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 5 phút.

Magie stearat được chuyển qua rây để khử đóng cục và được thêm vào hai lần kết hạt riêng rẽ. Tiếp đến, hai hỗn hợp cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn lẫn cuối trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 3 phút. Hỗn hợp cuối cùng chứa API 1 được sử dụng cho lớp thứ nhất và hỗn hợp cuối cùng chứa API 2 được sử dụng

cho lớp thứ hai của viên nén 3 lớp. Viên nén 3 lớp được sản xuất trên máy ép viên thích hợp với lực nén thứ nhất là 2kN cho lớp thứ nhất và lực nén chính là 12kN để tạo ra lõi viên nén hình tròn 10mm. Có thể thu được các biến thể công thức sau đây:

Thành phần	mg/viên	mg/viên
lớp thứ nhất		
API 1	10,0	25,0
Manitol	116,0	101,0
tinh bột gelatin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
oxit sắt đỏ	2,7	2,7
Copovidon	5,4	5,4
Magie stearat	4,5	4,5
Crospovidon	5,4	5,4
lớp thứ hai		
API 2	5,0	5,0
Manitol	130,9	130,9
tinh bột gelatin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
Copovidon	5,4	5,4
Magie stearat	2,7	2,7
Tổng	360,0	360,0

Các viên nén tạo thành có độ cứng khoảng 120 N, độ giòn 0,5%. Sự đồng nhất hàm lượng thỏa mãn yêu cầu theo USP. Thời gian phân rã khoảng 5 phút và sự hòa tan của cả APIs 1 > 85% sau 15 phút.

Ví dụ 7: Kết hạt hai lần, viên nén hai lớp

Hai lần kết hạt tách biệt nhau chỉ chứa một thành phần được tính, mỗi chúng được bào chế.

Copovidon được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra chất lỏng kết hạt. API 2, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và tinh bột được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hợp và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu

được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

API 1, manitol, xenluloza vi kết tinh, hydropropyl xenluloza và tùy ý các chất màu như sắt oxit đỏ được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với nước tinh khiết và iếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây với kích thước lưới 1mm, crospovidon được thêm vào và các thành phần được trộn trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 5 phút.

Magie stearat được chuyển qua rây để khử đóng cục và được thêm vào hai lần kết hợp riêng rẽ. Tiếp đến, hai hỗn hợp cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn lần cuối trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 3 phút. Hỗn hợp cuối cùng chứa API 1 được sử dụng cho lớp thứ nhất và hỗn hợp cuối cùng chứa API 2 được sử dụng cho lớp thứ hai của viên nén 3 lớp. Viên nén 3 lớp được sản xuất trên máy ép viên thích hợp với lực nén thứ nhất là 2kN cho lớp thứ nhất và lực nén chính là 12kN để tạo ra lõi viên nén hình tròn 10mm. Có thể thu được các biến thể công thức sau đây:

Thành phần	mg/viên	mg/viên
lớp thứ nhất		
API 1	10,0	25,0
Manitol	116,0	101,0
Xenluloza vi tinh thể	36,0	36,0
oxit sắt đỏ	2,7	2,7
Xenluloza hydropropyl	5,4	5,4
Magie stearat	4,5	4,5
Crospovidon	5,4	5,4
lớp thứ hai		
API 2	5,0	5,0
Manitol	130,9	130,9
tinh bột gelantin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	18,0	18,0
Copovidon	5,4	5,4
Magie stearat	2,7	2,7
Tổng	360,0	360,0

Độ cứng, tính dễ vỡ, sự đồng nhất hàm lượng, thời gian phân rã và đặc tính hòa tan của viên nén được xác định như đã mô tả ở trên.

Ví dụ 8: Kết hạt một lần, viên nén một lớp

Copovidon được hòa tan trong nước tinh khiết ở nhiệt độ xung quanh (khoảng 20°C) để tạo ra chất lỏng kết hạt. API 1, API 2, manitol, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và tinh bột được trộn trong máy trộn thích hợp để tạo ra tiền hỗn hợp. Tiền hỗn hợp được làm ẩm với chất lỏng kết hợp và tiếp đến được kết hạt. Hạt ẩm được sàng qua rây thích hợp. Hạt được làm khô ở nhiệt độ không khí vào khoảng 60°C trong máy sấy tầng lỏng cho đến khi thu được giá trị tổn hao làm khô nằm trong khoảng từ 1-4 %. Hạt đã khô được sàng qua rây có kích thước 1mm.

Crospovidon và talc được thêm vào hạt đã làm khô và được trộn trong khoảng thời gian 5 phút để tạo ra hỗn hợp chính. Magie stearat được chuyển qua rây để khử đóng cục và được thêm vào hỗn hợp chính. Tiếp đến, hỗn hợp cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn lần cuối trong máy trộn thích hợp trong khoảng thời gian 3 phút và được nén thành lõi viên nén tròn 8mm với lực nén 16 kN. Tổ hợp của hai chất làm trơn talc và magie stearat được thấy là đặc biệt hữu dụng khi API 1 và API 2 được kết hợp trong một lần kết hạt và tiếp đến trong một viên nén bằng cách cho phép các lực phun ra thấp và bằng cách tránh sự dính của hỗn hợp cuối cùng vào khuôn dập viên.

Hydroxypropyl methylxenluloza, polyetylen glycol, talc, titani dioxit, manitol và sắt oxit được tạo huyền phù trong nước tinh khiết trong máy trộn thích hợp ở nhiệt độ xung quanh để tạo ra huyền phù phủ. Lõi viên nén được phủ bằng huyền phù phủ để đạt trọng lượng khoảng từ 3% để tạo ra viên nén bao màng. Có thể thu được các biến thể công thức sau đây:

Thành phần	mg/viên	mg/viên
API 1	10,0	25,0
API 2	5,0	5,0
Manitol	106,5	91,5
tinh bột gelatin hóa sơ bộ	18,0	18,0
tinh bột ngô	19,8	19,8
Crospovidon	3,6	3,6
Copovidon	5,4	5,4
Talc	9,0	9,0
Magie stearat	2,7	2,7

Hydroxypropyl methylxenuloza	1,7500	1,7500
Polyetylen glycol	0,6000	0,6000
oxit sắt	0,0125	0,0125
Titan dioxit	0,7375	0,7375
Talc	0,9000	0,9000
Manitol	1,0000	1,0000
Tổng	185,0	185,0

Độ cứng, tính dễ vỡ, sự đồng nhất hàm lượng, thời gian phân rã và đặc tính hòa tan của viên nén được xác định như đã mô tả ở trên.

Ví dụ thử nghiệm đối với đặc tính của chế phẩm và dược phẩm dạng liều

1. Thử nghiệm phân rã

Thử nghiệm phân rã được thực hiện như đã mô tả trong USP31-NF26 S2, chương 701 (sự phân rã).

2. Thử nghiệm hòa tan

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện như đã mô tả trong USP31-NF26 S2, chương 711 (sự hòa tan). Phương pháp cánh trộn (Thiết bị 2) với tốc độ khuấy 50 vòng trên phút được sử dụng. Môi trường hòa tan là 900mL đệm kali phosphat 0,05M, pH=6,8 ở nhiệt độ 37°C. Các mẫu được lấy ra sau 10, 15, 20, 30 và 45 phút. Các mẫu được phân tích qua RP-HPLC.

Đặc tính hòa tan của viên nén theo Ví dụ 4 và Ví dụ 6 trong đó API 1 là hợp chất (I.3) và API 2 là linagliptin được minh họa trong Fig.4.

Đặc tính hòa tan của viên nén theo Ví dụ 8 trong đó API 1 là hợp chất (I.3) và API 2 là linagliptin được minh họa trong Fig.5.

3. Phép đo phân bố cỡ hạt bằng sự nhiễu xạ laze

Phép đo phân bố cỡ hạt được thực hiện ví dụ qua kỹ thuật phân tán ánh sáng hoặc nhiễu xạ laze. Để xác định kích thước hạt, bột được nạp vào phễu kể nhiễu xạ ánh sáng, ví dụ, bằng thiết bị phân tán. Phương pháp thử nghiệm được mô tả chi tiết dưới đây:

Thiết bị: Phễu kể nhiễu xạ laze Sympatec HELOS Particle Sizer.

Thấu kính: R31 (0,5/0,9µm – 175µm)

Thiết bị phân tán mẫu: Bộ phân tán khô RODOS/M

Chân không:	Nilfisk
Bộ nạp:	ASPIROS
Vận tốc nạp liệu:	60,00 mm/s
Áp suất cơ bản:	200kPa (2bar)
Áp suất vòi phun:	tối đa (mbar) ²
Phép đo tham chiếu:	10 giây
Thời gian chu kỳ:	100 m giây
Điều kiện của bộ khởi động: Bắt đầu 0,0 giây sau nồng độ quang học luôn $\geq 1\%$ giá trị	
Dừng sau 5 giây nồng độ quang học $\leq 1\%$ hoặc sau 30 giây thời gian thực	
Nồng độ quang:	Khoảng xấp xỉ 3-12%
Đánh giá:	HRLD
Kích thước mẫu:	Xấp xỉ 100mg,
Số phép đo:	2 (sao chép)

Công cụ được cài đặt theo đề xuất của nhà sản xuất và sử dụng phần mềm do nhà sản xuất cung cấp. Bình chứa mẫu được trộn kỹ và được trộn đảo trước khi loại bỏ một phần mẫu để đảm bảo rằng mẫu đại diện được thử nghiệm. Các mẫu sao chép được điều chế bằng cách sử dụng dao trộn để chuyển xấp xỉ 100mg mẫu vào trong lọ thủy tinh ASPIROS và đậy nắp các lọ. Các lọ đã đậy nắp được đặt vào trong bộ cấp liệu.

4. Độ cứng và tính dễ vỡ của viên nén

Thử nghiệm độ cứng và tính dễ vỡ được thực hiện như đã mô tả trong USP31-NF26 S2, chương 1217 (lực làm vỡ thuốc).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều rắn chứa linagliptin làm thành phần dược tính thứ nhất với lượng 5 mg và 1-clo-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen làm thành phần dược tính thứ hai với lượng 10 mg hoặc 25 mg và một hoặc nhiều tá dược, trong đó thuật ngữ "linagliptin" như được sử dụng ở đây chỉ linagliptin và các muối dược dụng của nó, bao gồm các hydrat và solvat của chúng, và các dạng tinh thể của chúng, và trong đó "1-clo-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen" cũng bao gồm các hydrat, solvat và các dạng đa hình của nó.
2. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa linagliptin làm thành phần dược tính thứ nhất với lượng 5 mg và 1-clo-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen làm thành phần dược tính thứ hai với lượng 10 mg.
3. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa linagliptin làm thành phần dược tính thứ nhất với lượng 5 mg và 1-clo-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzen làm thành phần dược tính thứ hai với lượng 25 mg.
4. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó thành phần dược tính thứ nhất có phân bố cỡ hạt $X_{90} < 200 \mu\text{m}$.
5. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần dược tính thứ hai có phân bố cỡ hạt $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$.
6. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một hoặc nhiều tá dược bao gồm một hoặc nhiều chất pha loãng và một hoặc nhiều chất kết dính.

7. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một hoặc nhiều tá dược bao gồm một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất kết dính và một hoặc nhiều chất gây rã.

8. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa:

các thành phần dược tính với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 25%,
 một hoặc nhiều chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 88%,
 một hoặc nhiều chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%, và
 một hoặc nhiều chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%,
 trong đó tỷ lệ phần trăm là phần trăm theo tổng trọng lượng của dược phẩm.

9. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa:

các thành phần dược tính với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 25%,
 một hoặc nhiều chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 88%,
 một hoặc nhiều chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%,
 một hoặc nhiều chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%,
 một hoặc nhiều chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 15%
 trong đó tỷ lệ phần trăm là phần trăm theo tổng trọng lượng của dược phẩm.

10. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một hoặc nhiều chất pha loãng được chọn từ nhóm gồm xenluloza, canxiphsphat dibazơ, erythritol, manitol, tinh bột, tinh bột đã gelatin hóa, và xylitol, bao gồm các dẫn xuất và hydrat của các chất nêu trên.

11. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ nhóm gồm copovidon, hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), polyvinylpyrrolidon, tinh bột đã gelatin hóa, hydroxypropylxenluloza được thể thấp (L-HPC), bao gồm các dẫn xuất và hydrat của các chất nêu trên.

12. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một hoặc nhiều chất gây rã được chọn từ nhóm gồm crospovidon, hydroxypropylxenluloza được thể thấp (L-HPC), và tinh bột, như tinh bột tự nhiên, đặc biệt là tinh bột ngô, và tinh bột đã gelatin hóa, bao gồm các dẫn xuất và hydrat của các chất nêu trên.

13. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên trong đó một hoặc nhiều chất làm trơn được chọn từ nhóm gồm talc, polyetylen glycol, đặc biệt là polyetylen glycol có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 4400 đến khoảng 9000, dầu thầu dầu hydro hóa, axit béo và muối của axit béo, đặc biệt là muối canxi, magie, natri hoặc kali của chúng, ví dụ canxi behenat, canxi stearat, natri stearyl fumarat hoặc magie stearat.

14. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ dược phẩm này là viên nang, viên nén hoặc viên nén bao màng.

15. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ dược phẩm này là viên nén một lớp trong đó hai thành phần dược tính có mặt trong một lớp.

Fig.1: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể

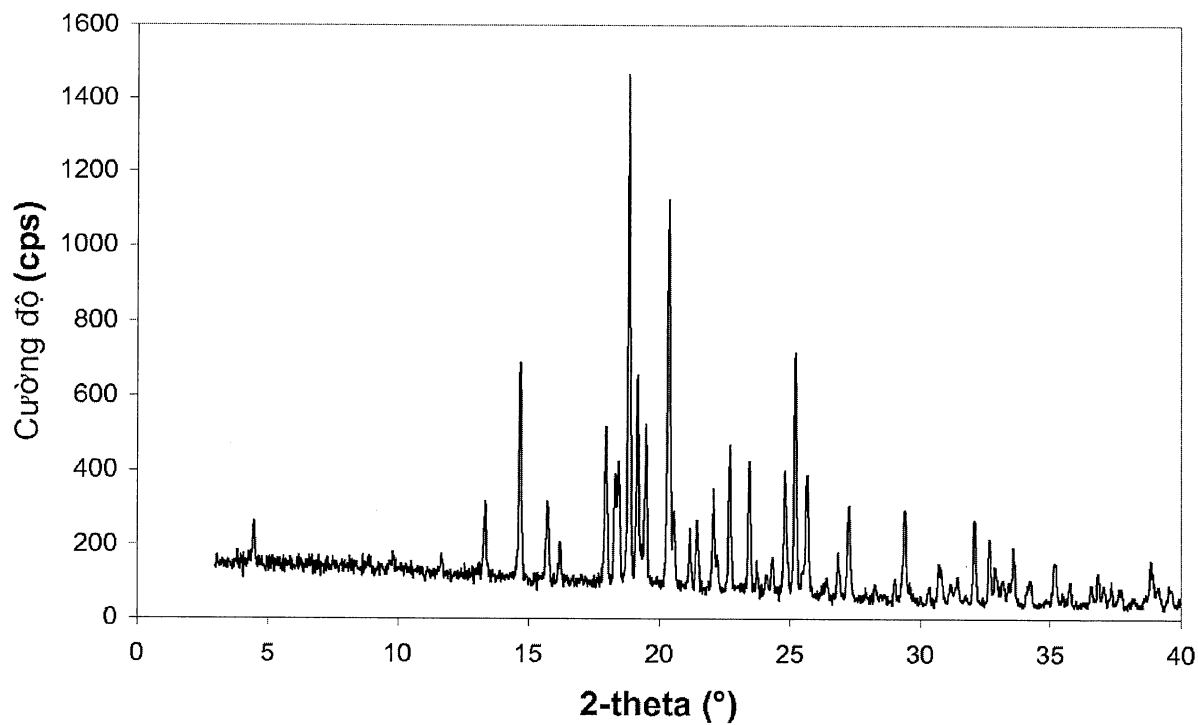


Fig.2: Biểu đồ DSC và TC của dạng tinh thể

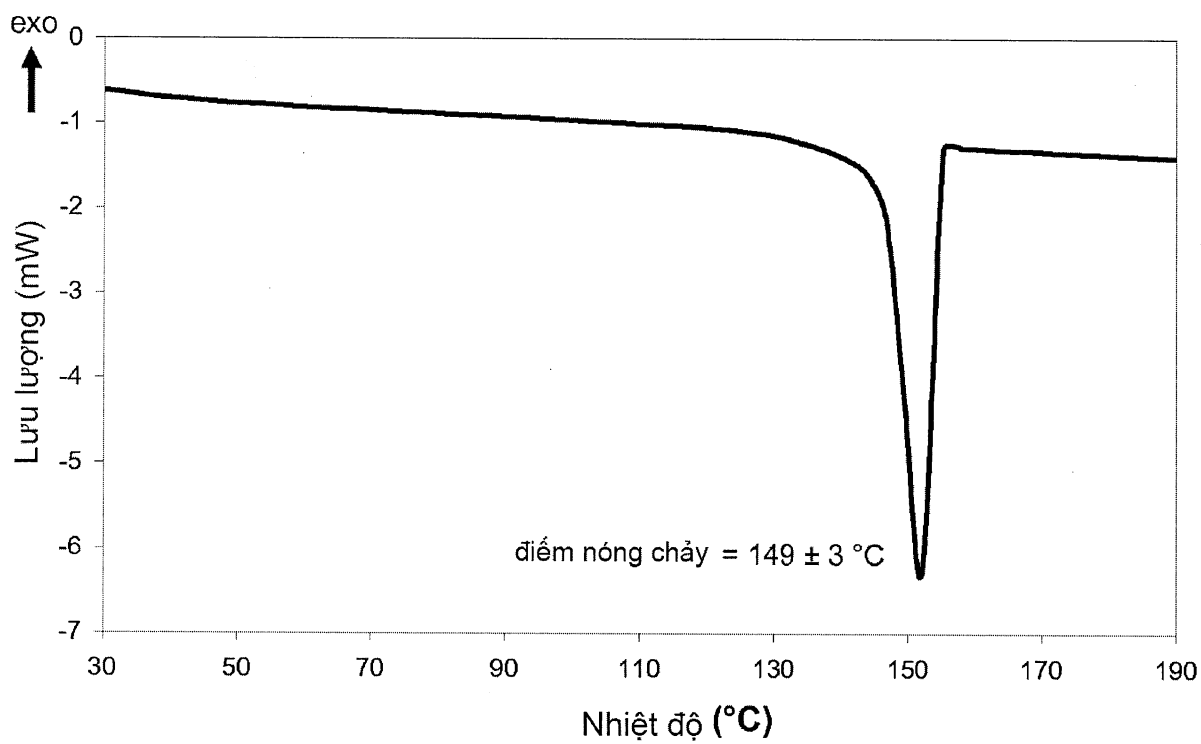


Fig.3

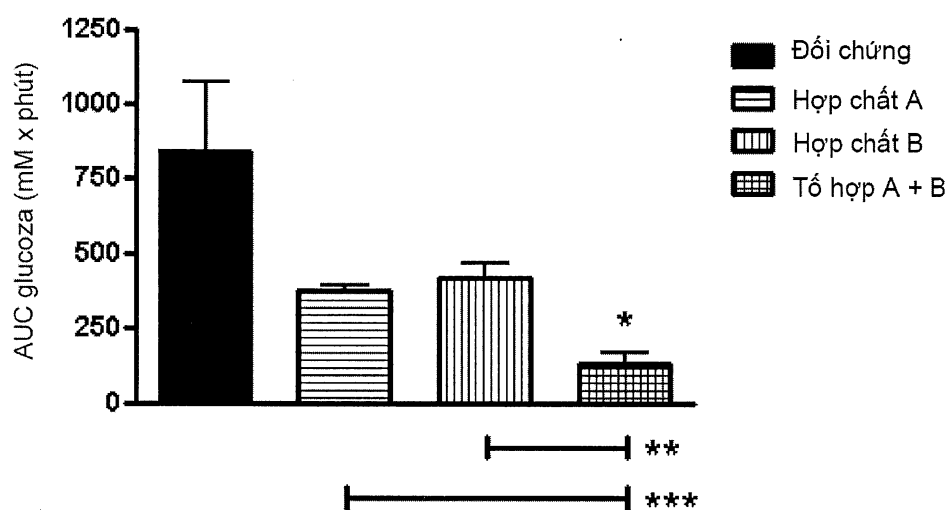


Fig.4

Sự hòa tan của viên nén chứa 25mg API 1 + 5mg API 2

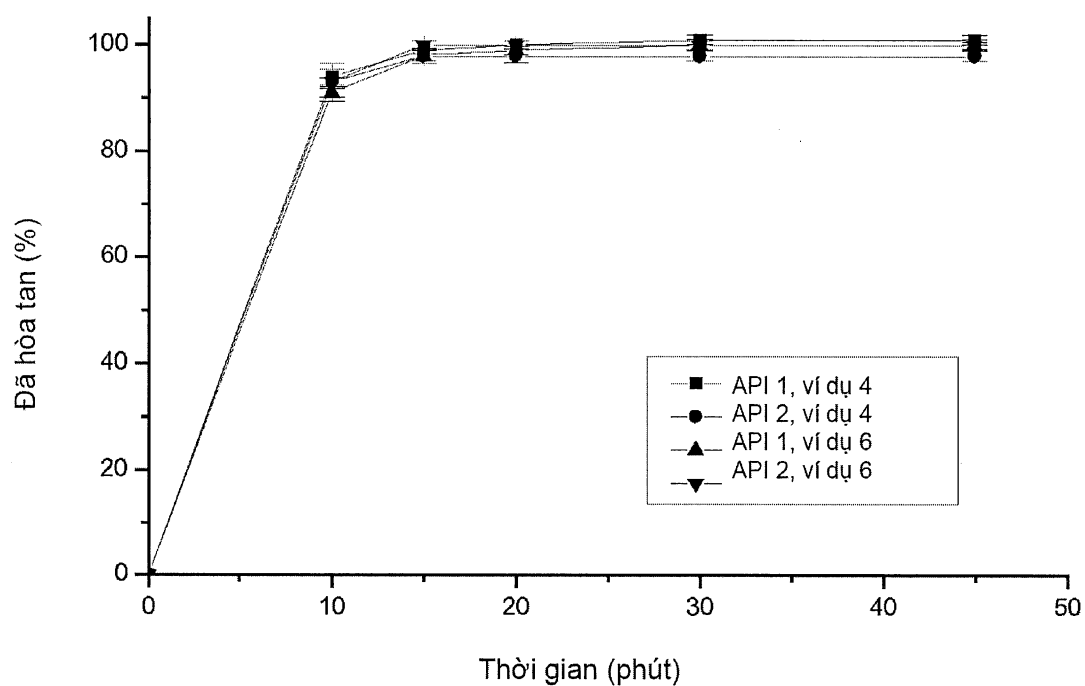


Fig.5

