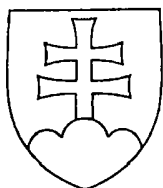


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **4. 12. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **99125761.9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 12. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP00/12174**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/47514**

(11), (21) Číslo dokumentu:

890-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/198,
A61P 5/50

(71) Prihlasovateľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**

(72) Pôvodca: **Guitard Christiane, Hégenheim, FR;**
Müller Beate, Hänner, DE;
Emmons Rebecca, Riehen, DE;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Liečivo obsahujúce hypoglykemické činidlo na liečenie chorôb súvisiacich s porušeným metabolizmom glukózy**

(57) Anotácia:

Použitie hypoglykemického činidla alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na prevenciu či odľadenie progresie prejavov diabetu, najmä II typu, prevenciu či obmedzenie mikrovaskulárnych komplikácií (napr. retinopatie, neuropatie, nefropatie), prevenciu či obmedzenie nadbytočnej kardiovaskulárnej morbidity (napr. infarktu myokardu, arteriálnej okluzívnej choroby, aterosklerózy a mŕtvice) a kardiovaskulárnej mortality, prevenciu rakoviny a zníženie počtu úmrtí na rakovinu; použitie týchto prostriedkov na liečenie chorôb a stavov súvisiacich s porušeným metabolizmom glukózy, porušenou toleranciou glukózy alebo porušenou glukózou nalačno.

Liečivo obsahujúce hypoglykemické činidlo na liečenie chorôb súvisiacich s porušeným metabolizmom glukózy

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka použitia hypoglykemického činidla alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na prevenciu či oddialenie progresie prejavov diabetu, najmä II typu, prevenciu či obmedzenie mikrovaskulárnych komplikácií (napr. retinopatie, neuropatie, nefropatie), prevenciu či obmedzenie nadbytočnej kardiovaskulárnej morbidity (napr. infarktu myokardu, arteriálnej okluzívnej choroby, aterosklerózy a mŕtvice) a kardiovaskulárnej mortality, prevenciu rakoviny a zníženie počtu úmrtí na rakovinu. Ďalej sa predkladaný vynález týka použitia týchto prostriedkov na liečenie chorôb a stavov spojených s porušeným metabolizmom glukózy, porušenou toleranciou glukózy alebo porušenou glukózou na lačno.

Doterajší stav techniky

Porušený metabolizmus glukózy (IGM) sa definuje pomocou krvných hladín glukózy, ktoré prevyšujú normálne rozmedzie, avšak nie sú dostatočne vysoké na splnenie diagnostických kritérií pre diabetes mellitus II typu. Incidencia porušeného metabolizmu glukózy sa v rôznych krajinách líši, avšak obvykle sa vyskytuje dvakrát až trikrát častejšie ako zjavný diabetes. Doteraz sa jednotlivci s poruchou metabolizmu glukózy považovali za prediabetických, avšak údaje pochádzajúce z niektorých epidemiologických štúdií dokazujú, že populácia pacientov s poruchou metabolizmu glukózy je, pokiaľ sa týka ich rizika diabetu a ich rizika kardiovaskulárnej morbidity a mortality, heterogénna. Údaje naznačujú, že pri pacientoch s poruchou metabolizmu glukózy, najmä s poruchou tolerancie glukózy (IGT),

sa nie vždy objaví diabetes, avšak nech už sú diabetickí alebo nie, nachádzajú sa v oblasti vysokého rizika kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Medzi pacientmi s poruchou metabolizmu glukózy (IGM) vykazuje 58 % porušenú toleranciu glukózy (IGT), ďalších 29 % poruchu glukózy na lačno (IFG) a 13 % vykazuje obe abnormality (IFG/IGT). Porušenú toleranciu glukózy charakterizuje zvýšená postprandiálna (po jedle) hyperglykémia, zatiaľ čo porucha glukózy na lačno bola definovaná ADA (viď tabuľka) na základe hladín glukózy na lačno.

Kategórie normálna tolerancia glukózy (NTG), porušeného metabolizmu glukózy (IGM) a diabetes mellitus II typu boli definované ADA v roku 1997 nasledovne.

	NTG	IGM	Diabetes mellitus II typu
IFG			
FPG hladiny (plazmatické hladiny glukózy na lačno)	< 6,1 mmol/l (<110 mg/dl)	6,1 – 7 mmol/l (110 – 126 mg/dl)	> 7 mmol/l (> 126 mg/dl)
A alebo/a alebo			
IGT			
postprandiálne (2 h) hladiny glukózy (75 g OGTT *)	< 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)	7,8 – 11,1 mmol /l (140 – 220 mg/dl)	> 11,1 mmol/l (> 200 mg/dl)

*) Tieto kritériá boli definované pri podmienkach na uskutočňovanie orálneho testu tolerancie glukózy (OGTT) doporučených WHO, t.j. použitím orálneho podania dávky glukózy obsahujúcej ekvivalent 75 g bezvodnej glukózy rozpustenej vo vode a odber krvných vzoriek o 2 hodiny neskôr na analýzu postprandiálnej glukózy. Iné podmienky uskutočňovania OGTT testu

potvrdili asociované riziko kategórií IGT a IFG, čo zahŕňalo: 1) použitie 50 g glukózy namiesto 75 g, 2) použitie náhodnej (nie však na lačno) vzorky glukózy ako analytu, a 3) analýzu postprandiálnej glukózy 1 hodinu po dávke glukózy namiesto 2 hodín. Pri všetkých týchto podmienkach sa glykemické kategórie, ktoré sa už definovali, spojili so zvýšenými rizikami, opísanými nižšie, avšak výhodný je štandardizovaný OGTT kvôli minimalizácii variácie výsledkov testu.

Je známe, že jednotlivci s porušeným metabolizmom glukózy, najmä tí spadajúci do subkategórie s porušenou glukózou na lačno, vykazujú poznateľne vyššiu rýchlosť progresie diabetu ako jednotlivci normoglykemickí, a je známe, že je u nich vysoké kardiovaskulárne riziko, najmä pokiaľ sa u nich objaví diabetes. Je zaujímavé, že pacienti s poruchou metabolizmu glukózy, konkrétnejšie tí spadajúci do subkategórie s porušenou toleranciou glukózy, vykazujú vysokú incidenciu rakoviny, kardiovaskulárnych ochorení a mortality, i keď sa u nich nikdy neobjaví diabetes. Preto sa porucha metabolizmu glukózy, a konkrétnejšie porucha glukózy na lačno, zdá byť vysokým kardiovaskulárnym rizikom, najmä potom, čo sa pacienti stávajú zjavne diabetickými. Porucha tolerancie glukózy je na druhej strane spojená s vysokým rizikom rakoviny, kardiovaskulárneho ochorenia a mortality u nediabetikov a diabetikov. Zvýšené riziko spojené s poruchou tolerancie glukózy je na všetkých iných známych kardiovaskulárnych rizikových faktoroch zahŕňajúcich vek, pohlavie, hypertenziu, nízku hladinu HLD cholesterolu a vysokú hladinu LDL cholesterolu, nezávislé [Lancet 1999; 354: str. 617 až 621].

Jedným z mechanizmov, prostredníctvom ktorého je porušený metabolizmus glukózy, a konkrétnejšie porušená tolerancia glukózy, spojený s mikro- a makroangiopatickými komplikáciami za neprítomnosti abnormálnych hodnôt plazmatických hladín glukózy na lačno diabetikov, je postprandiálna hyperglykémia. Ukázalo sa, že izolovaná postprandiálna hyperglykémia, i keď

u nediabetikov, znižuje hladinu prirodzených činidiel vychytávajúcich voľné radikály (TRAP), ktoré sú obsiahnuté v sére. Ukázalo sa, že zníženie hladiny TRAP sa v experimentálnych podmienkach spája so zvýšením tvorby voľných radikálov a zvýšeným oxidačným stresom. Tieto voľné radikály sú zapojené do patologických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych zmien, ktoré sa spájajú s aterosklerózou, kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou, a rakovinou [Ceriello, A, Diabetic Medicine 15: str. 188 až 193, 1998]. Zníženie prirodzených antioxidantov ako napr. TRAP, v priebehu postprandiálnej hyperglykémie môže vysvetľovať zvýšené kardiovaskulárne riziko u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, a najmä porušenou toleranciou glukózy, u ktorých sa neobjavuje diabetes. Skutočnosť, že porucha tolerancie glukózy je, ako u nediabetikov, tak u diabetikov, nezávislým rizikovým faktorom, z nej robí novú indikáciu oddelenú od diabetu, na prevenciu a liečenie kardiovaskulárnej morbidity a mortality, a rovnako tak i rakoviny.

Porušený metabolizmus glukózy sa spája s nasledujúcimi potencionálnymi chorobami či stavmi:

- 1.) progresia k zjavnému *diabetes mellitus* II typu (kód 250.2 Medzinárodnej klasifikácie chorôb, 9. verzia = ICD-9 kód 250.2) [Diabetes Research and Clinical Practice 1998; 40; S1-S2];
- 2.) zvýšené mikrovaskulárne komplikácie diabetu, najmä retinopatia a ďalšie očné komplikácie diabetu (ICD-9 kód 250.5), nefropatia (ICD-9 kód 250.4), neuropatia (ICD-9 kód 250.6) [Diabetes Care 2000; 23: str. 1113 až 1118], a periférna angiopatia či gangréna (ICD-9 kód 250.7)
- 3.) zvýšená kardiovaskulárna morbidita (ICD-9 kódy 410 až 414), najmä infarkt myokardu (ICD-9 kód 410), koronárnej srdečnej choroby či aterosklerózy (ICD-9 kód 414) a ďalších akútnych a subakútnych foriem koronárnej ischémie (ICD-9 kód

411);

- 4.) nadbytok cerebrovaskulárnych ochorení ako napr. mŕtvica (ICD-9 kódy 430 až 438) [Circulation 1998; 98: 2513 až 2519];
- 5.) zvýšená kardiovaskulárna mortalita (ICD-9 kódy 490 až 459) [Lancet 1999; 354: 617 až 621], a náhla smrť (ICD-9 kód 798.1);
- 6.) vyššia incidencia a miera mortality zhubných novotvarov (ICD-9 kódy 140 až 208) [AM J Epidemiol. 1990; 131: str. 254 až 262, Diabetologia 1999; 42: str. 1050 až 1054].

Medzi ďalšie metabolické poruchy, ktoré sa spájajú s porušeným metabolizmom glukózy patrí dyslipidémia (ICD-9 kód 272), hyperurikémia (ICD-9 kód 790.6), a taktiež hypertenzia (ICD-9 kódy 401 až 404) a angina pectoris (ICD-9 kód 413.9) [Ann Int Med 1998; 128: str. 524 až 533].

Toto široké spektrum ochorení a stavov, ktoré sa spájajú s porušeným metabolizmom glukózy, a najmä s porušenou toleranciou glukózy, predstavuje oblasť ohromnej lekárskej potreby. Mnohé z rovnakých chorôb a stavov sa spájajú ako s porušeným metabolizmom glukózy, tak s diabetom, avšak až nedávny vývoj umožnil identifikovať skutočnosť, že pri nediabetickej populácii s porušeným metabolizmom glukózy, a najmä s porušenou toleranciou glukózy, by mala byť indikácia na prevenciu a liečenie. Preto by u pacientov s porušeným mechanizmom glukózy, a najmä s porušenou toleranciou glukózy alebo/a porušenou glukózou na lačno, malo obnovenie včasnej fázy inzulínovej sekrécie alebo/a zníženie prandiálnej hyperglykémie pomôcť k prevencii či oddialeniu progresie k zjavnému diabetu a na prevenciu či obmedzenie mikrovaskulárnych komplikácií spojených s diabetom pomocou predchádzania objaveniu sa zjavného diabetu. Ďalej by u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, a najmä s porušenou toleranciou glukózy alebo/a porušenou

glukózou na lačno, malo obnovenie včasnej fázy inzulínovej sekrécie alebo/a zníženie postprandiálnej hyperglykémie predísť či znížiť nadbytočnú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu, a predchádzať rakovine či znížiť jej mortalitu u týchto jedincov.

Preto sa štádium medzi normoglykémiou a *diabetes mellitus* II typu, najmä glykemické štádium, stáva predmetom významného záujmu a existuje značná potreba nájsť spôsob inhibície či oddialenia progresie k *diabetes mellitus* II typu, a tiež rozličných kardiovaskulárnych a mikrovaskulárnych stavov a ochorení, a rovnako tak rakoviny, ktoré sa spájajú s poruchou metabolizmu glukózy, a najmä s porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy.

Podstata vynálezu

Teraz sa prekvapivo zistilo, že hypoglykemické činidlá, ako sú činidlá zosilňujúce inzulínovú sekréciu, možno použiť na prevenciu či oddialenia progresie k zjavnému diabetu, na obmedzenie mikrovaskulárnych komplikácií diabetu, na zníženie vaskulárnej, najmä kardiovaskulárnej, mortality a morbidity, a na zníženie zvýšenej mortality týkajúcej sa rakoviny u jedincov s porušenou toleranciou glukózy alebo/a porušenou glukózou na lačno.

Hypoglykemické činidlá zahŕňajú napríklad činidlá zosilňujúce inzulínovú sekréciu či činidlá zosilňujúce senzitivitu voči inzulínu (deblokátory inzulínovej rezistencie) alebo inzulín alebo, pokiaľ je to vhodné, v každom z prípadov ich farmaceuticky prijateľné soli.

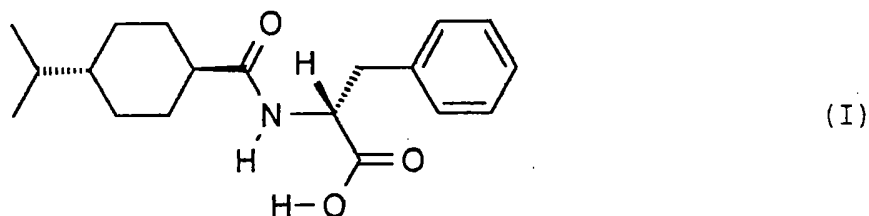
Činidlá zosilňujúce inzulínovú sekréciu sú účinné látky, ktoré majú schopnosť povzbudiť sekréciu inzulínu z pankreatických β -buniek.

Činidlom zosilňujúcim inzulínovú sekréciu (tiež označovaným

ako sekretogogické a inzulinotropné činidlo) je napríklad krátko pôsobiace alebo dlho pôsobiace hypoglykemické činidlo.

Krátko pôsobiacim hypoglykemickým činidlom je napríklad derivát kyseliny fenylactovej, a ďalej gliquidon.

Príslušným fenylalanínovým derivátom je napríklad, nateglinid [N-(trans-4-izopropylcyklohexylkarbonyl)-D-fenylalanín] (viď. EP 196222 a EP 526171) vzorca I



a repaglinid [kyselina (S)-2-etoxy-4-{2-[[3-metyl-1-[2-(1-piperidiny)fenyl]butyl]amino]-2-oxoetyl}benzoová]; vo voľnej forme alebo, pokiaľ je to vhodné, v každom z prípadov ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Termín „nateglinid“ zahŕňa tiež kryštálové modifikácie, ktoré sú opísané napríklad v EP 0526171 B1 resp. v US 5,488,510, ktorých podstata, najmä s ohľadom na identifikáciu, výrobu a charakterizáciu kryštálových modifikácií, sa týmto zahŕňa do predkladaného vynálezu zmienkou, najmä podstata patentových nárokov 8 až 10 uvedeného US patentu (zmieňované H-formy kryštálovej modifikácie), a rovnako tak príslušné zmienky o B-type kryštálovej modifikácie v EP 196222 B1, podstata ktorého, najmä s ohľadom na identifikáciu, výrobu a charakterizáciu B-formy kryštálovej modifikácie, sa týmto zahrnula do predkladaného vynálezu zmienkou. Výhodne sa podľa predkladaného vynálezu použije B- alebo H-typ, výhodnejšie H-typ.

Dlho pôsobiacim hypoglykemikom je napríklad biguanidový derivát či derivát sulfonylmočoviny.

Vhodným biguanidom je napríklad metformin alebo, pokiaľ je to vhodné, jeho farmaceuticky prijateľná soľ, najmä jeho hydrochlorid.

Z príkladov derivátov sulfonylmočoviny (US) poznáme tie, ktoré podnecujú sekréciu inzulínu z pankreatických β -buniek pomocou prenosu signálov inzulínovej sekrécie prostredníctvom receptorov pre deriváty sulfonylmočoviny v bunkovej membráne, a patrí medzi ne, čo však nijak neobmedzuje rozsah vynálezu, tolbutamid; chlorpropamid; tolazamid; acetohexamid; 4-chlor-N-[(1-pyrolidinylamino)karbonyl]-benzénsulfónamid (glykopyramid); glibenklamid (glyburid); gliklazid; 1-butyl-3-matanilylurea; carbutamid; glibonurid; glipizid; gliquidon; glisoxepid; glybutiazol; glibuzol; glyhexamid; glymidin; glypinamid; fenbutamid; a tolylcyklamid alebo, pokiaľ je to vhodné, v každom z prípadov ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Medzi činidlá zosilňujúce inzulínovú sekréciu ďalej patria zástupcovia novej generácie derivátov sulfonylmočoviny, ako sú kalcium-(2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-izoindolinylylkarbonyl)-propionát dihydrát (KAD-1229) a glimepirid (Hoe 490); vo voľnej forme či vo forme farmaceuticky prijateľnej soli.

Medzi činidlá zosilňujúce inzulínovú sekréciu taktiež patria DPP-IV inhibítory, GLP1 a GLP1 agonisty.

DPP-IV je serínová proteáza a katalyzuje odštiepenie N-terminálnych Xaa-Pro alebo Xaa-Ala dipeptidových rezíduí, čo zahŕňa proteín-1 (GLP-1) podobný glukagónu. Príslušné inhibítory DPP-IV zvyšujú cirkulujúce koncentrácie GLP-1, a preto zosilňujú inzulínovú sekréciu.

Príklady DPP-IV inhibítorov sú opísané vo WO 98/19998 a WO 00/34241. Výhodný je 1-{2-[(5-kyanopyridín-2-yl)amino]etyl-

amino}acetyl-2(S)-kyano-pyrolidín-dihydrochlorid (viď príklad 3 z WO 98/19998) a (S)1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]-acetyl-2-kyano-pyrolidín (viď príklad 1 z WO 00/34241).

Inzulínovú sekréciu zosilňujú tiež GLP-1 a GLP-1 agonisty.

Výhodným činidlom zosilňujúcim inzulínovú sekréciu je repaglinid a metformin, najvýhodnejším je nateglinid.

Činidlá zosilňujúce senzitivitu voči inzulínu obnovujú porušenú funkciu inzulínových receptorov v zmysle zníženia inzulínovej rezistencie a následkom toho zosilňujú senzitivitu voči inzulínu.

Vhodným činidlom zosilňujúcim senzitivitu voči inzulínu je napríklad hypoglykemický tiazolidíndiónový derivát (glitazon).

Vhodným glitazonom je napríklad (S)-((3,4-dihydro-2-(fenylmetyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-tiazolidín-2,4-dión (englitazon), 5-[[4-(3-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-fenyl]-metyl]-tiazolidín-2,4-dión (darglitazone), 5-[[4-(1-metyl-cyklohexyl)metoxy)-fenyl]metyl]-tiazolidín-2,4-dión (ciglitzon), 5-[[4-(2-(1-indolyl)etoxy)fenyl]metyl]-tiazolidín-2,4-dión (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]benzyl}-tiazolidín-2,4-dión (BM-13.1246), 5-(2-naftylsulfonyl)-tiazolidín-2,4-dión (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinyl)metyl]fenyl}metán (YM268), 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyetoxy]benzyl}-tiazolidín-2,4-dión (AD-5075), 5-[4-(1-fenyl-1-cyklopropánkarbonylamino)-benzyl]-tiazolidín-2,4-dión (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoxy)fenyl]metyl]-tiazolidín-2,4-dión, 5-[3-(4-chloro-fenyl)]-2-propinyl]-5-fenylsulfonyl)tiazolidín-2,4-dión, 5-[3-(4-chlorofenyl)]-2-propinyl]-5-(4-fluorofenyl-sulfonyl)tiazolidín-2,4-dión, 5-[[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoxy)fenyl]metyl]-tiazolidín-2,4-dión (rosiglitazon), 5-[[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy)fenyl]-metyl]tiazolidín-2,4-dión (pioglitazone), 5-[[4-((3,4-dihydro-6-hydroxy-

2,5,7,8-tetrametyl-2H-1-benzopyran-2-yl)metoxy)-fenyl]-metyl)-tiazolidíne-2,4-dión (troglitazon), 5-[6-(2-fluoro-benzyl-oxy)naftalen-2-ylmetyl]-tiazolidín-2,4-dión (MCC555), 5-{{[2-(2-naftyl)-benzoxazol-5-yl]-metyl}tiazolidín-2,4-dión (T-174) and 5-(2,4-dioxotiazolidín-5-ylmetyl)-2-metoxy-N-(4-trifluorometyl-benzyl)benzamid (KRP297). Výhodné sú pioglitazon, rosiglitazon a troglitazon.

Štruktúru účinných činidiel identifikovaných pomocou generických obchodných názvov možno nájsť v aktuálnom vydaní štandardného kompendia „The Merck Index“ či v databázach, napr. Patents International (napr. IMS World Publications). Ich príslušný obsah je tu týmto zahrnutý zmienkou. Ľubovoľný odborník v odbore vie identifikovať účinné činidlo a, na základe týchto dôkazov, taktiež vie toto činidlo pripravovať a testovať farmaceutické indikácie a vlastnosti v štandardných testovacích modeloch, a to ako *in vitro*, tak i *in vivo*.

Je možné overiť výhodné účinky, ktoré potvrdzujú, že hypoglykemické činidlá, ako sú činidlá zosilňujúce pôsobenie inzulínu, môžu obnoviť včasnú fázu inzulínovej sekrécie a znížiť postprandiálne hladiny glukózy u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy. U pacientov s poruchou metabolizmu glukózy sa dá uskutočniť viacstredisková, dvojité-slepá, randomizovaná štúdia v paralelných skupinách, s cieľom zistiť incidenciu potvrdenej hypoglykémie a účinky na prandiálnu glukózu, spojenú s podávaním 30 mg, 60 mg či 120 mg nateglinidu alebo placeba pred každým hlavným jedlom v priebehu 8 týždňov liečby. Pacienti sa vyberajú na základe hodnôt plazmatickej glukózy 2 hodiny po uskutočnení orálneho testu glukózovej tolerancie (OGTT) so 75 g glukózy, pričom do štúdie sa zahrňajú pacienti v podstate spĺňajúci nasledujúce ďalšie kritériá pre zaradenie do štúdie:

- glykémia dve hodiny po OGTT predstavuje medzi 7,8 až 11,1 mmol/l (jeden OGTT sa uskutoční v priebehu roku predchádzajúceho zaradeniu do štúdie, druhý sa uskutoční

- v priebehu dvoch týždňov pred zaradením do štúdie);
- plazmatická hladina glukózy na lačno predstavuje menej ako 7 mmol/l;
 - index telesnej hmoty (body mass index, BMI) pacientov sa pohybuje medzi 20 až 32 kg/m²;
 - pacienti počas celého priebehu štúdie dodržia predchádzajúcu diétu;
 - zahŕňajú sa muži, neplodné ženy, pôrodu schopné ženy používajúce lekárske schválenú metódu kontroly pôrodu;
 - užívanie iných antidiabetík v priebehu štúdie je neprípustné.

Príslušné dávky napr. nateglinidu sa podávajú s veľkým pohárom vody, a to dvakrát (BID), trikrát (TID) či štyrikrát (QID) denne, v závislosti od počtu hlavných jedál (raňajky, obed, olovrant/desiata, večera). Prvá dávka sa podáva s prvým hlavným jedlom (štandardizované jedlo, t.j. 55 % uhľovodíkov, 25 % tukov a 20 % bielkovín). Vizity sa rozvrhnú tak, že sa uskutočňujú v týždňoch 0, 2, 4 a 8, a pacienti sú nalačno aspoň 7 hodín. Všetky krvné vzorky na laboratórne hodnotenie sa odoberajú medzi 7:00 a 10:00 hodinou rannou. HbA_{1c} sa stanovuje na počiatku a po 8 týždňoch liečby (glukóza na lačno a fruktózamín). Krvné vzorky sa odoberajú 10, 20, 40, 60, 120 a 180 minút po podaní liečiva (čas 0), a stanovujú sa hladiny glukózy a inzulínu. Pri vizitách v týždňoch 0 a 8, pacient dokončí štandardné provokačné jedlo obsahujúce približne 2093,4 kJ a uskutočnia sa stanovenia inzulínu a glukózy.

Zistenia z analýz všetkých získaných dát v takejto štúdií jasne ukazujú, že dvojhodinové prandiálne hladiny glukózy, hladiny HbA_{1c} a fruktózaminu sa prekvapivo a poznateľne znižujú, že sa včasná fáza inzulínovej sekrécie obnovuje, a že nateglinid môže predchádzať alebo oddialiť progresiu k diabetes mellitus II typu. Pomocou dlhšieho liečenia a následného sledovania možno stavom a ochoreniam spojeným s porušeným metabolizmom glukózy predchádzať, či ich obmedziť.

Tento typ štúdie na jednotlivcoch s poruchou metabolizmu glukózy, a najmä porušenou glukózou na lačno a porušenou toleranciou glukózy, sa líši od štúdií u diabetikov, pretože pacienti majú normálne hladiny plazmatickej glukózy na lačno a sú nediabetickí či prediabetickí.

Hypoglykemické činidlá a rovnako tak kombinácie hypoglykemických činidiel sa dajú prekvapivo použiť pri pacientoch s porušeným metabolizmom glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu či oddialenie nástupu stavov zvolených zo skupiny zahŕňajúcej zvýšené mikrovaskulárne komplikácie; zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu; nadbytok cerebrovaskulárnych ochorení, zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu a náhle úmrtia; vyššiu incidenciu a mieru mortality zhubných novotvarov; a ďalšie metabolické poruchy, ktoré sa spájajú s porušeným metabolizmom glukózy.

Hypoglykemické činidlá a rovnako tak kombinácie hypoglykemických činidiel sa dajú ďalej použiť u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu, obmedzenie či oddialenie nástupu stavov zvolených zo skupiny zahŕňajúcej napr. retinopatiu, ďalšie očné komplikácie diabetu, nefropatiu, neuropatiu, periférnu angiopatiu, gangrénu, infarkty myokardu, koronárne choroby srdca, aterosklerózu, ďalšie akútne a subakútne formy koronárnej ischémie, mŕtvicu, dyslipidémiu, hyperurikémiu, hypertenziu, anginu pectoris, mikroangiopatické zmeny, ktorých výsledkom je amputácia, rakovinu, úmrtie na rakovinu, obezitu, urikémiu, inzulínovú rezistenciu, arteriálne okluzívne ochorenie a aterosklerózu.

Podľa predkladaného vynálezu možno použiť činidlá u pacientov s porušeným metabolizmom glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu či oddialenie progresie k zjavnému diabetu, na

zníženie vaskulárnej, najmä kardiovaskulárnej, mortality a morbidity, najmä kardiovaskulárnej morbidity a mortality, a na zníženie zvýšenej mortality v súvislosti s rakovinou u jedincov s porušenou toleranciou glukózy.

Preto sa predkladaný vynález týka spôsobu prevencie či oddialenia progresie k zjavnému *diabetes mellitus* II typu; prevencie, zníženia či oddialenia objavenia stavu zvoleného zo skupiny zahŕňajúcej zvýšené mikrovaskulárne komplikácie, zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu, nadbytok cerebrovaskulárnych ochorení, zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu a náhle úmrtia, vyššiu incidenciu a mieru mortality zhubných novotvarov, a ďalšie metabolické poruchy spojené s poruchou metabolizmu glukózy, pri pacientoch s poruchou metabolizmu glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy.

Predkladaný vynález sa týka najmä spôsobu, ktorý sa používa pri pacientoch s poruchou metabolizmu glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu, zníženie či oddialenie objavenia stavu zvoleného zo skupiny zahŕňajúcej napr. retinopatiu, ďalšie očné komplikácie diabetu, nefropatiu, neuropatiu, periférnu angiopatiu, gangrénu, infarkty myokardu, koronárne choroby srdca, aterosklerózu, iné akútne a subakútne formy koronárnej ischémie, mŕtvicu, dyslipidémiu, hyperurikémiu, hypertenziu, anginu pectoris, mikroangiopatické zmeny, ktorých výsledkom je amputácia, rakovinu, úmrtie na rakovinu, obezitu, urikémiu, inzulínovú rezistenciu, arteriálne okluzívne ochorenie a aterosklerózu.

Preto sa predkladaný vynález týka spôsobu prevencie či oddialenia progresie k zjavnému diabetu, najmä II typu (ICD-9 kód 250.2), prevencie či zníženie mikrovaskulárnych komplikácií, ako sú retinopatia ((ICD-9 kód 250.5), neuropatia (ICD-9 kód 250.6), nefropatia (ICD-9 kód 250.4) a periférna angiopatia či gangréna (ICD-9 kód 250.7), ďalej nazývané ako „mikrovaskulárne“

komplikácie, u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno a porušenou toleranciou glukózy. Ďalej sa predkladaný vynález týka spôsobu prevencie či zníženia stavov excesívnej kardiovaskulárnej morbidity (ICD-9 kódy 410 až 414), napr. infarktu myokardu (ICD-9 kód 410), arteriálnej okluzívnej choroby, aterosklerózy a iných akútnych a subakútnych foriem koronárnej ischémie (ICD-9 kód 411 až 414), ďalej nazývané „kardiovaskulárna morbidita“; prevencie, zníženia či oddialenia objavenia nadbytku cerebrovaskulárnych ochorení, ako sú mŕtvica (ICD-9 kódy 430 až 438); zníženia zvýšenej kardiovaskulárnej mortality (ICD-9 kódy 390 až 459), náhleho úmrtia (ICD-9 kód 798.1); prevencie objavenia rakoviny (ICD-9 kódy 140 až 208) a zníženia úmrtia na rakovinu, v každom prípade u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno a porušenou toleranciou glukózy.

Vynález sa ďalej týka spôsobu prevencie či zníženia iných metabolických porúch spojených s porušeným metabolizmom glukózy, čo zahŕňa napr. hyperglykémiu (vrátane izolovanej postprandiálnej hyperglykémie), dyslipidémiu (ICD-9 kód 272), hyperurikémiu (ICD-9 kód 790.6), a rovnako tak hypertenziu (ICD-9 kód 401 až 404) a anginu pectoris (ICD-9 kód 413.9), v každom prípade u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno a porušenou toleranciou glukózy.

Uvedené kódy a ďalej podľa 9. verzie Medzinárodnej klasifikácie chorôb a odpovedajúce definície, ktoré sa k nim vzťahujú, sa týmto zahŕňajú zmienkou a tvoria taktiež časť predkladaného vynálezu.

Indukcia pomocou hypoglykemických činidiel, najmä včasnej fázy sekrécie, je rýchle reverzibilná a zníženie postprandiálnych hladín glukózy je na prevenciu či liečenie pri tejto indikácii výhodné.

Spôsob zahŕňa podávanie účinného množstva hypoglykemického činidla, ako je činidlo zosilňujúce inzulínovú sekréciu alebo

jeho farmaceuticky prijateľná soľ, pacientovi, ktorý to vyžaduje. Pacientom, ktorý tento spôsob vyžaduje, je teplokrvný živočích vrátane človeka.

Predkladaný vynález sa týka tiež spôsobu na použitie u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, a najmä porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, a súvisiacich chorôb a stavov, ako je prandiálna glykémia, prevencia či oddialenie progresie k zjavnému diabetu, najmä II typu, prevencie, zníženia či oddialenia objavenia mikrovaskulárnych komplikácií, prevencie či obmedzenia gangrény alebo mikroangiopatických zmien, ktorých výsledkom je amputácia, prevencie či zníženia excesívnej kardiovaskulárnej morbidity a kardiovaskulárnej mortality, prevencie rakoviny a zníženia úmrtia na rakovinu.

Predkladaný vynález sa týka tiež spôsobu liečenia stavov a chorôb súvisiacich s poruchou metabolizmu glukózy, a najmä porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy (vrátane izolovanej prandiálnej hyperglykémie), čo zahŕňa obezitu, vyšší vek, rodinnú anamnézu diabetu, tehotenský diabetes, dyslipidémiu, vysoký krvný tlak, urikémiu, inzulínovú rezistenciu, arteriálne okluzívne ochorenie, aterosklerózu, retinopatiu, nefropatiu, angínu pectoris, infarkt myokardu a mŕtvicu.

Túto prevenciu možno výhodne použiť u jedincov s hladinami glukózy v rozmedzí, u ktorého sa v rámci rozsiahlych epidemiologických štúdií potvrdilo, že predstavuje zvýšené kardiovaskulárne riziko a riziko rakoviny. Medzi tieto hladiny patria plazmatické hladiny glukózy vyššie alebo rovné 7,8 mmol/l po OGTT alebo náhodnom stanovení glukózy alebo plazmatickej hladiny glukózy na lačno v rozmedzí odpovedajúcom porušenej glukóze na lačno (plazmatická glukóza na lačno medzi 6,1 a 7 mmol/l). I keď sa objavujú nové epidemiologické údaje dostupné na zníženie glykemických hladín, ktoré sa neoddiskutovateľne

viažu s už uvedenými rizikami, a hoci sa menia medzinárodné štandardy pre definovanie rizikových skupín súvisiacich s porušenou toleranciou glukózy a porušenou glukózou na lačno, je použitie predkladaného vynálezu taktiež garantované pre liečenie tejto skupiny rizík.

Predkladaný vynález sa týka tiež spôsobu, ktorý sa dá použiť u pacientov s porušenou glukózou na lačno, zahŕňajúci podávanie terapeuticky účinného množstva DPP-IV inhibítora.

Predkladaný vynález sa týka použitia hypoglykemického činidla alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva pre pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä s porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu či oddialenie progresie k zjavnému diabetes mellitus II typu; na prevenciu, zníženie či oddialenie objavenia stavu zvoleného zo skupiny zahŕňajúcej zvýšené mikrovaskulárne komplikácie, zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu, nadbytok cerebrovaskulárnych ochorení, zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu a náhle úmrtia, vyššiu incidenciu a mieru mortality zhubných novotvarov, a ďalšie metabolické poruchy, ktoré sa spájajú s poruchou metabolizmu glukózy.

Predkladaný vynález sa týka použitia činidla zosilňujúceho inzulínovú sekréciu, alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, na prípravu liečiva na prevenciu či oddialenie progresie k zjavnému diabetu, najmä II typu, prevenciu či zníženie mikrovaskulárnych komplikácií, prevenciu či zníženie excesívnej kardiovaskulárnej morbidity a kardiovaskulárnej mortality, prevenciu rakoviny a zníženie úmrtia na rakovinu.

Predkladaný vynález sa týka použitia činidla zosilňujúceho inzulínovú sekréciu, alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, na prípravu liečiva pre pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä s porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, a so súvisiacimi chorobami a stavmi, ako je izolovaná prandiálna hyperglykémia, na nasledujúce: na prevenciu

či oddialenie progresie k zjavnému diabetu, najmä II typu, prevenciu či zníženie mikrovaskulárnych komplikácií, prevenciu či zníženie excesívnej kardiovaskulárnej morbidity a kardiovaskulárnej mortality, prevenciu rakoviny a zníženie úmrtia na rakovinu.

Predkladaný vynález sa týka farmaceutickej kompozície pre pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä s porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu či oddialenie progresie k zjavnému diabetes mellitus II typu; na prevenciu, zníženie či oddialenie objavenia stavu zvoleného zo skupiny zahŕňajúcej zvýšené mikrovaskulárne komplikácie, zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu, nadbytok cerebrovaskulárnych ochorení, zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu a náhle úmrtia, vyššiu incidenciu a mieru mortality zhubných novotvarov, a ďalšie metabolické poruchy, ktoré sa spájajú s poruchou metabolizmu glukózy, ktorá obsahuje hypoglykemické činidlo alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa týka farmaceutickej kompozície na prevenciu či oddialenie progresie k zjavnému diabetu, najmä II typu, prevencie či zníženie mikrovaskulárnych komplikácií, prevenciu či zníženie excesívnej kardiovaskulárnej morbidity a kardiovaskulárnej mortality, prevenciu rakoviny a zníženie úmrtia na rakovinu, ktorá obsahuje činidlá zosilňujúce inzulínovú sekréciu alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa týka farmaceutickej kompozície pre pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä s porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy a súvisiacich ochorení a stavov, ako je izolovaná prandiálna glykémia, na nasledujúce: na prevenciu či oddialenie progresie k zjavnému diabetu, najmä II typu, prevenciu či zníženie mikrovaskulárnych komplikácií, prevenciu či zníženie excesívnej

kardiovaskulárnej morbidity a kardiovaskulárnej mortality, prevenciu rakoviny a zníženie úmrtia na rakovinu.

Príslušnú účinnú zložku či jej farmaceuticky prijateľnú soľ možno použiť tiež vo forme hydrátu, alebo zahŕňa iné rozpúšťadlá, ktoré sa použili na kryštalizáciu.

Ďalej sa predkladaný vynález týka kombinácie, ako je kombinovaný prípravok respektíve farmaceutická kompozícia, obsahujúca aspoň jedno činidlo zosilňujúce inzulínovú sekréciu a aspoň jedno činidlo senzibilizujúce voči inzulínu; alebo aspoň dve činidlá zosilňujúce inzulínovú sekréciu; alebo aspoň dve činidlá senzibilizujúce voči inzulínu; ktorá sa dá použiť u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä s porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu či oddialenie progresie k zjavnému *diabetes mellitus* II typu; na prevenciu, zníženie či oddialenie objavenia stavu zvoleného zo skupiny zahŕňajúcej zvýšené mikrovaskulárne komplikácie, zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu, nadbytok cerebrovaskulárnych ochorení, zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu a náhle úmrtia, vyššiu incidenciu a mieru mortality zhubných novotvarov, a ďalšie metabolické poruchy, ktoré sa spájajú s poruchou metabolizmu glukózy.

Ďalší úžitok pri použití kombinácie podľa predkladaného vynálezu spočíva v tom, že nižšie dávky jednotlivých liečiv skombinovaných podľa predkladaného vynálezu možno použiť na zníženie dávkovania, tieto dávky napríklad nemusia byť často nižšie, avšak sa používajú menej často, alebo ich možno použiť na zníženie incidencie vedľajších účinkov. Toto je v súlade s potrebami a požiadavkami liečených pacientov.

Výhodne možno spoločne terapeuticky účinné množstvá účinných činidiel, v súlade s kombináciami podľa predkladaného vynálezu, podávať spoločne alebo postupne v ľubovoľnom poradí, oddelene či v pevnej kombinácii.

Termín „terapeuticky účinné množstvo“ znamená, také množstvo liečiva alebo kombinácie, ktoré vyvolá biologickú alebo lekársku odpoveď potrebnú na dosiahnutie terapeutického účinku pri teplokrvných živočíchoch vrátane človeka, ako sa upresňuje podľa predkladaného vynálezu. „Terapeuticky účinné množstvo“ možno podávať pokiaľ sa podáva jednotlivé hypoglykemické činidlo, a tiež pokiaľ sa podáva, ako pevná, tak voľná, kombinácia hypoglykemických činidiel. „Spoločné účinné množstvo“ môže v kombinácii podľa predkladaného vynálezu zahŕňať tiež neúčinné množstvo aspoň jedného z kombinovaných činidiel, pokiaľ sa dá celkový účinok dosiahnuť kombinovaným podávaním pevnej či voľnej kombinácie.

Farmaceutickú kompozíciu podľa predkladaného vynálezu, ako bola opísaná vyššie a bude opísaná ďalej, možno použiť na spoločné užívanie alebo postupné užívanie v ľubovoľnom poradí, na oddelené užívanie alebo ako pevnú kombináciu.

Výhodnými zložkami pre kombináciu podľa predkladaného vynálezu sú tie, ktoré sa označujú ako výhodné hypoglykemické činidlá, ktoré boli najvýhodnejšie zvolené zo skupiny zahŕňajúcej nateglinid, repaglinid, metformin, pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon, 1-{2-[(5-kyanopyridín-2-yl)amino]etyl-amino}acetyl-2(S)-kyano-pyrolidín, a (S)1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]-acetyl-2-kyano-pyrolidín, alebo, pokiaľ je to vhodné, v každom prípade, ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Podľa jedného uskutočnenia sa predkladaný vynález týka tiež „Kit of parts“, napríklad v tom zmysle, že zložky, ktoré sa majú kombinovať podľa predkladaného vynálezu možno dávkovať nezávisle alebo pomocou rozličných pevných kombinácií s rôznym množstvom zložiek, t.j. spoločne alebo v rôznych časových okamžikoch. Jednotlivé zložky „Kit of parts“ možno potom podávať napríklad súčasne alebo chronologicky rozložene, t.j. v rozličných časových okamihoch a v rovnakých alebo v rozličných časových intervaloch pre ľubovoľnú zložku. Výhodne sa časové intervaly

volia tak, že účinok na liečnú chorobu či liečený stav je pri kombinovanom použití častí väčší ako účinok, ktorý by sa dosiahol pri použití len jednej, ľubovoľnej zo zložiek.

Vynález sa ďalej týka obchodného balenia obsahujúceho kombináciu podľa predkladaného vynálezu spoločne s inštrukciami pre súčasné, oddelené alebo postupné užívanie.

Zlúčeniny, ktoré sa majú kombinovať, môžu byť vo forme farmaceuticky prijateľných solí. Pokiaľ tieto zlúčeniny majú napríklad aspoň jedno zásadité centrum, môžu vytvoriť adičné soli s kyselinou. Dajú sa vytvoriť aj príslušné adičné soli s kyselinou obsahujúcou, pokiaľ sa to žiada, ďalšie zásadité centrum. Zlúčeniny, ktoré obsahujú kyselinovú skupinu (napríklad karboxylovú skupinu) môžu tvoriť soli aj so zásadami.

Farmaceuticky prijateľnými soľami napríklad nateglinidu sú napríklad soli tvorené so zásadami, menovite kationové soli, ako sú soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín, a rovnako tak amóniové soli.

Farmaceutické kompozície podľa predkladaného vynálezu možno pripraviť už známymi spôsobmi, pričom sú vhodné na enterálne, ako orálne alebo rektálne, a parenterálne podávanie cicavcom (teplokrvným živočíchom), vrátane človeka, a obsahujú terapeuticky účinné množstvo farmaceuticky účinnej zlúčeniny, samotnej alebo v kombinácii s jedným či viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi, obzvlášť vhodnými pre enterálne a parenterálne podávanie.

Nové farmaceutické prostriedky obsahujú napríklad približne od 10 % približne do 100 %, výhodne 80 %, výhodne približne od 20 % približne do 60 %, účinnej zložky. Farmaceutickými prostriedkami podľa vynálezu na enterálne či parenterálne podávanie sú napríklad prostriedky v jednotkových dávkovacích formách, ako sú cukrom potiahnuté tablety, tablety, kapsle alebo čapíky, a ďalej ampulky. Tieto prostriedky sa pripravujú už

známymi spôsobmi, napríklad pomocou bežného zmiešania, granulácie, potahovania cukrom, rozpúšťania alebo lyofilizačných procesov. Takto sa dajú farmaceutické prostriedky na orálne užívanie získať zmiešaním účinnej látky s pevnými nosičmi, a ak je to nutné, granuláciou získanej zmesi, a spracovaním tejto zmesi či granátu, ak je to žiaduce či nutné, po pridaní vhodných pomocných látok, čím možno získať tablety alebo jadrá cukrom potiahnutých tabliet.

Vhodnými dávkami hypoglykemických činidiel pri použití podľa predkladaného vynálezu môžu byť napríklad dávky používané pri už známych činidlách. Napríklad, dajú sa užívať tablety repaglinidu v dávkach 0,5 mg, 1 mg či 2 mg účinnej látky alebo tablety metforminu v dávkach 500 mg alebo 850 mg účinnej látky. Tieto dávky sa dajú použiť tiež pri činidlách, ktoré sa kombinujú podľa predkladaného vynálezu. Odborník v odbore je na základe svojich vedomostí dostatočne schopný stanoviť určité dávky pre určité hypoglykemické činidlá, nech už sa užívajú samostatne alebo v kombinácii.

Nateglinid (I) sa výhodne podáva teplokrvnému živočíchovi, v prípade, že teplokrvným živočíchom je človek s telesnou hmotnosťou približne 70 kg, v dávke, ktorá sa pohybuje v rozmedzí približne od 5 do 1200, výhodnejšie od 25 do 800, mg/deň. Výhodné dávky obsahujú 30 mg, 60 mg alebo 120 mg nateglinidu a podávajú sa výhodne pred hlavnými jedlami. Dávkovací režim závisí od počtu hlavných jedál, t.j. podávanie sa uskutočňuje dvakrát denne (BID) alebo trikrát denne (TID) alebo štyrikrát denne (QID).

Nasledujúce príklady uskutočnenia predkladaného vynálezu slúžia na ilustráciu opisovaného vynálezu, avšak v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 - Tablety nateglinidu (I)

Pripraví sa 216000 tabliet, z ktorých každá obsahuje 120 mg nateglinidu (I), a to nasledovne:

Zloženie:

nateglinid (I)	12,960 kg
Laktóza	30,564 kg
mikrokryštalická celulóza	15,336 kg
Povidon	2,592 kg
natriumkroskarmelóza	3,974 kg
koloidný oxid kremičitý	1,382 kg
stearan horečnatý	1,231 kg
poťah: žltý (opadry yellow)	1,944 kg
čistená voda*	qs

*: v priebehu procesu sa odstráni

Spôsob prípravy:

Mikrokryštalická celulóza, povidon, časť natriumkroskarmelózy, nateglinid (I) a laktóza sa zmiešajú vo vysokootáčkovom mixéri a potom granulujú pomocou čistenej vody. Vlhký granulát sa suší v sušiči s fluidným lôžkom a pretláča cez sito. Koloidný oxid kremičitý a zvyšok natriumkroskarmelózy sa zmiešajú, pretlačia cez sito a zmiešajú sa so suchým granulátom vo V-zmiešavači. Stearan horečnatý sa pretlačí cez sito, zmieša sa so zmesou z V-zmiešavača a potom sa táto zmes lisuje do tabliet. Žltý (opadry yellow) sa suspenduje v čistenej vode a potom sa touto poťahovou suspenziou poťahujú tablety.

Príklad 2 - Galenické prípravky nateglinidu (I) č. 1

intragranulárne:

nateglinid (I)	120 mg
monohydrát laktózy	283 mg

mikrokryštalická celulóza	142 mg
povidon	24 mg
natriumkroskarmelóza	24 mg

extragranulárne:

stearan horečnatý	7 mg
beloba (opadry white)	20 mg

Príklad 3 - Galenické prípravky nateglinidu (I) č. 2

intragranulárne:

nateglinid (I)	120 mg
monohydrát laktózy	283 mg
mikrokryštalická celulóza	142 mg
povidon	24 mg
natriumkroskarmelóza	24 mg

extragranulárne:

natriumkroskarmelóza	12,8 mg
stearan horečnatý	11,4 mg
žltý (opadry yellow)	18,0 mg
koloidný oxid kremičitý	12,8 mg

Príklad 4 - Tablety nateglinidu

Pripraví sa 108000 tabliet, z ktorých každá obsahuje 120 mg nateglinidu, a to nasledovne:

Zloženie:

nateglinid (I)	12,960 kg
laktóza	30,564 kg
mikrokryštalická celulóza	15,336 kg
povidon	2,592 kg
natriumkroskarmelóza	3,974 kg

koloidný oxid kremičitý	1,382 kg
stearan horečnatý	1,231 kg
poťah: žlt (opadry yellow)	1,944 kg
čistená voda*	Qs

*: v priebehu procesu sa odstráni

Spôsob prípravy:

Mikrokryštalická celulóza, povidon, časť natriumkroskarmelózy, nateglinid (I) a laktóza sa granulujú v granulátore Collette-gral s prídavkom čistenej vody. Vlhký granulát sa suší v sušiči s fluidným ložiskom a pretláča cez sito. Koloidný oxid kremičitý a zvyšok natriumkroskarmelózy sa zmiešajú, pretlačia cez sito a zmiešajú sa so suchým granulátom vo V-zmiešavači. Stearan horečnatý sa pretlačí cez sito, zmieša sa so zmesou z V-zmiešavača a potom sa táto zmes lisuje do tabliet. Žlt (opadry yellow) sa suspenduje v čistenej vode a potom sa touto poťahovou suspenziou poťahujú tablety.

Varianty toho spôsobu prípravy zahŕňajú pridanie koloidného oxidu kremičitého a zvyšku natriumkroskarmelózy k druhej náplni granulátora po sušení, potom spoločné pretláčanie; a zmiešaním až troch dávok z granulátora/sušiča na dávku.

Príklad 5 - Farmaceutická kompozícia nateglinidu (120 mg)

nateglinid (I)	120 mg
monohydrát laktózy	283 mg
mikrokryštalická celulóza	142 mg
povidon	24 mg
natriumkroskarmelóza	36,8 mg
stearan horečnatý	11,4 mg
žlt (opadry yellow)	18,0 mg
koloidný oxid kremičitý	12,8 mg

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie hypoglykemického činidla alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva pre pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, najmä s porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu či oddialenie progresie k zjavnému *diabetes mellitus* II typu; na prevenciu, zníženie či oddialenie objavenia sa stavu zvoleného zo skupiny zahŕňajúcej zvýšené mikrovaskulárne komplikácie, zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu, nadbytok cerebrovaskulárnych ochorení, zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu a náhle úmrtia, vyššiu incidenciu a mieru mortality zhubných novotvarov, a ďalšie metabolické poruchy, ktoré sa spájajú s poruchou metabolizmu glukózy.

2. Použitie podľa nároku 1 na prípravu liečiva pre pacientov s poruchou metabolizmu glukózy a súvisiacimi chorobami a stavmi, ako je izolovaná prandiálna hyperglykémia, na prevenciu či oddialenie progresie ku zjavnému diabetu, najmä II typu, na prevenciu či zníženie mikrovaskulárnych komplikácií, na prevenciu či zníženie kardiovaskulárnej morbidity, na zníženie kardiovaskulárnej mortality, na prevenciu rakoviny a zníženie úmrtia na rakovinu.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2 na prípravu liečiva na liečenie alebo prevenciu stavov a chorôb súvisiacich s porušenou toleranciou glukózy alebo, prípadne, porušenou glukózou na lačno.

4. Použitie podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 3 na prípravu liečiva na použitie pri pacientoch s poruchou metabolizmu glukózy, najmä porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu, obmedzenie či oddialenie objavenia stavov zvolených zo skupiny zahŕňajúcej napríklad retinopatiu, ďalšie očné komplikácie diabetu, nefropatiu,

neuropatiu, periférnu angiopatiu, periférnu angiopatiu alebo gangrénu, infarkty myokardu, koronárne choroby srdca, aterosklerózu, ďalšie akútne a subakútne formy koronárnej ischémie, mŕtvicu, dyslipidémiu, hyperurikémiu, hypertenziu, anginu pectoris, mikroangiopatické zmeny, ktorých výsledkom je amputácia, rakovinu, úmrtie na rakovinu, obezitu, urikémiu, inzulínovú rezistenciu, arteriálne okluzívne ochorenie a aterosklerózu.

5. Použitie podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 3 na prípravu liečiva na liečenie chorôb a stavov súvisiacich s izolovanou prandiálnou hyperglykémiou alebo/a porušenou glukózou na lačno, čo zahŕňa obezitu, vyšší vek, rodinnú anamnézu diabetu, tehotenský diabetes, dyslipidémiu, vysoký krvný tlak, urikémiu, inzulínovú rezistenciu, arteriálne okluzívne ochorenie, aterosklerózu, retinopatiu, nefropatiu, angínu pectoris, infarkt myokardu a mŕtvicu.

6. Použitie podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 5 na prípravu liečiva na prevenciu pri pacientoch s výchytkami prandiálnej glukózy v abnormálnom rozmedzí, t.j. s hladinami plazmatickej glukózy 2 hodiny po uskutočnení orálneho testu tolerancie glukózy alebo náhodného glukózového testu, ktoré sa pohybujú medzi 7,8 až 11,1 mmol/l.

7. Použitie podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 6, pri ktorom je hypoglykemickým činidlom

- (i) Činidlo zosilňujúce inzulínovú sekréciu, vybraté zo skupiny zahŕňajúcej vhodné deriváty kyseliny fenyloctovej, gliquidon, vhodné biguanidy, deriváty sulfonylmočoviny, DPP-IV inhibítory, GLP1 a GLP1 agonisty, alebo v každom prípade, pokiaľ je to vhodné, ich farmaceuticky prijateľnú soľ; a
- (ii) Činidlo zosilňujúce senzitivitu voči inzulínu, vybraté zo skupiny zahŕňajúcej glitazony, ako sú pioglitazon,

rosiglitazon a troglitazon alebo v každom prípade, pokiaľ je to vhodné, ich farmaceuticky prijateľnú soľ.

8. Použitie podľa nároku 7, pri ktorom je činidlo zosilňujúce inzulínovú sekréciu zvolené zo skupiny zahŕňajúcej sulfonylmočovinu, repaglinid, nateglinid, DPP-IV inhibítor, GLP1 a GLP1 agonistov, alebo v každom prípade, pokiaľ je to vhodné, ich farmaceuticky prijateľnú soľ.

9. Použitie podľa nároku 8, pri ktorom je činidlom zosilňujúcim inzulínovú sekréciu nateglinid alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

10. Farmaceutická kompozícia určená pre subjekty s poruchou metabolizmu glukózy, najmä s porušenou glukózou na lačno alebo/a porušenou toleranciou glukózy, na prevenciu či oddialenie progresie ku zjavnému *diabetes mellitus* II typu; na prevenciu, zníženie či oddialenie objavenia stavu zvoleného zo skupiny zahŕňajúcej zvýšené mikrovaskulárne komplikácie, zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu, nadbytok cerebrovaskulárnych ochorení, zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu a náhle úmrtia, vyššiu incidenciu a mieru mortality zhubných novotvarov, a ďalšie metabolické poruchy, ktoré sa spájajú s poruchou metabolizmu glukózy, obsahujúca hypoglykemické činidlo alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič.