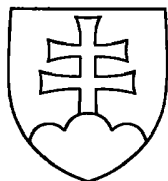


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 16.07.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9715306.8
(32) Dátum priority: 18.07.1997
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 11.07.2000
(86) Číslo PCT: PCT/GB98/02109, 16.07.1998

(21) Číslo dokumentu:

60-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 31/64
A 61K 31/44
// (A 61K 31/64
A 61K 31:44)

(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 a podmaximálneho množstva inzulínového sekrečného promótoru na liečenie diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:
Opisuje sa použitie inzulínového senzibilizátora a podmaximálneho množstva inzulínového sekrečného promótoru na výrobu liečiva na liečenie diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus u cicavcov, ktoré zahŕňa podávanie účinného, farmaceuticky prípustného množstva cicavcovi. Vynález sa ďalej týka farmaceutického prostriedku.

Použitie inzulínového senzibilizátora a pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promótoru na liečenie diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus a farmaceutický prostriedok

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia inzulínového senzibilizátora a pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promótoru na liečby diabetes mellitus, najmä od inzulínu nezávislej diabetes (NIDDM, diabetes II. typu), a stavov spojených s diabetes mellitus.

Doterajší stav techniky

Inzulínové sekrečné promótorov 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 na liečbu NIDDM (II. typu diabetes). Príklady sulfonylmočovín zahŕňajú glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid.

Prihláška európskeho patentu, číslo zverejnenia 0 306 228 sa týka určitých tiazolidíndiónových derivátov, u 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.

V súčasnosti sa celkom neočakávane ukázalo, že zlúčenina (I) v kombinácii s pod-maximálnym množstvom inzulínového sekrečného promotora mimoriadne výhodne účinkuje pri ovládaní glykémie, s minimálnymi vedľajšími nepriaznivými účinkami. Taká kombinácia je preto mimoriadne užitočná na liečbu diabetes mellitus a stavov súvisiacich s diabetes mellitus. Znižovanie dávky inzulínového sekrečného promotora v prítomnosti plnej dávky inzulínovej senzibilizujúcej látky má tiež výhodu a to v tom, že možno znížiť pravdepodobnosť, frekvenciu a/alebo úpornosť hypoglykémických príhod.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie inzulínového senzibilizátora a pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promotora na výrobu liečiva na liečenie diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes a stavov spojených s diabetes mellitus u cicavcov, napríklad u človeka.

Z ďalšieho hľadiska vynález zahŕňa inzulínový senzibilizátor, napríklad zlúčeninu (I), spolu s pod-maximálnym množstvom inzulínového sekrečného promotora na použitie na liečbu diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes a stavov spojených s diabetes mellitus.

Z ďalšieho hľadiska sa vynález týka použitia inzulínového senzibilizátora, napríklad zlúčeniny (I), a pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promotora na výrobu farmaceutického prostriedku na liečbu diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes a stavov spojených s diabetes mellitus.

Vynález ďalej zahŕňa spôsob zníženia pravdepodobnosti, frekvencie a/alebo úpornosti hypoglykémických príhod; uvedený spôsob zahŕňa podávanie účinného, netoxického a farmaceuticky prípustného množstva inzulínového senzibilizátora a pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promotora.

Podľa uvedeného vynález zahŕňa inzulínový senzibilizátor, napríklad zlúčeninu (I), spolu s inzulínovým sekrečným promótorom na použitie na zníženie pravdepodobnosti, frekvencie a/alebo úpornosti hypoglykémických príhod pri liečbe diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes a stavov spojených s diabetes mellitus, pričom dávka uvedeného inzulínového sekrečného promotora je pod-maximálna dávka.

Z iného hľadiska vynález zahŕňa použitie inzulínového senzibilizátora, napríklad zlúčeniny (I) a inzulínového sekrečného promotora na výrobu farmaceutického prostriedku na zníženie pravdepodobnosti, frekvencie a/alebo úpornosti hypoglykémických príhod na liečbu diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes a stavov spojených s diabetes mellitus, pričom množstvo inzulínového sekrečného promotora je pod-maximálne.

Uvedený spôsob zahŕňa buď súčasné podávanie inzulínového senzibilizátora, napríklad zlúčeniny (I) a pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promotora alebo ich postupné podávanie za sebou.

Spoločné podávanie zahŕňa podávanie farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje inzulínový senzibilizátor spolu s pod-maximálnym množstvom inzulínového sekrečného promotora alebo podávanie, v podstate súčasné, samostatných prostriedkov každej z uvedených účinných látok.

Vhodný inzulínový senzibilizátor je tiazolidíndiónový inzulínový senzibilizátor.

Vhodným tiazolidíndiónovým inzulínovým senzibilizátorom je zlúčenina (I).

Ďalšie výhodné tiazolidíndiónové inzulínové senzibilizátory zahŕňajú:

(+)-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.

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.

V jednom uskutočnení 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) a inzulínový sekrečný promótor sa podávajú v farmaceuticky prípustnej forme, vrátane farmaceuticky prípustných derivátov, ako sú napríklad farmaceuticky prípustné soli, estery a ich solváty, relevantných farmaceutických účinných látok. V niektorých prípadoch sa v tomto texte používa názov relevantného inzulínového sekrečného promótoru, ktorý môže súvisieť s príslušnou farmaceutickou formou príslušnej

účinnnej látky; je zrejmé, že v rozsahu tohto vynálezu sú zahrnuté všetky farmaceuticky prípustné formy uvedených účinných látok ako takých, vrátane farmaceuticky prípustných foriem solí a farmaceuticky prípustných foriem solvátov.

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.

Výhodné 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 promotora závisia od použitého promotora, pričom zahŕňajú všetky známe, farmaceuticky prípustné formy vybraných foriem jednotlivých inzulínových sekrečných promotorov. 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, 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 tautoméne 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 sa pripraví 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).

V tomto texte používaný výraz "pod-maximálne množstvo" inzulínového sekrečného promótoru znamená množstvo, ktoré je menšie ako príslušná dávka nekombinovaného príslušného inzulínového sekrečného promótoru, ktorá sa uvádza, alebo sa na ňu odkazuje v základných príručkách, napríklad v British National Formulary (BNF), 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). (Pod-maximálne množstvo je menšie ako 100 % a typicky je v rozmedzí od 5 do 95 %, napríklad 75 %, 80 %, 90 %, alebo 95 % príslušnej maximálnej dávky.)

V BNF sa napríklad uvádza maximálna dávka pre glibenklamid 15 mg denne; potom pod-maximálne množstvo glibenklamidu, podávané spolu s inzulínovým senzibilizátorom bude typicky 1,5 až 12,5 mg denne. Iný príklad je pre gliklazid: maximálna denná dávka gliklazidu podľa BNF je 320 mg denne; potom pod-maximálne množstvo gliklazidu, podávané v kombinácii s inzulínovým senzibilizátorom bude 20 až 300 mg denne. V ďalšom príklade je podľa BNF pre glipizid maximálna dávka typicky 40 mg denne; potom pod-maximálne množstvo glipizidu, podávaného spolu s inzulínovým senzibilizátorom je typicky 5 až 30 mg denne. Pre tolazamid, ako štvrtý príklad, je v BNF uvádzaná maximálna denná dávka 1 g; potom pod-maximálne množstvo tolazamidu, podávaného v kombinácii spolu so inzulínovým senzibilizátorom je typicky 50 až 950 mg denne. Pre tolbutamid, v piatom príklade, sa v BNF uvádza maximálna denná dávka 2 g; potom pod-maximálne množstvo tolbutamidu, podávaného v kombinácii spolu s inzulínovým senzibilizátorom je typicky 10 mg až 1,75 g denne.

Výraz "stav spojený s diabetes mellitus" tu znamená 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 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 a steroidmi vyvolanú inzulínovú rezistenciu a tehotenský diabetes.

"Komplikácie spojené s diabetes mellitus" zahŕňajú 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, nefrotický syndróm, hypertenznú nefrosklerózu a posledný stupeň choroby obličiek.

Výraz "farmaceuticky prípustný" sa tu používa tak, že zahŕňa humánne aj veterinárne použitie; napríklad výraz "farmaceuticky prípustný" zahŕňa aj veterinárne prijateľnú zlúčeninu.

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.

Inzulínový senzibilizátor sa výhodne podáva ako prvý.

V liečbe podľa tohto vynálezu sa inzulínový senzibilizátor podáva na úrovni jeho príslušnej normálnej dávky, napríklad zlúčenina (I) sa podáva v dávke, vybranej z rozmedzia 2 až 12 mg denne, napríklad 1, 2, 4, alebo 8 mg denne.

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 1998.

V spôsobe podľa tohto vynálezu sa účinné látky výhodne podávajú vo forme farmaceutických prostriedkov. Ako už bolo uvedené, farmaceutické prostriedky môžu zahŕňať obidve liečiva alebo iba jedno z uvedených liečiv.

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, pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promotora 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, pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promotora a farmaceuticky prípustného nosiča pre uvedené účinné látky.

Farmaceutický prostriedok sa zvyčajne upraví tak, aby bol vhodná 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, tragakant 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.

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

Vhodné 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.

Tuhé orálne farmaceutické prostriedky možno pripraviť bežne používanými spôsobmi miešania, plnenia alebo tabletovania. Pri použití veľkého podielu plnív možno na rozmiešanie účinnej látky v prostriedku 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 (I) sa miesto rozpúšťania v nosiči suspenduje a sterilizácia sa nemôže vykonať filtráciou. Zlúčeninu možno sterilizovať vystavením účinku 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 tlačnými 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, pod-maximálne množstvo inzulínového sekrečného promotora 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, pod-maximálne množstva inzulínového sekrečného promotora 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, pod-maximálne množstvo inzulínového sekrečného promotora 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 prostriedkov podľa tohto vynálezu neboli zaznamenané nijaké nepriaznivé toxikologické účinky.

Ďalej uvedený príklad bližšie objasňuje vynález, ale v žiadnom smere neobmedzuje rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Farmaceutické prostriedky pre zlúčeninu (I)

Príprava koncentráту: tableťovaný 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	20,0
Monohydrát laktózy, bežná akosť	do 100
Čistená voda	*

*voda počas spracovania unikne

Potom sa koncentrát formuloval do tabliet s použitím látok:

сила таблеток (фармакологически)	1,0 мг	2,0 мг	4,0 мг	8,0 мг
účinná zložka:	množstvo (mg na tabletu)			
zlúčenina (I), koncentrát maleátového granulátu	10,00	20,00	40,00	80,00
ďalšie zložky:				
sodná soľ glykolátu škrobu	6,96	6,46	5,46	10,92
mikrokryštalická celulóza	27,85	25,85	21,85	43,70
monohydrát laktózy	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 a pod-maximálneho množstva inzulínového sekrečného promotora na výrobu liečiva na liečenie diabetes mellitus a stavov spojených s diabetes mellitus u cicavcov.

2. Použitie podľa nároku 1, kde inzulínový sekrečný promotor je sulfonylmočovina.

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

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) alebo jej tautomernej formy a/alebo jej farmaceuticky prípustného derivátu.

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-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.

14. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje inzulínový senzibilizátor, pod-maximálne množstvo inzulínového sekrečného promotora 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 a tolbutamid, acetoexamid, karbutamid, chlórpropamid, glibornurid, glikvidón, glisentid, glizolamid, glizoxepid, glyklopyamid a glycyamid alebo repaglinid.

17. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 až 16, v y-
z n a č u j ú c i s a t ý m, že inzulínový senzibilizátor je zlúčenina (I).

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 obsahuje 2 až 12 mg zlúčeniny (I).

19. Farmaceutický prostriedok obsahujúci inzulínový senzibilizátor, pod-
maximálne množstvo inzulínového sekrečného promotora a farmaceuticky prípustný
nosič pre uvedené účinné látky na použitie ako účinná terapeutická látka.

20. Farmaceutický prostriedok obsahujúci inzulínový senzibilizátor, pod-
maximálne množstvo inzulínového sekrečného promotora a farmaceuticky prípustný
nosič pre uvedené účinné látky na použitie na liečbu diabetes mellitus a stavov
spojených s diabetes mellitus.

21. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14, 19 alebo
20, 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-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,

alebo ich tautomérna forma a/alebo ich farmaceuticky prípustné deriváty.