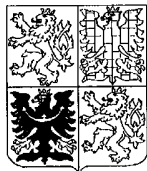


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.10.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.10.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9721692**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/GB98/03067**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/18944**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1298

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/427

A 61 K 31/4439

A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:
SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:
Buckingham Robin Edwin, Harlow, GB;
Smith Stephen Alistair, Harlow, GB;

(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Léčivo pro léčení hyperglykémie a farmaceutický
prostředek s obsahem senzitizeru inzulínu**

(57) Anotace:
Použití senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl a dále farmaceutický prostředek, který obsahuje senzitizer inzulínu a farmaceuticky přijatelný nosič pro použití k léčbě hyperglykémie.

**Léčivo pro léčení hyperglykémie a farmaceutický prostředek
s obsahem sensitizéru inzulínu**

Oblast techniky

Vynálezem je použití senzitivizéru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl a dále farmaceutický prostředek, který obsahuje senzitivizér inzulínu a farmaceuticky přijatelný nosič pro použití k léčbě hyperglykémie.

Dosavadní stav techniky

Evropská patentová přihláška, publikační číslo 0 306 228, se týká jistých thiazolidindionových derivátů, o nichž bylo zveřejněno, že mají hypoglykemickou a hypolipidemickou aktivitu. Jistý zvláštní thiazolidindion zveřejněný v EP 0 306 228 je 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dion (dále jen "sloučenina (I)"). WO 94/05659 zveřejňuje určité soli sloučeniny (I) včetně maleátové soli.

Sloučenina (I) je příkladem třídy antihyperglykemických látek známých jako "senzitivizéry inzulínu". Obzvláště sloučenina (I) je thiazolidindionový senzitivizér inzulínu.

Evropské patentové přihlášky publikačních čísel
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,

04.05.01

- 1a -

0 332 331, 0 332 332, 0 528 734 a 0 508 740, mezinárodní patentové přihlášky publikačních čísel 92/18501, 93/02079 a 93/22445 a US patenty čísel 5 104 888 a 5 478 852 také zveřejňují jisté thiazolidindionové senzitizerý inzulínu.

Další řadou sloučenin obecně považovaných za

sloučeniny s inzulin senzitivizující aktivitou jsou sloučeniny charakterizované v mezinárodních patentových přihláškách publikačních čísel WO 93/21166 a WO 94/01420. Tyto sloučeniny jsou zde označovány jako "acyklické senzitivizéry inzulinu". Jiné příklady acyklických senzitivizérů inzulinu jsou senzitivizéry inzulinu zveřejněné US patentu č. 5 232 945 a v mezinárodních patentových přihláškách publikačních čísel WO 92/03425 a WO 91/19702.

Příklady jiných senzitivizérů inzulinu jsou senzitivizéry inzulinu zveřejněné v evropské patentové přihlášce publikační číslo 0 533 933, japonské patentové přihlášce publikační číslo 05 271 204 a US patentu č. 5 264 451.

Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (dále jen zpráva) (Diabetes Care, díl 20(7), 1183-1197 (1997)) stanoví, že diabetes typu 2 je charakterizován hladinami glukózy v plasmě při hladovění rovnými nebo většími než 126 mg/dl (kde hladovění je definováno jako žádný kalorický příjem po dobu nejméně 8 hodin). Je tam rovněž popsáno, kterak se obecně diabetes objevuje během období několika let charakterizovaných zvýšením hladin sérové glykémie z hladin obecně považovaných za normální - plasmatické hladiny glukózy přibližně 110 mg/dl - na stanovenou charakteristiku hyperglykémie klinicky zjištěného diabetu typu 2. Zpráva také odkazuje na metabolické stavy mezi normální homeostázou glukózy a diabetem, včetně porušené glukózové tolerance a porušené glykémie za hladovění.

Z EP 0 306 228 je známo, že sloučenina (I) je užitečná při profylaxi hyperglykémie a tedy pro léčení porušené glukózové tolerance. Mezinárodní patentová

příhláška publikační číslo WO 95/07694 také zveřejňuje, že thiazolidindiony mohou být použity k léčbě porušené glukózové tolerance k prevenci nebo oddálení nástupu diabetes mellitus typu 2. EP 0 306 228 a WO 95/07694 však nezmiňují léčení jakéhokoli specifikovaného rozmezí glykemií.

Nyní se překvapivě ukázalo, že sloučenina (I) poskytuje obzvláště prospěšný účinek na kontrolu glykémie v rozmezí hyperglykemií od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl, čímž oddaluje nebo zabraňuje dalšímu zvýšení hyperglykémie.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je použití senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl.

Při výhodném provedení použití hyperglykemií je hyperglykémie při hladovění.

Při jiném výhodném provedení použití hyperglykémie je v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl a je dále charakterizována hyperglykemií po perorálním glukózovém tolerančním testu, kde jsou plasmatické hladiny glukózy nižší než 140 mg/dl, s výhodou nižší než 200 mg/dl.

Při jiném výhodném provedení použití senzitizerem inzulínu je thiazolidindionový senzitizer inzulínu.

Při jiném výhodném provedení použití senzitizerem

inzulinu je sloučenina (I).

Při jiném výhodném provedení použití za den je podáno 2 až 12 mg sloučeniny (I).

Při jiném výhodném provedení použití 2 až 12 mg 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu je ve formě farmaceuticky přijatelného derivátu.

Při výhodném provedení použití senzitizer inzulínu je zvolen ze seznamu sestávajícího z:

(+)-5-[[4-/(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy/fenyl]methyl]-2,4-thiazolidin-dionu (neboli troglitazonu),

5-[4-/(1-methylcyklohexyl)methoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (neboli ciglitazonu),

5-[4-/2-(5-ethylpyrid-2-yl)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (neboli pioglitazonu) a

5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dionu (neboli englitazonu),

nebo jejich tautomerní formy, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich farmaceuticky přijatelného solvátu.

Při výhodném provedení použití senzitizer inzulínu je ve formě prostředků upravených pro orální podání.

Při jiném výhodném provedení použití prostředek je ve formě dávkové jednotky.

Předmětem tohoto vynálezu také je farmaceutický prostředek, který obsahuje senzitizer inzulínu a farmaceuticky přijatelný nosič pro použití k léčbě hyperglykémie, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl.

Dále se tento vynález popisuje podrobněji a v širších souvislostech.

Vynález umožňuje způsob léčeni hyperglykémie, zvláště hyperglykémie při hladověni, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl, kterýžto způsob zahrnuje podávání účinného, netoxického a farmaceuticky přijatelného množství senzitizeru inzulínu savci, který to potřebuje.

Vynález také umožňuje způsob zlepšení glykemické kontroly v podmínkách charakterizovaných hyperglykemií, obzvláště hyperglykemiemi při hladověni, kde je zlepšení poskytnuto tam, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl, kterýžto způsob zahrnuje podávání účinného, netoxického a farmaceuticky přijatelného množství senzitizeru inzulínu savci, který to potřebuje.

V ještě dalším tento vynález umožňuje způsob profylaxe hyperglykémie, zvláště hyperglykémie při hladověni, kde plasmatické hladiny glukózy jsou vyšší než 140 mg/dl, kterýžto způsob zahrnuje podávání účinného, netoxického

- 5a -

a farmaceuticky přijatelného množství senzitizeru inzulínu savci, který to potřebuje.

Vhodně je hyperglykémii hyperglykémie spojená se syndromem diabetu mellitu typu 2.

Obzvláště vhodným thiazolidindionovým senzitizerem inzulínu je sloučenina (I).

V jednom obzvláštním aspektu vynález umožňuje způsob podávání 2 až 12 mg sloučeniny (I), zvláště je-li podávána za den.

Obzvláště způsob zahrnuje podávání 2 až 4, 4 až 8 nebo 8 až 12 mg sloučeniny (I) za den.

Obzvláště způsob zahrnuje podávání 2 až 4 mg sloučeniny (I), zvláště je-li podávána za den.

Obzvláště způsob zahrnuje podávání 4 až 8, jako je více než 4, například 4,1, až 8 mg sloučeniny (I), zvláště je-li podávána za den.

Obzvláště způsob zahrnuje podávání 8 až 12 mg sloučeniny (I), zvláště je-li podávána za den.

Výhodně způsob zahrnuje podávání 2 mg sloučeniny (I), zvláště je-li podávána za den.

Výhodně způsob zahrnuje podávání 4 mg sloučeniny (I), zvláště je-li podávána za den.

Výhodně způsob zahrnuje podávání 8 mg sloučeniny (I), zvláště je-li podávána za den.

Má se za to, že senzitizer inzulínu, jako je sloučenina (I), se podává ve farmaceuticky přijatelné formě, včetně farmaceuticky přijatelných derivátů, jako jsou její farmaceuticky přijatelné soli, estery a solváty, jak je příhodno.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli senzitizerů inzulínu, jako je sloučenina (I), zahrnují soli popsané ve výše zmíněných patentech a patentových přihláškách, jako je EP 0 306 228 a WO 94/05659 pro sloučeninu (I).

Výhodnou farmaceuticky přijatelnou solí sloučeniny (I) je maleat.

Vhodné farmaceuticky přijatelné solvatované formy senzitizerů inzulínu, jako je sloučenina (I), zahrnují solvatované formy popsané ve výše zmíněných patentech a patentových přihláškách, jako je EP 0 306 228 a WO 94/05659 pro sloučeninu (I), obzvláště hydráty.

Thiazolidindionové senzitizery inzulínu, jako je sloučenina (I), mohou existovat v jedné nebo několika tautomerních formách, z nichž všechny jsou zde zahrnuty buď jako jednotlivé tautomerické formy nebo jejich směsi. Jisté ze senzitizerů inzulínu, jako je sloučenina (I), obsahují jeden nebo více chirálních atomů uhlíku a mohou tedy existovat ve dvou nebo více stereoisomerních formách.

Všechny takové formy jsou zde zahrnuty, ať už jako jednotlivé isomery nebo jako směsi isomerů, včetně racemátů.

Jak je zde používáno, pojem "farmaceuticky přijatelný" zahrnuje jak humánní, tak veterinární použití. Například pojem "farmaceuticky přijatelný" zahrnuje veterinárně přijatelnou sloučeninu.

Jak je zde používáno, perorálním glukózovým tolerančním testem je test uvedený v Diabetes Care, díl 20(7), 1183-1197 (1997).

Jak je zde používáno "zvýšená normální" hyperglykémie má ten význam, jak je mu obecně rozuměno v oboru, s odkazem například na Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, ale obvykle se má za to, že znamená glykémie, kde jsou plasmatické hladiny glukózy vyšší než 110 mg/dl.

Vhodně jsou plasmatickými hladinami glukózy plasmatické hladiny glukózy při hladovění.

Ve způsobu podle tohoto vynálezu jsou aktivní léčiva výhodně podávána ve formě farmaceutických prostředků. Jak je ukázáno výše, takové prostředky mohou zahrnovat jak léčiva tak, pouze jediné z léčiv.

Takové prostředky mohou být připraveny smícháním senzitizeru inzulínu, jako je sloučenina (I), zvláště 2 až 12 mg takové látky, a jejího farmaceuticky přijatelného nosiče.

Obvykle jsou prostředky upraveny pro orální

podání. Mohou však být upraveny pro jiné způsoby podání, například parenterální podání, sublingvální nebo transdermální podání.

Prostředky mohou být ve formě tablet, kapslí, prášků, granulí, pokroutek, čípků, rekonstitibilních prášků nebo kapalných přípravků, jako jsou orální nebo parenterální roztoky nebo suspenze.

K tomu, aby se dosáhlo konsistence pro podání je výhodné, když je prostředek podle tohoto vynálezu ve formě dávkové jednotky.

Formami dávkové jednotky pro orální podání mohou být tablety a kapsle a mohou obsahovat běžné pomocné látky, jako jsou pojidla, například sirup, arabská guma, želatina, sorbitol, trakant nebo polyvinylpyrrolidon, plnidla, například laktóza, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, tabletovací mazadla, například stearat hořečnatý, desintegranty, například škrob, polyvinylpyrrolidon, natriumglykolat škrobu nebo mikrokrytalická celulóza, nebo farmaceuticky přijatelná zvlhčovačla, jako je laurylsulfat sodný.

Prostředky jsou výhodně ve formě dávkové jednotky v množství příhodném pro relevantní denní dávku.

Vhodné dávky pro senzitivizéry inzulinu zahrnují dávky zveřejněné ve výše zmíněných patentech a patentových přihláškách.

Vhodné dávky, včetně dávkových jednotek, sloučeniny (I) zahrnují 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo

12 mg sloučeniny (I).

Při léčení mohou být léčiva podávána 1- až 6-krát denně, ale nejvýhodněji 1- nebo 2-krát denně.

Při léčení zahrnujícím sloučeniny jiné než je sloučenina (I) jsou požadované dávky a formulace obecně takové, jak je popsáno ve výše zmíněných patentových publikacích, které, jak je uvedeno výše, jsou zde zahrnuty formou odkazu. Příklad zahrnuje podání 200 až 800 mg troglitazonu, například 200, 300 nebo 400 mg.

Tuhé orální prostředky mohou být připraveny obvyklými způsoby míchání, plnění nebo tabletování. K distribuci aktivní látky v těchto prostředcích, kde se používají velká množství plnidel, mohou být využity opakované míchací postupy. Takové postupy jsou samozřejmě v oboru obvyklé. Tablety mohou být potaženy podle způsobů v normální farmaceutické praxi dobře známých, obzvláště vnitřním potahováním.

Orální kapalně přípravky mohou být například ve formě emulsí, sirupů nebo tinktur, nebo mohou být předloženy jako suché produkty pro rekonstituci před použitím vodou nebo jiným vhodným nosičem. Takové kapalně přípravky mohou obsahovat obvyklá aditiva, jako jsou suspendující látky, například sorbitol, sirup, methylcelulóza, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearatu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky, emulgátory, například lecitin, monooleat sorbitanu nebo arabská guma, nevodné nosiče (které mohou obsahovat jedlé oleje), například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejové estery, jako jsou estery glycerinu, propylenglyko-

lu nebo ethylakoholu, konzervancia, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoat nebo kyselina sorbová, a, pokud je to žádoucí, obvyklá ochucovadla nebo barviva.

Pro parenterální podání se za použití sloučeniny a sterilního vehikula připraví formy kapalné dávkové jednotky a, v závislosti na použité koncentraci, ta může být ve vehikulu buď suspendována nebo rozpuštěna. Při přípravě roztoků může být sloučenina rozpuštěna ve vodě pro injekci a před plněním do vhodné lahvičky nebo ampule a uzavřením sterilizována filtrací. S výhodou mohou být ve vehikulu rozpuštěna adjuvancia, jako lokální anestetikum, konzervancium a pufrovací činidla. K posílení stability může být prostředek po plnění do lahvičky zmrazen a voda odstraněna ve vakuu. Parenterální suspenze se připraví v podstatě stejným způsobem, s tím rozdílem, že sloučenina (I) se ve vehikulu místo rozpuštění suspenduje, a že sterilizaci nelze provést filtrací. Sloučenina může být sterilizována tak, že se před suspendováním ve sterilním vehikulu vystaví působení ethylenoxidu. S výhodou je do prostředku zahrnut surfaktant nebo zvlhčovač, aby se usnadnilo rovnoměrné rozložení sloučeniny.

Prostředky mohou v závislosti na způsobu podání obsahovat od 0,1 do 99 % hmotnostních, výhodně od 10 do 60 % hmotnostních aktivního materiálu.

Prostředek může, pokud je to požadováno, být ve formě balení doprovázeného psanou nebo tištěnou instrukcí pro použití.

Prostředky se připraví a formulují podle obvyklých postupů, jako jsou postupy zveřejněné ve standardních



referenčních textech, například britském a US lékopisech, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) a Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

Vynález také poskytuje použití senzitizeru inzulínu, jako je sloučenina (I), zvláště 2 až 12 mg takové látky, pro výrobu léčiva k léčbě hyperglykémie, zvláště hyperglykémie při hladovění, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl.

Vynález navíc poskytuje použití senzitizeru inzulínu, jako je sloučenina (I), zvláště 2 až 12 mg takové látky, pro výrobu léčiva k zlepšení kontroly glykémie u stavů charakterizovaných hyperglykemií, zvláště hyperglykemií za hladovění, přičemž zlepšení je poskytnuto tam, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl, čímž se oddálí nebo zabrání dalšímu zvýšení hyperglykémie.

V ještě dalším ohledu poskytuje vynález použití senzitizeru inzulínu, jako je sloučenina (I), zvláště 2 až 12 mg takové látky, pro výrobu léčiva k profylaxi hyperglykémie, zvláště hyperglykémie při hladovění, kde plasmatické hladiny glukózy jsou vyšší než 140 mg/dl.

Předložený vynález také poskytuje farmaceutický prostředek zahrnující senzitizer inzulínu, jako je sloučenina (I), zvláště 2 až 12 mg takové látky, a její farmaceuticky přijatelný nosič, pro použití k léčbě hyperglykémie, zvláště hyperglykémie při hladovění,

kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl, nebo ke zlepšení kontroly glykémie u stavů charakterizovaných hyperglykemií za hladovění, přičemž zlepšení je poskytnuto v rozmezí hyperglykémie, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl, čímž se oddálí nebo zabrání dalšímu zvýšení hyperglykémie, nebo k profylaxi hyperglykémie, zvláště hyperglykémie při hladovění, kde plasmatické hladiny glukózy jsou vyšší než 140 mg/dl.

Ve výše uvedených dávkových rozmezích se u prostředků nebo způsobů podle tohoto vynálezu neočekávají žádné toxikologické nežádoucí účinky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl.

2. Použití podle nároku 1, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde hyperglykemií je hyperglykémie při hladovění.

3. Použití podle nároku 2, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde hyperglykémie je v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl a je dále charakterizována hyperglykemií po perorálním glukózovém tolerančním testu, kde jsou plasmatické hladiny glukózy nižší než 140 mg/dl.

4. Použití podle nároku 2, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde hyperglykémie je v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl a je dále charakterizována hyperglykemií po perorálním glukózovém tolerančním testu, kde jsou plasmatické hladiny glukózy nižší než 200 mg/dl.

5. Použití podle některého z nároků 1 až 4, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde senzitizerem inzulínu je thiazolidindionový senzitizer inzulínu.

6. Použití podle některého z nároků 1 až 5, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde senzitizerem inzulínu je sloučenina (I).

7. Použití podle nároku 6, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva k podání 2 až 12 mg sloučeniny (I) pro léčení hyperglykémie.

8. Použití podle nároku 7, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva k podání 2 až 12 mg 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)-amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu ve formě farmaceuticky přijatelného derivátu pro léčení hyperglykémie.

9. Použití podle některého z nároků 1 až 4, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde senzitizer inzulínu je zvolen ze seznamu sestávajícího z:

(+)-5-[[4-/(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy/fenyl]methyl]-2,4-thiazolidin-dionu (neboli troglitazonu),

5-[4-/(1-methylcyklohexyl)methoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (neboli ciglitazonu),

5-[4-/2-(5-ethylpyrid-2-yl)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (neboli pioglitazonu) a

5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dionu (neboli englitazonu),

nebo jejich tautomerní formy, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich farmaceuticky přijatelného solvátu.

10. Použití podle některého z nároků 1 až 9, senzitizeru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde

senzitizér inzulínu je ve formě prostředků upravených pro orální podání.

11. Použití podle nároku 10, senzitivizéru inzulínu pro výrobu léčiva pro léčení hyperglykémie, kde prostředek je ve formě dávkové jednotky.

12. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje senzitivizér inzulínu a farmaceuticky přijatelný nosič pro použití k léčbě hyperglykémie, kde plasmatické hladiny glukózy jsou v rozmezí od více než 126 mg/dl do 140 mg/dl.