

(19)



(10) **LT 5024 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5024** (51) Int. Cl.⁷: **C07C311/59**
- (21) Paraiškos numeris: **2002 085**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2002 07 23**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 01 27**
- (45) Patento paskelbimo data: **2003 06 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: **—**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US01/00234**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 01 04**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 07 23**
- (30) Prioritetas: **09/483,703, 2000 01 14, US**
- (72) Išradėjas:
Gillian CAVE, GB
Sarah J. NICHOLSON, GB
- (73) Patento savininkas:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, P.O.Box 4000, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Gliburido kompozicija

- (57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su žinomos vaisto substancijos gliburido, taip pat žinomo kaip glibenklamidas, o chemiškai ji yra vadinama 5-chlor-N-[2-[4-[[[cikloheksilamino)-karbonil]aminosulfonil]fenil]etil]-2-metoksibenzamidu (Merck Index, 10 leidimas, p. 642), fizikine forma ir taip pat su dozuotomis formomis, pvz. tabletėmis ir kapsulėmis, į kurias įeina ši gliburido fizikinė forma.

Šis išradimas yra susijęs su žinomos vaisto substancijos gliburido, taip pat žinomo kaip glibenklamidas, o chemiškai ji yra vadinama 5-chlor-N-[2-[4-[[[(cikloheksilamino)-karbonil]aminosulfonil]fenil]etil]-2-metoksibenzamidu (Merck Index, Tenth Edition p. 642), fizikine forma, ir taip pat su dozuotomis formomis, pvz. tabletėmis ir kapsulėmis, į kurias įeina ši gliburido fizikinė forma.

Konkrečiau, gliburido fizikinė forma, kuri yra šio išradimo objektas, yra gliburidas, turintis apibrėžtą dalelių dydžių pasiskirstymą. Šis dalelių dydžių pasiskirstymas duoda didesnę gliburido ištirpimo greitį, lyginant su pagrindine gliburido mase, ir duoda atsikartojantį bioprieinamumą *in vivo*. Šio išradimo gliburidas taip pat gali būti įterptas į tabletės arba kapsulės matricą norimoms fiziko-cheminėms savybėms (pvz. vaisto ištirpimo ir sugerties greičiui) sustiprinti. Čia yra pateikiami tinkamiausi ištirpimo ir sugerties greičiai pradiniam gliburido sugerties pasireiškimui, išvengiant labai didelių ir greitai pasiekiamų vaisto koncentracijų plazmoje ("šuolių"), kurios gaunamos naudojant anksčiau aprašytas kompozicijas, skirtas pradiniam sugerties pasireiškimui gauti. Labai didelės ir greitai pasiekiamos koncentracijos gali sukelti nepageidaujamą hipoglikemiją. Šiame išradime aprašyta fizikinė gliburido forma pasiekia šį pradinį sugerties greitį, tačiau taip pat išlaiko vaisto koncentraciją paciente (matuojant pagal plotą po vaisto koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreivę) ir tokiu būdu išlaiko kompozicijos efektyvumą.

Šio išradimo gliburidas ir vaisto formos šios medžiagos pagrindu turi savybes, kurios daro jas ypatingai tinkamais naudoti prieš valgį kaip peroralinius liaukų sekreciją skatinančius vaistus.

Šiame išradime aprašytos fizikinės formos gliburidas taip pat gali būti naudojamas kompozicijose, derinant jį su kitais vaistais, naudojamais II tipo diabetui gydyti. Pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) akarbozė arba kiti gliukozidazės inhibitoriai, roziglitazonas, pioglitazonas arba kiti tiazolidondionai, biguanidai, tokie kaip metformino fumaratas, repaglinidas ir kiti "aglinidai". Gliburidas, turintis šiame išradime duotą dalelių dydžių

pasiskirstymą, gali būti ypatingai tinkamas atvejais, kai yra reikalingos bendros vaisto formos su didelių dozių ir didelio tirpumo vaistais. Tokio vaisto, naudojamo II tipo diabetui gydyti, pavyzdys yra biguanidas, žinomas kaip metforminas (įskaitant jo fumaratą ir hidrochloridą).

Gliburidas yra prekybinis produktas, skirtas II tipo diabetui gydyti. Jo veikimo principas yra insulino sekrecijos skatinimas, t.y. jis yra agentas, kuris stimuliuoja insulino sekreciją iš paciento beta ląstelių (Žr. JAV patentus Nr.Nr. 3426067, 3454635, 3507961 ir 3507954. Po paties gliburido atradimo pasidarė prieinamos gliburido kompozicijos, turinčios padidintą bioprieinamumą, lyginant su iš pradžių sukurtomis ir parduodamomis kompozicijomis, pavyzdžiui, tokios kaip aprašyta JAV patentuose Nr. 3979520 ir 4060634. Šiuose patentuose aprašomas labai susmulkinto arba didelį paviršiaus plotą (pvz. 3-10 m²/g) turinčio gliburido panaudojimas derinyje su įvairiomis farmaciškai priimtinais pagalbinėmis medžiagomis padidintam bioprieinamumui gauti. Kita anksčiau aprašyta kompozicija yra susijusi su panaudojimu labai susmulkinto gliburido kompozicijos su purškimo būdu išdžiovinta laktoze, turinti siaurą dalelių dydžių pasiskirstymą. Šioje kompozicijoje purškimo būdu išdžiovinta laktozė yra vyraujanti pagalbinių medžiaga (ne mažiau nei 70 % nuo galutinės kompozicijos).

JAV patente Nr. 5258185 aprašomos greitą sugertį turinčios gliburido kompozicijos, pagamintos ištirpinant vaistą skystame polietilenglikolyje ir/arba alkoholyje (pvz. etanolyje) su cukrinio alkoholio (pvz. sorbitolio) tirpalu ir, esant reikalui, pašarminančiu agentu (pvz. amoniaku). Šis tirpalas yra maišomas su atitinkamomis miltelių pavidalo farmaciškai priimtinais medžiagomis ir gaunama sauso granuliavimo medžiaga, tinkama tabletėms presuoti. Panašiai Ganley (*J. Pharm. Pharmac.*, 36:734-739, 1984) aprašo pagerintą gliburido vaisto formą, įterpiant kietą polietilenglikolį į kapsulės kompoziciją, o Shaheen (*Int. J. Pharm.*, 38:123-131, 1987) naudoja polietilenglikolį ir pašarminantį agentą – trometaminą – greitam gliburido išsiskyrimui iš tabletės kompozicijos gauti.

Dėl mažo gliburido tirpumo vandenyje vaisto ištirpimo iš dozuotos formos greitis yra kontroliuojantis faktorius, apsprendžiantis vaisto sugerties greitį ir kiekį. Ištirpimo greitis priklauso nuo dalelių dydžio (arba dalelių paviršiaus ploto, kuris gali būti susijęs su dalelių dydžiu). Borchert

(*Pharmazie*, 31:307-309, 1976) pademonstravo to svarbą *in vivo*, kur tyrimai su žiurkėmis ir šunimis parodė didesnę gliburido sugertį, kai smulkias daleles turinti medžiaga buvo lyginama su stambesne medžiaga, įvedant vaistą suspensijos pavidalu. Arnquist et al (*Ann. Clin. Res.*, 15:21-25, 1983) parodė, kad galima susmulkinti gliburidą iki tokio laipsnio, kad sumažintų dalelių dydžių gliburidas duos, lyginant su etalonine kompozicija, didesnę maksimalią koncentraciją serume ir didesnę plotą po koncentracijos serume priklausomybės nuo laiko kreivę po tabletės, turinčios sumažintą vaisto kiekį, įvedimo.

Tačiau nei vienas iš šių tyrimų nerodo kaip tinkamai nustatyti dalelių dydžių savybių ribas, kad būtų galima gauti atitinkamą bioprieinamumą iš gliburido turinčios kietos dozuotos formos. Buvo rasta, kad tinkamas gliburido bioprieinamumas yra gaunamas tada, kai yra kontroliuojamas gliburido dalelių dydžių mažinimas taip, kad nebūtų gaunamas toks, kuris yra klasiškai priimtas kaip "mikronizuota" medžiaga, bet vis tik dalelės yra pakankamai smulkios, kad duotų norimą ištirpimo greitį.

Tinkamam bioprieinamumui gauti taip pat yra naudinga pasirinkti kompozicijoje naudojamas pagalbinės medžiagas. Tinkamiausiomis specialistams žinomomis medžiagomis galėtų būti tokios, kurios leidžia išsiskirti vaistui, iš esmės neveikdamos vaisto tirpimo greičio, o tuo pačiu ir sugerties. Tokios pagalbinės medžiagos turėtų būti labai gerai tirpios vandenyje ir todėl greitai ištirptų, kai dozuota forma yra panardinama į vandeninę aplinką. Tokiu būdu blogai tirpus gliburidas yra išlaisvinamas kaip smulki suspensija. Gliburido ištirpimas iš šios suspensijos, kurio greitį kontroliuoja dalelių dydžių pasiskirstymas, yra būtina sąlyga sugerčiai gauti. Taigi, sugerties charakteristikas apsprendžia gliburido dalelių dydžių pasiskirstymas. Šiuo būdu, kaip modeliuojama *in vitro* tyrimuose, tinkamiausia dozuota forma yra greitai paverčiama į gliburido dalelių suspensiją, kai ši dozuota forma yra praryjama. Sunkiai tirpios pagalbinės medžiagos gali duoti dozuotą formą, kuri per lėtai ardoma. Pavyzdžiui, su netirpiu pagalbiniu dikalcio fosfatu pagamintos dozuotos formos pasižymi lėtu irimu, o tuo pačiu ir lėtu gliburido išlaisvinimu. Kai kuriose šiuo metu prekyboje esančiose gliburido vaisto formose, pavyzdžiui, MicronaseTM, naudojamos tokios pagalbinės medžiagos, ir dėl šios priežasties jos gali turėti palyginus lėtą

gliburido išskyrimą į tirpalą. Tabletės ir kapsulės, pagamintos pagal šį išradimą naudojant tirpias pagalbines medžiagas, išskyrė 80 % jose esančio gliburido per 20 minučių pH 6,4 fosfatinio buferio su 1 % masė/masė natrio dodecilsulfato terpėje, esant 50 aps./min. mentės greičiui.

Tinkamas gliburido bioprieinamumas leidžia išvengti labai didelių ir greitai pasiekiamų vaisto koncentracijų kraujo plazmoje ("šuolių"). Labai didelės koncentracijos pacientui gali sukelti nepageidaujamą hipoglikemiją. Be to, tinkamas gliburido bioprieinamumas pateikia adekvatų kiekį vaisto sugėrimui taip, kad plotas po vaisto koncentracijos plazmoje priklausomybės nuo laiko kreivė išlaiko efektyvumą. Nors ir nesant ryšio su kokia nors teorija, pasirodo, kad būtent toks derinys, t.y. pradinės gliburido sugerties pasireiškimas, nesukuriant per daug didelio vaisto koncentracijos plazmoje maksimumo ir išlaikant vaisto koncentraciją paciente, duoda galimybę naudoti šio išradimo gliburidą kaip tinkamą vartoti prieš valgį peroralinį liaukų sekreciją skatinantį vaistą.

Kitos vaistinės medžiagos taip pat gali būti sukomponuotos kartu su gliburidu ir taip pat leidžia pasiekti tinkamą gliburido bioprieinamumą. Ypatingai turimos omenyje derinių tabletės arba kapsulės daugiavaistinei diabeto terapijai.

Metformino hidrochlorido/gliburido tablečių, sukomponuotų su įvairių dalelių dydžių charakteristikų gliburidu, tyrimų duomenys leido gauti koreliaciją tarp gliburido dalelių dydžio ir pasireiškimo *in vivo*. Gliburido partijų, naudotų eilėse derinių tablečių, savybės parodytos toliau duodamoje lentelėje. Norimas dalelių dydžių pasiskirstymas gali būti gaunamas sijoiant arba geriau malant oro srovės malūnu, ir buvo matuojamas panaudojant lazerio šviesos sklaidos metodą.

Tabletės partija	Gliburido dalelių dydis (mikronais)		
	25 % smulkiųjų dalelių	50 % smulkiųjų dalelių	75 % smulkiųjų dalelių
Combo 1	15	33	62
Combo 2	28	58	88
Combo 3	10	25	52
Combo 4	6	11	19

Kai buvo pagamintos vienodos sudėties atskiros metformino hidrochlorido-gliburido 500/2,5 mg tablečių partijos, naudojant kiekvieną iš šių gliburido partijų, ir duotos vartoti žmonėms, iš gliburido koncentracijos plazmoje priklausomybės nuo laiko kreivių buvo gauti tokie farmakokinetiniai parametrai:

	Farmakokinetiniai parametrai, gliburidas			
Tabletės partija	C _{max} (ng/ml, geometrinis vidurkis)	PPK (ng/ml/val., geometrinis vidurkis)	C _{max} (ng/ml, aritmetinis vidurkis)	PPK (ng/ml/val., aritmetinis vidurkis)
Combo 1	71	478	76	493
Combo 2	52	345	54	339
Combo 3	64	513	67	531
Combo 4	88	642	93	716

Gali būti gaunama priimtina koreliacija tarp dalelių dydžio ir gliburido koncentracijos plazmoje maksimalaus pasiekiamo geometrinio vidurkio, C_{max} ir taip pat geometrinio vidutinio ploto po gliburido koncentracijos plazmoje priklausomybės nuo laiko kreive (PPK).

Iš šių koreliacijų buvo apskaičiuotos ir pasiūlytos gliburido dalelių dydžių ribos, kurios turėtų duoti numatytas C_{max} ir PPK reikšmes $\pm 25\%$ vidutinės reikšmės etaloninei gliburido vaisto formai, Micronase™, naudotai *in vivo* tyrimuose.

Tada, pritaikant ir C_{max}, ir PPK reikalavimus, pasiūlytos dalelių dydžių ribos tampa:

<u>25 % smulkiųjų dalelių</u>	<u>50 % smulkiųjų dalelių</u>	<u>75 % smulkiųjų dalelių</u>
3-11 mikronų	6-23 mikronai	15-46 mikronai

Lazerio šviesos sklaidos dalelių dydžių matavimo metode įvedimui į matavimo celę yra naudojama vaisto substancija, disperguota skystame parafine. Prietaisas duoda kumuliacinį dalelių dydžių pasiskirstymą pagal tūrį. Remiantis aukščiau duotais duomenimis ir šia metodologija buvo rasta, kad tinkamiausi gliburido dalelių dydžiai, užtikrinantys ištirpimo atsikartojimą ir bioprieinamumą yra:

25 % smulkiųjų dalelių reikšmės - tarp 4 ir 7 mikronų,

50 % smulkiųjų dalelių reikšmės - tarp 7 ir 13 mikronų ir

75 % smulkiųjų dalelių reikšmės - tarp 17 ir 23 mikronų.

Ypatingai tinkami gliburido dalelių dydžiai yra:

25 % smulkiųjų dalelių reikšmės - ne didesnės nei 6 mikronai,

50 % smulkiųjų dalelių reikšmės - ne didesnės nei 7-10 mikronų ir

75 % smulkiųjų dalelių reikšmės - ne didesnės nei 21 mikronas.

Taigi gali būti užduodamos tokios gliburido dalelių ribos, kad būtų užtikrintas atsikartojamumas ir tinkamas bioprieinamumas kiekvieną kartą, kai yra gaminama ir naudojama vaisto substancija tabletės arba kapsulės vaisto formoms gauti.

Tokias dalelių dydžių charakteristikas turintis gliburidas turi miltelių paviršiaus ploto reikšmes maždaug $1,7-2,2 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ribose, nustatant pagal azoto sugėrimą. Taip pat yra dar kitas skirtumas tarp šio išradimo gliburido ir ankstesnio gliburido. Ankstesniojo gliburido atveju, norint gauti tinkamą bioprieinamumą, paprastai reikėjo, kad jo miltelių paviršiaus plotas būtų didesnis už $3 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ (geriau $5-10 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$). Čia detalizuotos gliburido dalelių dydžio savybės duoda tinkamą bioprieinamumą žmonėms.

Gaminant gliburido tabletes arba kapsules vaisto formą, pageidautina į kompoziciją įdėti tinkamą kiekį labai gerai vandenyje tirpių pagalbinių medžiagų. Tokiomis pagalbinėmis medžiagomis yra medžiagos, kurių tirpumas vandenyje paprastai yra nuo 50 mg/ml iki daugiau nei 300 mg/ml. Jos gali būti naudojamos kaip viena atskira medžiaga arba deriniuose ir gali sudaryti nuo 45 iki 90 % bendros kompozicijos masės. Tokia tabletės arba kapsulės vaisto formoje naudojama medžiaga turėtų visiškai ištirpti per 5-30 minučių, tiriant ją *in vitro* vaisto išsiskyrimo teste, išlaisvinant gliburido dalelių suspensiją. Į kompozicijas taip pat gali įeiti rišiklis, toks kaip povidonas arba mažo klampumo hidroksipropilmetilceliuliozė, ir tepalas, toks kaip magnio stearatas arba natrio stearilfumaratas. Buvo rasta, kad labai pageidautina pridėti dezintegranto, kad būtų užtikrinamas greitas dozuotos formos suirimas, kai ji įmerkiama į vandeninę terpę. Tinkamais dezintegrantais yra natrio kroskarmeliozė arba natrio krakmolo glikoliatas. Esant reikalui, į kompozicijas gali įeiti kitos pagalbinės medžiagos, tokios kaip slydikliai, sukibimą mažinančios medžiagos, dažai, kvapiosios medžiagos, plėvelinės dangos komponentai (įskaitant polimerus, tokius kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, drėkinimo agentai, tokie kaip polisorbatai 20, plastifikatoriai, tokie kaip

polietilenglikolis 200) ir kitos medžiagos, paprastai naudojamos tablečių ir kapsulių vaisto formose ir žinomos specialistams.

Tinkamomis labai gerai vandenyje tirpiomis pagalbinėmis medžiagomis taip pat yra, bet jomis neapsiribojama, cukriniai alkoholiai, tokie kaip manitolis, sorbitolis ir ksilitolis; cukrai, tokie kaip sacharozė, laktozė, maltozė ir gliukozė; oligosacharidai, tokie kaip maltodekstrinai.

1 pavyzdys

Gliburidas

Pagrindinė gliburido masė buvo įvedama į oro srovės malūną (Esco Strahlmuele) per krovimo angą, prie kurios prijungtas sraigtinis padaviklis ir nustatytas 20-30 kg/val. padavimo greitis. Malūnas buvo paleidžiamas Venturi maždaug 1,5 atmosferos azoto slėgiu, o smulkinimo kameros slėgis buvo 4 atmosferos. Nebuvo leidžiama mažinti dalelių dydžių iki normaliai gliburido atveju naudojamų reikšmių, kurios aprašomos kaip mikronizuotas gliburidas. Malūnas buvo išjungiamas ir vaisto substancija buvo išimama iš jo. Susmulkinto gliburido mėginys buvo tiriamas panaudojant dalelių dydžių analizės metodą pagal lazerio spindulių difrakciją. Buvo gauti tokie rezultatai:

D25% 5 mikronai, D50% 9 mikronai, D75% 21 mikronas.

(Pastaba: Toks dalelių dydžių mažinimo būdas malūne normaliai turėtų duoti tipiską mikronizuotą prekybinę medžiagą. Buvo ištirtas prekybinis mikronizuotas mėginys dalelių dydžių analizės metodu ir gauti tokie rezultatai:

D25% 2,8 mikrono, D50% 4,5 mikrono, D75% 7,3 mikrono.

Taigi, šio pavyzdžio medžiaga skiriasi nuo ištirto prekybinio mikronizuoto gliburido mėginio).

2 pavyzdys

Buvo pagamintas toks vienas gliburido kompozicijos pavyzdys:

<u>Ingredientas</u>	<u>mg 1 tabletėje</u>
Manitolis	150,0
1 pavyzdžio gliburidas	5,0
Natrio kroskarmeliozė	6,25
Mikrokristalinė celiuliozė	75,0

Povidonas	12,5
Magnio stearatas	0,2-2,5

Gliburidas buvo sumaišytas su natrio kroskarmelioze ir šis mišinys buvo sumaišytas su manitoliu. Gautas mišinys buvo drėgnai granuliuojamas, naudojant povidoną, ištirpintą reikiame kiekyje išgryninto vandens. Gautos granulės buvo išdžiovintos iki reikiamos liekamosios drėgmės, sumaišytos su mikrokristaline celiulioze, pateptos maišant su magnio stearatu ir supresuotos į tabletes, turinčias po 5 mg gliburido.

Tada tabletės buvo analizuojamos pagal ištirpimą *in vitro*, nustatant gliburido išsiskyrimo iš tabletės greitį. Tabletės buvo įdedamos į pH 6,4 fosfatinio buferio su 1 masės/masės % natrio dodecilsulfato tirpinimo terpę, maišant 50 mentės aps./min. greičiu. Rasta, kad 80 % tabletėje esančio vaisto ištirpsta per 20 minučių.

3 pavyzdys

<u>Ingredientas</u>	<u>mg 1 tabletėje</u>
Manitolis	250,0
1 pavyzdžio gliburidas	1,25
Natrio kroskarmeliozė	7,0
Mikrokristalinė celiuliozė	28,25
Povidonas	10,0
Magnio stearatas	0,6-6,0
Plėvelinė danga (jeigu pageidaujama)	4,5-12,0

Panašiu į 2 pavyzdyje aprašytą būdu gaunamos tabletės, turinčios po 1,25 mg gliburido. Jeigu pageidaujama, tabletės padengiamos plėvele, imant patentuotą plėvelinės dangos kompoziciją, tokią kaip OPADRY, ir naudojant dengimo lėkštę su šonine anga.

4 pavyzdys

<u>Ingredientas</u>	<u>mg 1 tabletėje</u>
Laktozės monohidratas	250,0
1 pavyzdžio gliburidas	5,0
Natrio kroskarmeliozė	7,0
Mikrokristalinė celiuliozė	28,25
Povidonas	10,0
Magnio stearatas	0,6-6,0

Panašiu į 2 pavyzdyje aprašytą būdu gaunamos tabletės, turinčios po 5 mg gliburido.

5 pavyzdys

Šio išradimo gliburidas gali būti sukomponuojamas kartu su kitais vaistais II tipo diabetui gydyti. Tai turėtų palengvinti pacientų, turinčių vartoti daugelį vaistų, gydymą tada, kai vieno vaisto terapija yra nepakankama jų ligai kontroliuoti. Tokiais agentais gali būti (bet jais neapsiribojama) akarbozė arba kiti gliukozidazės inhibitoriai, roziglitazonas, pioglitazonas arba kiti tiazolidondionai, biguanidai, tokie kaip metformino fumaratas, repaglinidas ir kiti "aglinidai".

Pavyzdys su roziglitazono maleatu

<u>Ingredientas</u>	<u>mg 1 tabletėje</u>
Manitolis	250,0
Rozigitazono maleatas	2,65
1 pavyzdžio gliburidas	1,25
Natrio kroskarmeliozė	7,0
Mikrokristalinė celiuliozė	28,25
Povidonas	10,0
Magnio stearatas	0,6-6,0
*ekvivalentiškas 2 mg roziglitazono	

Panašiu į 2 pavyzdyje aprašytą būdu pirmiausia yra sumaišomos abi vaisto substancijos su natrio kroskarmelioze, po to pridedami likusieji ingredientai ir gaunamos tabletės, turinčios po 1,25 mg gliburido ir 2 mg roziglitazono (maleato pavidalu).

Specialistai turėtų suprasti, kad parodyti įgyvendinimo variantai gali būti modifikuojami nenukrypstant nuo išradimo esmės ir sferos.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Vaisto substancija 5-chlor-N-[2-[4-[[[(cikloheksilamino)karbonil]-amino]sulfonil]fenil]etil]-2-metoksibenzamidas, turinti šias dalelių dydžių pasiskirstymo charakteristikas:

25 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra tarp 3 ir 11 mikronų,

50 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra tarp 6 ir 23 mikronų ir

75 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra tarp 15 ir 46 mikronų.

2. Vaisto substancija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad dalelių dydžių pasiskirstymas yra:

25 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra tarp 4 ir 7 mikronų,

50 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra tarp 7 ir 13 mikronų ir

75 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra tarp 17 ir 23 mikronų.

3. Vaisto substancijos pagal 1 punktą panaudojimas tabletėje arba kapsulėje.

4. Tabletė arba kapsulė, besiskirianti tuo, kad joje yra vaisto substancijos pagal 1 punktą ir antrojo vaisto, kur antrasis vaistas yra II tipo diabetui gydyti tinkantis vaistas.

5. Tabletė arba kapsulė pagal 4 punktą, besiskirianti tuo, kad antrasis vaistas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš gliukozidazės inhibitorių, tiazolidondionų, biguanidų ir aglinidų.

6. Tabletė arba kapsulė pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad antrasis vaistas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš akarbozės, roziglitazono, pioglitazono, metformino fumarato ir repaglinido.

7. Tabletė arba kapsulė, besiskirianti tuo, kad joje yra vaisto substancijos pagal 1 punktą ir bent vienos labai gerai vandenyje tirpios pagalbinės medžiagos.

8. Tabletė arba kapsulė pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad bent viena labai gerai vandenyje tirpi medžiaga sudaro nuo 45 iki 90 % pagal masę nuo visos kompozicijos masės.

9. Vaisto substancija pagal 1 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirta panaudoti II tipo diabeto gydymui, paskiriant ją tokio gydymo reikalingam pacientui.

10. Vaisto substancija 5-chlor-N-[2-[4-[[[(cikloheksilamino)karbonil]-amino]sulfonil]fenil]etil]-2-metoksibenzamidas pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad turi šias dalelių dydžių pasiskirstymo charakteristikas:

25 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra ne didesnės nei 6 mikronai,

50 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra ne didesnės nei 7-10 mikronų ir

75 % smulkiųjų dalelių reikšmės yra ne didesnės nei 21 mikronas.