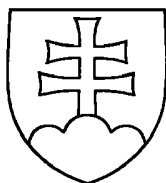


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 16.07.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9715298.7
(32) Dátum priority: 18.07.1997
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 11.07.2000
(86) Číslo PCT: PCT/GB98/02112, 16.07.1998

(21) Číslo dokumentu:

61-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61K 31/64
A 61K 31/70
A 61K 31/715
// (A 61K 31/64
A 61K 31:715
A 61K 31:70)

(71) Prihlasovateľ: SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Buckingham Robin Edwin, Harlow, Essex, GB;
Smith Stephen Alistair, Harlow, Essex, GB;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie inzulínového senzibilizátora, inzulínového sekrečného promotora a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykemickej látky na liečbu diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:
Opisuje sa použitie inzulínového senzibilizátora, inzulínového sekrečného promotora a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykemickej látky na výrobu liečiva na liečbu diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes. Vynález sa ďalej týka farmaceutického prostriedku.

Použitie inzulínového senzibilizátora, inzulínového sekrečného promótoru a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky na liečbu diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus a farmaceutický prostriedok

Oblasť techniky

Použitie inzulínového senzibilizátora, inzulínového sekrečného promótoru a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky na liečbu diabetes mellitus (NIDDM, diabetes II. typu) a stavov spojených s diabetes mellitus.

Doterajší stav techniky

Inzulínové sekrečné promótory sú zlúčeniny, ktoré podporujú zvýšenú sekréciu inzulínu pankreatickými beta bunkami.

Známymi príkladmi inzulínových sekrečných promótorov sú sulfonylmočoviny. Sulfonylmočoviny pôsobia ako hypoglykémické látky a používajú sa v liečbe NIDDM (II. typu diabetes). Príklady sulfonylmočovín zahŕňajú glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid.

α -Glukozidázové inhibičné antihyperglykémické látky ako je akarbóza, emiglitát a muglitol sa bežne používajú v liečbe II. typu diabetes.

Prihláška európskeho patentu, číslo zverejnenia 0 306 228 sa týka určitých tiazolidíndiónových derivátov, o ktorých sa uvádza že majú hypoglykémické a hypolipidémické účinky. Jeden špecifický tiazolidíndión, zverejnený v EP 0 306 228 je 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión (v ďalšom texte označený ako "zlúčenina (I)"). WO94/05 659 zverejňuje niektoré soli zlúčeniny (I), vrátane maleátu.

Zlúčenina (I) je príkladom skupiny anti-hyperglykémických látok, známych ako "inzulínové senzibilizátory". Zlúčenina (I) je potom tiazolidíndiónový inzulínový senzibilizátor.

Prihlášky európskych patentov, čísla zverejnení 0 008 203, 0 139 421, 0 032 128, 0 428 312, 0 489 663, 0 155 845, 0 257 781, 0 208 420, 0 177 353, 0 319 189, 0 332 331, 0 330 332, 0 528 734, 0 508 740; prihlášky európskych

patentov, čísla zverejnení 92/18 501, 93/02 079, 93/22 445 a patenty USA čísla 5 104 888 a 5 478 852 tiež zverejňujú niektoré tiazolidíndiónové inzulínové senzibilizátory.

Ďalšia skupina zlúčenín, všeobecne hodnotená ako látky s inzulínovým senzibilačným účinkom sú látky charakterizované zlúčeninami, ktoré sú zverejnené v medzinárodných prihláškach patentov s číslami zverejnení WO93/21 166 a WO94/01 420. Tieto zlúčeniny sú v tomto texte označené ako "acyklické inzulínové senzibilizátory". Ďalšie príklady acyklických inzulínových senzibilizátorov sú zverejnené v patente USA 5 232 945 a v medzinárodných prihláškach patentov, čísla zverejnení WO92/03 425 a WO91/19 702.

Príklady ďalších inzulínových senzibilizátorov sú zverejnené v prihláške európskeho patentu, číslo zverejnenia 0 533 933, prihláške japonského patentu pod číslom zverejnenia 05 271 204 a v patente USA 5 264 451.

Uvedené publikácie sa tu zahŕňajú týmto odkazom.

V súčasnosti sa celkom neočakávane ukázalo, že zlúčenina (I) v kombinácii s inzulínovým sekrečným promótorom a α -glukozidázovou inhibičnou antihyperglykémickou látkou mimoriadne výhodne účinkuje pri ovládaní glykémie. Taká kombinácia je preto mimoriadne užitočná na liečbu diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes mellitus a stavov, súvisiacich s diabetes mellitus. Ukázalo sa tiež, že liečba je spojená iba s malými vedľajšími účinkami.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie inzulínového senzibilizátora, inzulínového sekrečného promótora a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky na výrobu liečiva na liečbu diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes.

Uvedený spôsob zahŕňa alebo súčasné podávanie inzulínového senzibilizátora, inzulínového sekrečného promótora a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky alebo ich postupné podávanie za sebou.

Spoločné podávanie zahŕňa podávanie prostriedku, ktorá obsahuje inzulínový senzibilizátor, inzulínový sekrečný promótor a α -glukozidázovú inhibičnú anti-

hyperglykémickú látku, alebo podávanie, v podstate súčasné, samostatných prostriedkov každej z účinných látok.

Výhodný inzulínový senzibilizátor je tiazolidíndiónový inzulínový senzibilizátor.

Výhodným tiazolidíndiónovým inzulínovým senzibilizátorom je zlúčenina (I).

Ďalšie výhodné tiazolidíndiónové inzulínové senzibilizátory zahŕňajú:

(+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametyl-2*H*-1-benzopyrán-2-yl)metoxy]-fenyl]metyl]-2,4-tiazolidíndión - troglitazón,

5-[4-[(1-metylcyklohexyl)metoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión - ciglitazón,

5-[4-[2-(5-etylpyridin-2-yl)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión - pioglitazón,

alebo

5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyrán)-5-ylmetyl]tiazolidín-2,4-dión - englitazón.

Výhodné inzulínové sekrečné promótoory sú sulfonylmočoviny.

Výhodné sulfonylmočoviny zahŕňajú zlúčeniny, označované ako glibenklamid, glipizid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid.

Ďalšie sulfonylmočoviny zahŕňajú acetoexamid, karbutamid, chlórpropamid, glibornurid, glikvidón, glisentid, glisoxepid, glyklopyamid a glycyamid.

Ďalšie výhodné inzulínové sekrečné promótoory zahŕňajú repaglinid.

Výhodnou α -glukozidázovou inhibičnou antihyperglykémickou látkou je akarbóza.

Ďalšie výhodné α -glukozidázové inhibičné antihyperglykémické látky sú emiglitát a miglitol.

V jednom uskutočnení uvedené použitie zahŕňa podávanie 2 až 12 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Použitie bližšie zahŕňa podávanie 2 až 4, 4 až 8, alebo 8 až 12 mg zlúčeniny (I) za deň.

Použitie bližšie zahŕňa podávanie 2 až 4 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Použitie bližšie zahŕňa podávanie 4 až 8 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Použitie bližšie zahŕňa podávanie 8 až 12 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Je výhodné, ak použitie zahŕňa podávanie 2 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Je výhodné, ak použitie zahŕňa podávanie 4 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Je výhodné, ak použitie zahŕňa podávanie 8 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Je pochopiteľné, že inzulínový senzibilizátor, napríklad zlúčenina (I), inzulínový sekrečný promótor a α -glukozidázová inhibičná antihyperglykémická látka sa každá podávajú v farmaceuticky prípustnej forme, vrátane farmaceuticky prípustných derivátov, ako sú napríklad farmaceuticky prípustné soli, estery a solváty relevantných farmaceutických účinných látok. V niektorých prípadoch sa v tomto texte používa názov relevantného inzulínového sekrečného promótoru a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky, ktorý môže súvisieť s príslušnou farmaceutickou formou príslušnej účinnej látky; je zrejmé, že v rozsahu tohto vynálezu sú zahrnuté všetky farmaceuticky prípustné formy uvedených účinných látok ako takých.

Vhodné, farmaceuticky prípustné formy solí inzulínového senzibilizátora, napríklad zlúčeniny (I), zahŕňajú formy, opísané v hore uvedených patentoch a prihláškach vynálezov, ako je napríklad EP 0 306 228 a WO9405 659 pre zlúčeninu (I). Výhodná, farmaceuticky prípustná soľ je maleát.

Vhodné, farmaceutické prípustné solvátované formy inzulínového senzibilizátora, napríklad zlúčeniny (I), zahŕňajú solvátové formy opísané v hore uvedených patentoch a prihláškach vynálezov, ako je napríklad EP 0 306 228 a WO94/05 659 pre zlúčeninu (I), najmä hydráty.

Vhodné, farmaceuticky prípustné formy inzulínového sekrečného promótoru a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky závisia od použitého promótoru, pričom zahŕňajú všetky známe, farmaceuticky prípustné formy vybraných foriem jednotlivých inzulínových sekrečných promótorov. Uvedené deriváty, alebo odkazy na ne možno nájsť v základných referenčných príručkách ako sú napríklad britská a americká Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The

Pharmaceutical Press) (napríklad pozri 31. vydanie, strana 341 a tam citované strany).

Inzulínové senzibilizátory, ako je napríklad zlúčenina (I), a/alebo jej farmaceuticky prípustné formy sa môžu pripraviť známymi spôsobmi, napríklad spôsobmi zverejnenými v hore uvedených patentoch a patentových prihláškach, pre zlúčeninu (I) napríklad v EP 0 306 228 a WO94/05 659. Zverejnenia uvedených patentov a patentových prihlášok, napríklad EP 0 306 228 a WO94/05 659 sa tu zahŕňajú týmto odkazom.

Zlúčenina (I) môže jestvovať v jednej alebo viacerých tautomérnych formách; všetky také formy sú zahrnuté do výrazu zlúčenina (I), či sa jedná o jednotlivé tautomérne formy, alebo o ich zmesi. Zlúčenina (I) má chirálny uhlíkový atóm a preto môže jestvovať až v dvoch stereoizomérnych formách; výraz zlúčenina (I) zahŕňa všetky izoméne formy, či sa jedná o jednotlivé izoméry alebo o zmesi izomérov, vrátane racemátov.

Inzulínový sekrečný promótor a α -glukozidázová inhibičná antihyperglykémická látka sa pripravia známymi spôsobmi, napríklad spôsobmi, ktoré možno nájsť alebo odkazy na ne, v základných referenčných príručkách, ako sú napríklad British a US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (napríklad pozri 31. vydanie, strana 341 a tam citované strany).

Výraz "stav spojený s diabetes mellitus" zahŕňa také stavy, ktoré sú v spojení s pre-diabetickým stavom, stavy spojené s vlastnou diabetes mellitus a stavy komplikácií spojených s diabetes mellitus.

Výraz "stavy spojené s pre-diabetickým stavom" zahŕňa stavy ako je inzulínová rezistencia, vrátane dedičnej inzulínovej rezistencie, porušená glukózová tolerancia a hyperinzulinémia.

Výraz "stavy spojené s vlastnou diabetes mellitus" zahŕňajú hyperglykémiu, inzulínovú rezistenciu, vrátane získanej inzulínovej rezistencie a obezitu. Ďalšie stavy spojené s vlastnou diabetes mellitus zahŕňajú hypertenziu a srdcovocievne choroby, najmä aterosklerózu a stavy spojené s inzulínovou rezistenciou. Stavy spojené s inzulínovou rezistenciou zahŕňajú polycystový ovariálny syndróm, steroidmi vyvolanú inzulínovú rezistenciu a tehotenský diabetes.

Výraz "komplikácie spojené s diabetes mellitus" zahŕňa obličkové ochorenia, najmä choroby obličiek spojené s diabetes II. typu, neuropatiu a retinopatiu.

Obličkové ochorenia spojené s II. typom diabetes zahŕňajú nefropatiu, glomerulonefritídu, glomerulárnu sklerózu, hypertenznú nefrosklerózu a posledný stupeň choroby obličiek. Ďalšie obličkové ochorenia, spojené s II. typom diabetes zahŕňajú nefrotický syndróm.

Aby sa predišlo nesprávnemu pochopeniu vyjadrovania skalárnych veličín, vrátane mg množstiev zlúčeniny (I) v farmaceuticky prípustnej forme, skalárne množstvo sa vzťahuje k zlúčenine (I) *per se*; napríklad 2 mg zlúčeniny (I) vo forme maleátu (adičnej soli) je také množstvo maleátovej soli zlúčeniny (I), ktoré obsahuje 2 mg zlúčeniny (I).

Diabetes mellitus výhodne znamená II. typ diabetes.

Mimoriadne priaznivý účinok pri ovládaní glykémie liečbou podľa tohto vynálezu, zistený pri porovnávacích skúškach sa javí ako synergický účinok, účinok je vyšší ako súčet účinkov jednotlivých účinných látok.

Ovládanie glykémie možno charakterizovať bežnými spôsobmi, napríklad stanovovaním typicky používaného glykémického indexu, napríklad hladiny plazmového cukru pri diéte alebo glykozylovaného hemoglobínu (Hb A_{1c}). Uvedené ukazovatele sa stanovujú bežnými postupmi, napríklad postupmi, ktoré opisuje Tuescher A., *Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurements, Clinical Products 1988*.

Vo výhodnom uskutočnení je úroveň dávkovania každej z účinných látok pri použití na liečbu podľa tohto vynálezu nižšia, ako by sa vyžadovala na rovnaké ovládanie glykémie v prípade iba súčtu účinku jednotlivých látok.

Je výhodné, ak sa inzulínový senzibilizátor užíva ako prvá podávaná látka.

Je výhodné, ak sa inzulínový sekrečný promótor užíva ako druhá podávaná látka.

Je výhodné, ak sa α -glukozidázový inhibítor užíva ako tretia podávaná látka.

Ukazuje sa, že liečba podľa tohto vynálezu spôsobuje tiež zlepšenie (v porovnaní s účinkom jednotlivých látok) hladín vyšších glykozylačných konečných produktov (AGE), leptínu a lipidov v sére, vrátane celkového cholesterolu, HDL-

cholesterolu, LDL-cholesterolu, vrátane zlepšenia aj pomerného zastúpenia uvedených látok.

V použití podľa tohto vynálezu sa účinné zložky výhodne podávajú vo forme farmaceutického prostriedku. Už bolo uvedené, že farmaceutické prostriedky môžu zahŕňať všetky liečivé zložky, alebo napríklad iba jedno z liečivo.

Jedno uskutočnenie tohto vynálezu môže podľa uvedeného zahŕňať farmaceutický prostriedok, pozostávajúci z inzulínového senzibilizátora, ako je zlúčenina (I) v množstve najmä 2 až 12 mg, inzulínového sekrečného promotora, α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky a farmaceuticky prípustného nosiča pre uvedené účinné látky.

Uvedené farmaceutické prostriedky sa môžu pripraviť zmiešaním inzulínového senzibilizátora, ako je zlúčenina (I), v množstve najmä 2 až 12 mg, inzulínového sekrečného promotora, α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky a farmaceuticky prípustného nosiča pre uvedené účinné látky.

Farmaceutický prostriedok sa zvyčajne upraví tak, aby bol vhodný na orálne podávanie. Môže sa ale upraviť na iné spôsoby podávania, napríklad na parenterálne podávanie, sublinguálne alebo transdermálne podávanie.

Farmaceutické prostriedky môžu byť v liekovej forme tabliet, kapsúl, práškov, granulátov, pastiliek, čapíkov, rekonštitučných práškov, alebo vo forme tekutých preparátov, ako sú orálne alebo sterilné parenterálne roztoky alebo suspenzie.

Aby sa dosiahla spoľahlivosť pri podávaní liečiva bude výhodné, ak farmaceutický prostriedok podľa tohto vynálezu bude vo forme jednotkovej dávky.

Liekovou formou jednotkových dávok na orálne podávanie môžu byť tablety alebo kapsuly a farmaceutický prostriedok môže obsahovať bežne používané pomocné látky a prísady ako sú spojivá, napríklad sirup, arabská guma, želatína, sorbitol, tragant alebo polyvinylpyrolidón; plnivá, napríklad laktóza, cukor, kukuričný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol alebo glycín; tabletovacie mazivá, napríklad stearan horečnatý; rozvoľňovadlá, napríklad škrob, polyvinylpyrolidón, sodná soľ glykolátu škrobu alebo mikrokryštalická celulóza; alebo farmaceuticky prípustné zmáčadlá, napríklad laurylsulfát sodný.

Uvedené farmaceutické prostriedky sú výhodne vo forme jednotkovej dávky v množstve, ktoré zodpovedá príslušnej dennej dávke.

Výhodné dávkovania inzulínových senzibilátorov zahŕňajú dávkovania, zverejnené v hore uvedených patentoch a patentových prihláškach.

Výhodné jednotkové dávky zlúčeniny (I) zahŕňajú 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 alebo 12 mg zlúčeniny (I).

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno podávať 1 krát až 6 krát denne, najvýhodnejšie ale jedenkrát až dvakrát denne.

Jednotlivé dávky zlúčeniny (I) sú 2 mg.deň⁻¹, 4 mg.deň⁻¹, vrátane 2 mg dvakrát denne, a 8 mg.deň⁻¹, vrátane 4 mg dvakrát denne.

Výhodné dávkovanie zahŕňa jednotkové dávky inzulínového sekrečného promotora, napríklad sulfonylmočoviny, alebo α -glukozidázovej inhibičnej hyperglykémickej látky, vrátane známeho dávkovania známymi jednotkovými dávkami pre tieto zlúčeniny tak, ako sa opisujú, alebo sa na ne odkazuje v základných príručkách, ako sú napríklad britská a americká Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (napríklad pozri 31. vydanie, strana 341 a tam citované strany).

Typické denné dávkovanie sulfonylmočovín, napríklad glibenklamidu je v rozmedzí od 2,5 do 20 mg, napríklad 10 mg dvakrát denne alebo 20 mg raz za deň; typická denná dávka glipizidu je v rozmedzí od 2,5 do 40 mg; typická denná dávka gliklazidu je v rozmedzí od 40 do 320 mg; typická denná dávka tolazamidu je v rozmedzí od 100 do 1000 mg denne; typická denná dávka tolbutamidu je v rozmedzí od 1000 do 3000 mg; typická denná dávka chlórpropamidu je v rozmedzí od 100 do 500 mg a typická denná dávka glikvidónu je v rozmedzí od 15 do 180 mg.

Repaglinid sa môže užívať zvyčajne v množstvách od 0,5 mg do 4 mg a zvyčajne s jedlom, až do typicky maximálnej dennej dávky 16 mg denne.

Pokiaľ sa jedná o dávkovanie α -glukozidázových inhibičných antihyperglykémických látok bude typická denná dávka akarbózy v rozmedzí od 50 do 600 mg, napríklad 100 mg alebo 200 mg za deň.

Tuhé orálne farmaceutické prostriedky možno pripraviť bežne používanými spôsobmi miešania, plnenia alebo tabletovania. Pri použití veľkého podielu plnív možno na rozmiešanie účinnej látky vo farmaceutickom prostredku operáciu miešania opakovať. Tieto operácie sú v odbore bežne známe. Tablety možno obaľovať spôsobmi, ktoré sú v farmaceutickom odbore dobre známe, najmä povlakmi, ktoré sa rozpúšťajú v črevnom trakte.

Orálne tekuté liečivé prípravky môžu mať formu napríklad emulzií, sirupov alebo elixírov, alebo môžu mať formu suchých prípravkov na rekonštitúciu (pred použitím) vo vode, alebo inom vhodnom nosiči. Tieto tekuté prípravky môžu obsahovať bežné prísady ako sú dispergátory, napríklad sorbitol, sirup, metylcelulóza, želatína, hydroxyetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearanu hlinitého, hydrogenované jedlé tuky; emulgátory, napríklad lecitín, monooleát sorbitanu, alebo arabská guma; nevodné nosiče (ktoré môžu zahŕňať jedlé oleje), napríklad mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejovité estery ako napríklad estery glycerolu, propylénglykol, alebo etanol; konzervačné látky, napríklad metyl alebo propyl p-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová; ak sa vyžaduje, môžu obsahovať bežne používané chuťové látky a/alebo farbivá či pigmenty.

Tekuté jednotkové dávkové formy na parenterálne podávanie sa pripravujú z uvedených účinných zlúčenín a sterilného nosiča; v závislosti od zvolenej koncentrácie môžu byť účinné látky rozpustené alebo suspendované v nosiči. Pri príprave roztokov sa účinná zlúčenina rozpustí vo vode na injekcie, pred plnením do vhodnej ampulky alebo liekovky a pred uzavretím sa sterilizuje filtráciou. V nosiči sa výhodne môžu rozpustiť adjuvantá, napríklad miestne anestetikum, konzervačné a tlmivé látky. Na zvýšenie stálosti sa farmaceutické prostriedky môžu po plnení vymrazovať a voda sa odstráni vo vákuu. Parenterálne suspenzie sa pripravujú v podstate rovnakým spôsobom, ale s tým, že zlúčenina (l) sa miesto rozpúšťania v nosiči suspenduje a sterilizácia sa nemôže vykonať filtráciou. Zlúčeninu možno sterilizovať vystavením etylénoxidu pred dispergovaním v sterilnom nosiči. Do nosiča sa výhodne zahrnie povrchovo aktívna látka, aby sa uľahčilo rovnomerné rozptýlenie zlúčeniny v suspenzii.

Farmaceutické prostriedky môžu obsahovať od 0,01 % do 99 % hmotnostných, výhodne od 10 do 60 % hmotnostných účinnej zložky v závislosti od spôsobu podávania.

Ak sa vyžaduje, farmaceutické prostriedky môžu byť balené aj s pripojenými písanými alebo tlačenými pokynmi na používanie.

Farmaceutické prostriedky sa formulujú podľa všeobecných zásad, ako sú zverejnené v základných príručkách, ako sú British a US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (napríklad pozri 31st Edition, strana 341 a strany tam uvedené), alebo v Cosmeticology (Harry, Leonard Hill Books).

Vynález v ďalšom uskutočnení zahŕňa aj farmaceutický prostriedok, obsahujúci inzulínový senzibilizátor, ako je zlúčenina (I), najmä 2 až 12 mg tejto zlúčeniny, inzulínový sekrečný promótor, α -glukozidázovú inhibičnú antihyperglykémickú látku a farmaceuticky prípustný nosič uvedených účinných látok, na použitie ako účinný terapeutický prípravok.

Vynález v ďalšom uskutočnení zahŕňa použitie inzulínového senzibilizátora, ako je zlúčenina (I), najmä 2 až 12 mg tejto zlúčeniny, inzulínového sekrečného promótor, α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky a farmaceuticky prípustného nosiča uvedených účinných látok, na výrobu liečiva na liečbu diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus.

Vynález v ďalšom uskutočnení zahŕňa farmaceutický prostriedok, obsahujúci inzulínový senzibilizátor ako je zlúčenina (I), najmä 2 až 12 mg tejto zlúčeniny, inzulínový sekrečný promótor, α -glukozidázovú inhibičnú antihyperglykémickú látku a farmaceuticky prípustný nosič uvedených účinných látok, na použitie v liečbe diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus.

Rozsah 2 až 4 mg zahŕňa rozsah 2,1 až 4, 2,2 až 4, 2,3 až 4, 2,4 až 4, 2,5 až 4, 2,6 až 4, 2,7 až 4, 2,8 až 4, 2,9 až 4, alebo 3 až 4 mg.

Rozsah 4 až 8 mg zahŕňa rozsah 4,1 až 8, 4,2 až 8, 4,3 až 8, 4,4 až 8, 4,5 až 8, 4,6 až 8, 4,7 až 8, 4,8 až 8, 4,9 až 8, 5 až 8, 6 až 8, alebo 7 až 8 mg.

Rozsah 8 až 12 mg zahŕňa rozsah 8,1 až 12, 8,2 až 12, 8,3 až 12, 8,4 až 12, 8,5 až 12, 8,6 až 12, 8,7 až 12, 8,8 až 12, 8,9 až 12, 9 až 12, 10 až 12, alebo 11 až 12 mg.

V uvedených rozsahoch dávok farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu sa neočakávajú nijaké nepriaznivé toxikologické účinky.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Farmaceutický prostriedok zlúčeniny (I)

Príprava koncentráту: tabletovaný koncentrát sa pripravil z ďalej uvedených materiálov.

Zložka farmaceutického prostriedku	Množstvo (%)
Mletá zlúčenina (I) ako soľ s kyselinou maleínovou	13,25 (čistého maleátu)
Sodná soľ glykolátu škrobu	5,00
Hydroxypropyl metylcelulóza 2910	5,00
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH102)	20,0
Monohydrát laktózy, bežná akosť	do 100
Čistená voda	*

* voda počas spracovania unikne

Potom sa koncentrát formuloval do tabliet s použitím látok:

silá tabliet (farmakologicky)	1,0 mg	2,0 mg	4,0 mg	8,0 mg
účinná zložka:	množstvo (mg na tabletu)			
zlúčenina (I), koncentrát maleátového granulátu	10,00	20,00	40,00	80,00
d'alsie zložky:				
sodná soľ glykolátu škrobu	6,96	6,46	5,46	10,92
mikrokryštalická celulóza (Avicel PH102)	27,85	25,85	21,85	43,70
monohydrát laktózy (Pharmatose DCL15)	104,44	96,94	81,94	163,88
stearan horečnatý	0,75	0,75	0,75	1,50
hmotnosť jadra tablety spolu	150,0	150,0	150,0	300,0
vodný obalovací materiál	4,5	4,5	4,5	9,0
hmotnosť obalenej tablety spolu	154,5	154,5	154,5	309,0

Farmaceutické prostriedky ďalších účinných látok sa pripravili tak, ako sa opisuje v uvedených publikáciách.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie inzulínového senzibilizátora, inzulínového sekrečného promotora a α -glukozidázovej inhibičnej antihyperglykémickej látky na výrobu liečiva na liečenie diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus u cicavcov.

2. Použitie podľa nároku 1, kde inzulínový sekrečný promótor je glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid, tolbutamid, acetoexamid, karbutamid, chlórpropamid, glibornurid, glikvidón, glisentid, glizolamid, glizoxepid, glyklopyamid, glycyamid alebo repaglinid.

3. Použitie podľa nároku 1, kde α -glukozidázová inhibičná antihyperglykémická látka je akarbóza, emiglítát a miglitol.

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde inzulínový senzibilizátor je 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión - zlúčenina (I).

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, ktoré zahŕňa podávanie 2 až 12 mg zlúčeniny (I).

6. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, ktoré zahŕňa podávanie 2 až 4, 4 až 8, alebo 8 až 12 mg zlúčeniny (I).

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, ktoré zahŕňa podávanie 2 až 4 mg zlúčeniny (I).

8. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, ktoré zahŕňa podávanie 4 až 8 mg zlúčeniny (I).

9. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, ktoré zahŕňa podávanie 8 až 12 mg zlúčeniny (I).

10. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, ktoré zahŕňa podávanie 2 mg zlúčeniny (I).

11. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, ktoré zahŕňa podávanie 4 mg zlúčeniny (I).

12. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, ktoré zahŕňa podávanie 8 mg zlúčeniny (I).

13. Použitie podľa nároku 1, kde inzulínový senzibilizátor je vybraný zo skupiny:

(+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametyl-2H-1-benzopyrán-2-yl)metoxy]-fenyl]metyl]-2,4-tiazolidíndión - troglitazón,

5-[4-[(1-metylcyklohexyl)metoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión - ciglitazón,

5-[4-[2-(5-etylpyridín-2-yl)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión - pioglitazón,

alebo

5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyrán)-5-ylmetyl]tiazolidín-2,4-dión – englitazón,

alebo ich farmaceuticky prípustné formy.

14. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje inzulínový senzibilizátor, inzulínový sekrečný promótor, α -glukozidázovú inhibičnú antihyperglykémickú látku a farmaceuticky prípustný nosič pre uvedené účinné látky.

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že inzulínový sekrečný promótor je sulfonylmočovina.

16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 14 alebo 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že inzulínový sekrečný promótor je glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid, tolbutamid, acetohexamid, karbutamid, chlórpropamid, glibornurid, glikvidón, glisentid, glizolamid, glizoxepid, glyklopyamid, glycyamid alebo repaglinid.

17. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že biguanid je metformín, buformín alebo fenformín.

18. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 až 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že inzulínový senzibilizátor je zlúčenina (I).

19. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 až 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 2 až 12 mg zlúčeniny (I).

20. Farmaceutický prostriedok obsahujúci inzulínový senzibilizátor, inzulínový sekrečný promótor, α -glukozidázovú inhibičnú antihyperglykémickú látku a farmaceuticky prípustný nosič pre uvedené účinné látky na použitie ako účinná terapeutická látka.

21. Farmaceutický prostriedok obsahujúci inzulínový senzibilizátor, inzulínový sekrečný promótor, α -glukozidázovú inhibičnú antihyperglykémickú látku a farmaceuticky prípustný nosič pre uvedené účinné látky na použitie na liečenie diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus.

22. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14, 20 alebo 21, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že inzulínový senzibilizátor je vybraný zo skupiny:

(+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametyl-2H-1-benzopyrán-2-yl)metoxy]-fenyl]metyl]-2,4-tiazolidíndión - troglitazón,

5-[4-[(1-metylcyklohexyl)metoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión - ciglitazón,

5-[4-[2-(5-etylpyridin-2-yl)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión - pioglitazón,

alebo

5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyrán)-5-ylmetyl]tiazolidín-2,4-dión - englitazón,

alebo ich farmaceuticky prípustné formy.