

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 174

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9715298**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/02112**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/03478**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/64

A 61 K 31/70

A 61 K 31/715

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:

**Farmaceutický prostředek proti diabetu mellitus
a stavům s ním spojeným**

(57) Anotace:

Je popsáno použití antihyperglykemika senzitizeru inzulinu, sekretagoga inzulinu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, jakož i farmaceutický prostředek s obsahem těchto látek.

Farmaceutický prostředek proti diabetu mellitus a stavům s ním spojeným

Oblast techniky

Je popsáno použití antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, jakož i farmaceutický prostředek s obsahem těchto látek.

Dosavadní stav techniky

Sekretagoga inzulínu jsou sloučeniny, které podporují zvýšenou sekreci inzulínu pankreatickými β -buňkami.

Deriváty sulfonylmočoviny jsou dobře známé příklady sekretagog inzulínu. Deriváty sulfonylmočoviny působí jako antihyperglykemika a používají se při léčbě diabetu 2. typu. Příklady derivátů sulfonylmočoviny zahrnují glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid.

K léčbě diabetu 2. typu se běžně používají antihyperglykemika, inhibitory α -glukosidázy, jako například akarbóza, emiglitát a miglitol.

Evropská patentová přihláška č. 0 306 228 se týká některých derivátů thiazolidindionu popsáných jako látky s antihyperglykemickým a antihyperlipidemickým účinkem. Konkrétním thiazolidindionem popsaným v evropském patentu č. 0 306 228 je 5-{4-/2-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]ethoxy/-benzyl}thiazolidin-2,4-dion (dále uveden jako sloučenina I). Ve WO 94/05659 jsou popsány některé soli sloučeniny I, včetně soli s kyselinou maleinovou.

Sloučenina I je příkladem skupiny antihyperglykemik známých jako "senzitizery inzulínu". Thiazolidindionovým senzitizerem inzulínu je především sloučenina I.

Některé thiazolidindionové senzitizery inzulínu jsou také popsány v publikovaných evropských patentových přihláškách č. 0 008 203, č. 0 139 421, č. 0 032 128, č. 0 428 312, č. 0 489 663, č. 0 155 845, č. 0 257 781, č. 0 208 420, č. 0 177 353, č. 0 319 189, č. 0 332 331, č. 0 332 332, č. 0 528 734, č. 0 508 740, dokumentech WO 92/18501, 93/02079, 93/22445 a US patentech č. 5 104 888 a 5 478 852.

Další skupinou sloučenin, u kterých byl obecně zjištěn účinek senzitizeru inzulínu, jsou takové sloučeniny, které jsou zastoupeny sloučeninami popsanými v dokumentech WO 93/21166 a WO 94/01420. Tyto sloučeniny zde jsou uvedeny jako "acyklické senzitizery inzulínu". Další příklady acyklických senzitizerů inzulínu jsou popsány v US patentu č. 5 232 945 a dokumentech WO 92/03425 a 91/19702.

Příklady dalších senzitizerů inzulínu jsou popsány v evropské patentové přihlášce č. 0 533 933, japonské patentové přihlášce č. 05 271 204 a US patentu č. 5 264 451.

Výše uvedené publikace jsou zde zahrnuty odkazem.

Tento vynález poskytuje zvláště příznivý účinek na kontrolu glykémie, tato kombinace je tudíž zvláště užitečná k léčbě diabetes mellitus, zvláště diabetu 2. typu, a stavů spojených s diabetes mellitus. Tato léčba je také indikována k zajištění minimálních nežádoucích účinků.

Tento vynález tedy poskytuje způsob léčby diabetes mellitus, zvláště diabetu 2. typu, a stavů spojených s diabetes mellitus savce, jako například člověka, kterýžto způsob zahrnuje podávání účinného, netoxického a farmaceuticky přijatelného množství antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, skretagoga inzulínu a inhibitoru á-glukosidázy savci, který to potřebuje.

Tento způsob zahrnuje buďto společné podávání antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga

inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy, nebo jejich postupné podávání.

Společné podávání zahrnuje podávání prostředku, který obsahuje antihyperglykemikum senzitizer inzulínu, sekretagogum inzulínu, inhibitor α -glukosidázy nebo v podstatě současné podávání samostatných prostředků každého léčiva.

V dalším aspektu tento vynález poskytuje použití antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, jako například sloučeniny I, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy při výrobě prostředku k léčbě diabetes mellitus, zvláště diabetu 2. typu, a stavů spojených s diabetes mellitus.

Vhodným senzitizerem inzulínu je thiazolidindionový senzitizer inzulínu.

Vhodným thiazolidindionovým senzitizerem inzulínu je sloučenina I.

Jiné vhodné thiazolidindionové senzitizery inzulínu zahrnují (+)-5-{4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]fenyl/methyl}-thiazolidin-2,4-dion (neboli troglitazon), 5-{4-[(1-methylcyklohexyl)methoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli ciglitazon), {4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (neboli pioglitazon) nebo 5-/(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl/thiazolidin-2,4-dion (neboli englitazon).

Vhodná sekretagoga inzulínu zahrnují deriváty sulfonylmočoviny.

Vhodné deriváty sulfonylmočoviny zahrnují glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid.

Další deriváty sulfonylmočoviny zahrnují acetohexamid, karbutamid, chlorpropamid, glibornurid, glikvidon, glisentid, glisolamid, glisoxepid, glyklopyamid a glycyamid.

Další vhodná sekretagoga inzulínu zahrnují repaglinid.

Vhodným antihyperglykemikem, inhibitorem α -glukosidázy, je akarbóza.

Dalšími vhodnými antihyperglykemiky, inhibitory α -glukosidázy, jsou emiglitát a miglitol.

Ve zvláštním aspektu tento způsob zahrnuje podávání 2 až 12 mg sloučeniny I, zvláště podává-li se denně.

Především tento způsob zahrnuje podávání 2 až 4, 4 až 8 nebo 8 až 12 mg sloučeniny I denně.

Především tento způsob zahrnuje podávání 2 až 4 mg sloučeniny I, zvláště podává-li se denně.

Především tento způsob zahrnuje podávání 4 až 8 mg sloučeniny I, zvláště podává-li se denně.

Především tento způsob zahrnuje podávání 8 až 12 mg sloučeniny I, zvláště podává-li se denně.

Výhodně tento způsob zahrnuje podávání 2 mg sloučeniny I, zvláště podává-li se denně.

Výhodně tento způsob zahrnuje podávání 4 mg sloučeniny I, zvláště podává-li se denně.

Výhodně tento způsob zahrnuje podávání 8 mg sloučeniny I, zvláště podává-li se denně.

Rozumí se, že každé antihyperglykemikum, senzitizer inzulínu, jako například sloučenina I, sekretagogum inzulínu a inhibitor α -glukosidázy, se podává ve farmaceuticky přijatelné formě, která zahrnuje farmaceuticky přijatelné deriváty, jako například jejich příslušné farmaceuticky přijatelné soli, estery a solváty. V některých případech se mohou zde uvedené názvy použité pro příslušná antihyperglykemika, sekretagoga inzulínu a inhibitory α -glukosidázy, týkat zvláštní farmaceuticky přijatelné formy příslušné účinné látky. Rozumí se, že všechny farmaceuticky přijatelné formy účinných látek jako takové jsou zahrnuty v tomto vynálezu.

Vhodné farmaceuticky přijatelné formy solí sensitizérů inzulínu, jako například sloučeniny I, zahrnují takové, které jsou popsány ve výše zmíněných patentech a patentových přihláškách, jako například pro sloučeninu I v evropském patentu č. 0 306 228 a ve WO 94/05659. Upřednostňovanou farmaceuticky přijatelnou solí sloučeniny I je sůl s kyselinou maleinovou.

Vhodné farmaceuticky přijatelné formy solvátů sensitizérů inzulínu, jako například sloučeniny I, zahrnují takové, které jsou popsány ve výše zmíněných patentech a patentových přihláškách, jako například pro sloučeninu I v evropském patentu č. 0 306 228 a ve WO 94/05659, a zejména hydráty.

Vhodné farmaceuticky přijatelné formy antihyperglykemik sekretagog inzulínu a inhibitorů α -glukosidázy závisí na konkrétní použité sloučenině, ale zahrnují známé farmaceuticky přijatelné formy konkrétní zvolené sloučeniny. Takové deriváty se nacházejí v základních textech, nebo se na ně odkazuje, jako například v britském a americkém lékopise British Pharmacopoeia a US Pharmacopoeia, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press), například viz 31. vyd., str. 341 a strany tam citované.

Senzitizéry inzulínu, jako například sloučenina I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich farmaceuticky přijatelné solváty, mohou být připraveny použitím známých způsobů, například takových, které jsou popsány ve výše zmíněných patentech a patentových přihláškách, jako například pro sloučeninu I v evropském patentu č. 0 306 228 a ve WO 94/05659. Popisy výše zmíněných patentů a patentových přihlášek, jako například evropského patentu č. 0 306 228 a WO 94/05659 jsou zde začleněny

odkazem.

Sloučenina I může existovat v jedné z několika tautomeních forem, z nichž všechny jsou jako jednotlivé tautomerní formy nebo jako jejich směsi zahrnuty ve výrazu sloučenina I. Sloučenina I obsahuje chirální atom uhlíku, a tudíž může existovat až ve dvou stereoizomerních formách, výraz sloučenina I zahrnuje všechny tyto izomerní formy, at' jednotlivé izomery, nebo směsi isomerů, včetně racemátů.

Zvolené antihyperglykemikum, sekretagogum inzulinu a inhibitor α -glukosidázy, se připraví známými způsoby, tyto způsoby se nacházejí v základních textech, nebo se na ně odkazuje, jako například v britském a americkém lékopise British Pharmacopoeia a US Pharmacopoeia, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press), například viz 31. vyd., str. 341 a strany tam citované.

Jestliže se zde používá výraz "stavy spojené s diabetem", zahrnuje stavy spojené přímo s diabetes mellitus a komplikace spojené s diabetes mellitus. Ve výrazu "stavy spojené s diabetem" jsou také zahrnuty takové stavy, které jsou spojeny s prediabetickým stavem.

Jestliže se zde používá výraz "stavy spojené s prediabetickým stavem", zahrnuje stavy, jako například inzulinovou resistenci, včetně dědičné inzulinové resistance, sníženou glukózovou toleranci a hyperinzulinémii.

"Stavy spojené přímo s diabetes mellitus" zahrnují hyperglykémii, inzulinovou resistenci, včetně získané inzulinové resistance. Další stavy spojené přímo s diabetes mellitus zahrnují hypertenzi a kardiovaskulární onemocnění, zejména aterosklerózu a stavy spojené s inzulinovou resistencí. Stavy spojené s inzulinovou resistencí zahrnují syndrom polycystických ovarií a inzulinovou resistenci

indukovanou steroidy a těhotenský diabetes.

"Komplikace spojené s diabetes mellitus" zahrnují onemocnění ledvin, především onemocnění ledvin spojené se diabetem 2. typu, neuropatii a retinopatii.

Onemocnění ledvin spojená s diabetem 2. typu zahrnují nefropatii, glomerulonefritidu, glomerulární sklerózu, hypertenzní nefrosklerózu a konečné stadium onemocnění ledvin. Další onemocnění ledvin spojená s diabetem 2. typu zahrnují nefrotický syndrom.

Jestliže se zde odkazuje na skalární množství sloučeniny I ve farmaceuticky přijatelné formě zahrnující množství v mg, vztahuje se k vyloučení pochybností uvedené skalární množství k samotné sloučenině I: Například 2 mg sloučeniny I ve formě soli s kyselinou maleinovou je takové množství soli kyseliny maleinové, které obsahuje 2 mg sloučeniny I.

Diabetes mellitus je výhodně diabetes 2. typu.

Ukazuje se, že zvláště příznivým účinkem na kontrolu glykémie, který poskytuje léčba podle tohoto vynálezu, je indikován pro synergistický účinek ve vztahu ke kontrolnímu účinku, který je předpokládán k sumaci účinků jednotlivých účinných látek.

Kontrola glykémie může být charakterizována použitím obvyklých způsobů, například měřením obvykle používaného ukazatele kontroly glykémie, jako například plazmatické glukózy nalačno nebo glykosylovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Tyto ukazatele se stanovují použitím standardních způsobů, například takových, které jsou popsány v: A. Tuescher, P. Richterich, Schweiz. med. Wschr. 101, 345 a 390 (1971) a v: P. Frank, Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurements, Clinical Products 1988.

Použijí-li se při léčbě podle tohoto vynálezu, bude v upřednostňovaném aspektu výše dávky každé z účinných látek

nižší, než jaká by se požadovala k čistě aditivnímu efektu na kontrolu glykémie.

Výhodně je léčivem první volby senzitizer inzulínu.

Výhodně je léčivem druhé volby sekretagogum inzulínu.

Výhodně je léčivem třetí volby inhibitor α -glukosidázy.

Také se ukazuje, že léčba jednotlivými léčivy podle tohoto vynálezu bude působit zlepšení hladin vytvořených konečných produktů glykosylace (AGEs), leptinu a sérových lipidů zahrnujících celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, což zahrnuje zlepšení jejich poměrů, zvláště zlepšení u sérových lipidů zahrnujících celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, což zahrnuje zlepšení jejich poměrů.

Jak se zde používá výraz "farmaceuticky přijatelná", zahrnuje jak použití humánní, tak i veterinární, například výraz "farmaceuticky přijatelná" zahrnuje veterinárně přijatelnou sloučeninu.

Ve způsobu podle tohoto vynálezu se účinné léky výhodně podávají ve formě farmaceutického prostředku. Jak je uvedeno výše, takové přípravky mohou obsahovat všechna léčiva nebo pouze jedno z léčiv.

V jednom aspektu tedy tento vynález také poskytuje farmaceutický prostředek obsahující antihyperglykemikum senzitizer inzulínu, jako například sloučeninu I, a zvláště v množství 2 až 12 mg, sekretagogum inzulínu a inhibitor α -glukosidázy, a pro ně farmaceuticky přijatelnou nosnou látku.

Tyto prostředky mohou být připraveny smísením antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, jako například sloučeniny I, a zvláště v množství 2 až 12 mg, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy, a pro ně farmaceuticky přijatelné nosné látky.

Obvykle jsou tyto prostředky přizpůsobeny k perorálnímu

podávání. Avšak mohou být přizpůsobeny k jiným způsobům podávání, například k parenterálnímu podávání, sublingválnímu nebo transdermálnímu podávání.

Prostředky mohou být ve formě tablet, tobolek, prášků, granulátů, pastilek, čípků, prášků k rekonstituci nebo tekutých přípravků, jako například perorálních nebo sterilních parenterálních roztoků nebo suspenzí.

Za účelem získání stejnoměrnosti podávání se upřednostňuje, že přípravek podle vynálezu je ve formě jednotkové dávky.

Jednotkově dávkované aplikační formy k perorálnímu podávání mohou být tablety a tobolky a mohou obsahovat běžné excipienty, jako například pojiva, například sirup, arabskou gumu, želatinu, sorbitol, tragant nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, jako například laktózu, sacharózu, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, vlhčiva tabletování, například stearát hořečnatý, rozvolňovadla, například škrob, polyvinylpyrrolidon, natriumglykolát škrobu nebo mikrokystalickou celulózu, nebo farmaceuticky přijatelná vlhčiva, jako například laurylsíran sodný.

Prostředky jsou výhodně v jednotkové dávkové formě ve vhodném množství pro příslušnou denní dávku.

Vhodné dávky sensitizérů inzulinu zahrnují takové, jaké jsou uvedeny ve výše zmíněných patentech a patentových přihláškách.

Vhodné dávky sloučeniny I, které zahrnují jednotkové dávky, zahrnují 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 mg sloučeniny I.

Při léčbě se mohou tato léčiva podávat jednou až šestkrát denně, ale výhodněji jednou nebo dvakrát denně.

Přesné dávky sloučeniny I jsou 2 mg denně, 4 mg denně včetně 2 mg podávaných dvakrát denně, a 8 mg denně včetně 4 mg podávaných dvakrát denně.

Vhodné dávky zahrnující jednotkové dávky antihyperglykemika sekretagoga inzulínu, jako například derivátu sulfonylmočoviny nebo inhibitoru α -glukosidázy zahrnují známé dávky, které zahrnují jednotkové dávky těchto sloučenin, jak se nacházejí v základních textech, nebo se na ně odkazuje, jako například v britském a americkém lékopise British Pharmacopoeia a US Pharmacopoeia, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press), například viz 31. vyd., str. 341 a strany tam citované.

Tudíž pro deriváty sulfonylmočoviny je obvyklá denní dávka glibenklamidu v rozmezí 2,5 mg až 20 mg, například 10 mg dvakrát denně nebo 20 mg jednou denně, obvyklá denní dávka glipizidu je v rozmezí 2,5 mg až 40 mg, obvyklá denní dávka gliklazidu je v rozmezí 40 mg až 320 mg, obvyklá denní dávka tolazamidu je v rozmezí 100 mg až 1000 mg, obvyklá denní dávka tolbutamidu je v rozmezí 1000 mg až 3000 mg, obvyklá denní dávka chlorpropamidu je v rozmezí 100 mg až 500 mg a obvyklá denní dávka glikvidonu je v rozmezí 15 mg až 180 mg.

Repaglinid se může podávat obvykle v množstvích v rozmezí 0,5 mg až 4 mg a obvykle při jídle, až do obvyklé maximální denní dávky 16 mg denně.

Pokud jde o antihyperglykemika inhibitory α -glukosidázy, bude obvyklá denní dávka akarbózy v rozmezí 50 mg až 600 mg, například 100 mg nebo 200 mg denně.

Pevné perorální prostředky mohou být připraveny běžnými způsoby mísení, plnění nebo tabletování. Při použití velkých množství plniv mohou být k distribuci účinné látky v těchto prostředcích použity procesy opakovaného mísení. Takové procesy jsou samozřejmě v oboru běžné. Tablety mohou být potahovány dobře známými způsoby v běžné farmaceutické praxi, zejména enterálním potahováním.

Tekuté perorální přípravky mohou být ve formě například emulzí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být předkládány jako suché výrobky k rekonstituci před použitím vodou nebo jiným vhodným vehikulem. Takové tekuté přípravky mohou obsahovat běžná aditiva, jako například suspenzační činidla, například sorbitol, sirup, methylcelulózu, želatinu, hydroxyethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, gel stearátu hlinitého, hydrogenované pokrmové tuky, emulgující činidla, například lecitin, sorbitanmonooleát nebo akácii, nevodná vehikula (která mohou zahrnovat pokrmové oleje), například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery mastných kyselin, jako například estery glycerolu, propylenglykolu nebo ethanolu, konzervanty, například p-methylhydroxybenzoát nebo p-propylhydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou, a nebo, požaduje-li se, běžná ochucovadla nebo barviva.

K parenterálním podávání se tekuté dávkové formy připraví použitím sloučeniny a sterilního vehikula a v závislosti na použité koncentraci se může sloučenina buďto suspendovat, nebo rozpustit ve vehikulu. Při přípravě roztoků se sloučenina může rozpustit ve vodě pro injekci a před naplněním do vhodné lahvičky nebo ampule a uzavřením sterilizovat filtrací. Výhodně se mohou adjuvancia, jako například lokální anestetika, konzervanty a pufrační činidla rozpustit ve vehikulu. Ke zvýšení stability se prostředek může po naplnění do lahvičky zmrazit a voda za vakua odstranit. Parenterální suspenze se připravují v podstatě stejným způsobem, s rozdílem, že místo aby se sloučenina rozpustila, se suspenduje ve vehikulu, a sterilizace se nemůže provést filtrací. Před suspendováním ve sterilním vehikulu se sloučenina může sterilizovat vystavením ethylenoxidu. Výhodně je k usnadnění stejnoměrného rozdělení sloučeniny v prostředku zahrnut surfaktant nebo vlhčivo.

Prostředky mohou obsahovat v závislosti na způsobu

podávání 0,1 % až 99 % hmot., výhodně 10 až 60 % hmot. účinné složky.

Prostředek může, požaduje-li se, být ve formě balení opatřeného psaným nebo tištěným návodem k použití.

Prostředky se připravují a formulují běžnými způsoby, jako například takovými, které se nacházejí v základních textech, nebo se na ně odkazuje, jako například v britském a americkém lékopise British Pharmacopoeia a US Pharmacopoeia, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) a Harry's Cosmetology (Leonard Hill Books), například viz 31. vyd., str. 341 a strany tam citované).

Tento vynález také poskytuje farmaceutický prostředek obsahující antihyperglykemikum senzitizer inzulínu, jako například sloučeninu I, a zvláště v množství 2 až 12 mg, sekretagogum inzulínu a inhibitor α -glukosidázy, a pro ně farmaceuticky přijatelnou nosnou látku, k použití jako účinné terapeutické látky.

Vynález také poskytuje použití antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, jako například sloučeniny I, a zvláště v množství 2 až 12 mg, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy při výrobě léku k léčbě diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus.

Především tento vynález poskytuje farmaceutický prostředek obsahující antihyperglykemikum senzitizer inzulínu, jako například sloučeninu I, a zvláště v množství 2 až 12 mg, sekretagogum inzulínu a inhibitor α -glukosidázy, a pro ně farmaceuticky přijatelnou nosnou látku, k použití při léčbě diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus.

Rozmezí 2 až 4 mg zahrnuje rozmezí 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 nebo 3 až 4 mg.

Rozmezí 4 až 8 mg zahrnuje rozmezí 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 nebo 7 až 8 mg.

Rozmezí 8 až 12 mg zahrnuje rozmezí 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 nebo 11 až 12.

Ve výše uvedených rozmezích dávek se pro prostředky nebo způsoby podle tohoto vynálezu neočekávají žádné nežádoucí toxikologické účinky.

Příklady provedení vynálezu

PROSTŘEDEK S OBSAHEM SLOUČENINY I

Příprava koncentrátu

Koncentrát k tabletování se připravil použitím těchto materiálů:

složka	množství [%]
rozdrcená sloučenina I jako sůl s kyselinou maleinovou	13,25 (čistá sůl kyseliny maleinové)
natriumglykolát škrobu	5,00
hydroxypropylmethylcelulóza 2910	5,00
mikrokryсталická celulóza (Avicel PH102)	20,0
monohydrát laktózy, předepsaná čistota	ad 100
čištěná voda	*

* odstraní se během výroby

Koncentrát se potom formoval do tablet použitím těchto složek:

	množství [mg/tableta]			
síla tablety	1,0 mg	2,0 mg	4,0 mg	8,0 mg
účinná složka				
granulovaný koncentrát sloučeniny I ve formě soli s kyselinou maleinovou	10,00	20,00	40,00	80,00
ostatní složky				
natriumglykolát škrobu	6,96	6,46	5,46	10,92
mikrokrystalická celulóza (Avicel PH102)	27,85	25,85	21,85	43,70
monohydrát laktózy (Pharmatose DCL15)	104,44	96,94	81,94	163,88
stearát hořečnatý	0,75	0,75	0,75	1,50
celková hmotnost tabletového jádra				
	150,0	150,0	150,0	300,0
potah Opadry	4,5	4,5	4,5	9,0

celková hmotnost

tablety potahované filmem

154,5	154,5	154,5	309,0
-------	-------	-------	-------

Prostředky s obsahem jiných účinných složek jsou popsány ve zde uvedených odkazech.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus.

2. Použití podle nároku 1, antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, kde sekretagogem inzulínu je glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid, tolbutamid, acetoexamid, karbutamid, chlorpropamid, glibornurid, glikvidon, glisentid, glisolamid, glisoxepid, glyklopyamid, glycyamid nebo repaglinid.

3. Použití podle nároku 1, antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, kde antihyperglykemikum inhibitor α -glukosidázy je akarbóza, emiglitéat a miglitol.

4. Použití podle některého z nároků 1 až 3, antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, kde senzitizerem

inzulínu je 5-{4-/2-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]ethoxy/benzyl}thiazolidin-2,4-dion neboli sloučenina I.

5. Použití podle některého z nároků 1 až 4, antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, k podávání 2 až 12 mg sloučeniny I.

6. Použití podle některého z nároků 1 až 5, antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, k podávání 2 až 4, 4 až 8 nebo 8 až 12 mg sloučeniny I.

7. Použití podle některého z nároků 1 až 6, antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, k podávání 2 až 4 mg sloučeniny I.

8. Použití podle některého z nároků 1 až 6, antihyperglykemika senzitizeru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, k podávání 4 až 8 mg sloučeniny I.

9. Použití podle některého z nároků 1 až 6,

antihyperglykemika senzitivizéru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, k podávání 8 až 12 mg sloučeniny I.

10. Použití podle některého z nároků 1 až 6, antihyperglykemika senzitivizéru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, k podávání 2 mg sloučeniny I.

11. Použití podle některého z nároků 1 až 6, antihyperglykemika senzitivizéru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, k podávání 4 mg sloučeniny I.

12. Použití podle některého z nároků 1 až 6, antihyperglykemika senzitivizéru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, k podávání 8 mg sloučeniny I.

13. Použití podle nároku 1, antihyperglykemika senzitivizéru inzulínu, sekretagoga inzulínu a inhibitoru α -glukosidázy pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, kde senzitivizérem inzulínu je (+)-5-{/4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-

yl)methoxy]fenyl/methyl}thiazolidin-2,4-dion neboli troglitazon, 5-{4-/(1-methylcyklohexyl)methoxy/-benzyl}thiazolidin-2,4-dion neboli ciglitazon, 5-{4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl}thiazolidin-2,4-dion neboli pioglitazon nebo 5-/(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl/thiazolidin-2,4-dion neboli englitazon, nebo jejich farmaceuticky přijatelná forma.

14. Farmaceutický prostředek **vyznačující se tím**, že obsahuje antihyperglykemikum senzitizer inzulínu, sekretagogum inzulínu, inhibitor α -glukosidázy, a pro ně farmaceuticky přijatelnou nosnou látku.

15. Prostředek podle nároku 14 **vyznačující se tím**, že sekretagogem inzulínu je sulfonylmočovina.

16. Prostředek podle nároku 14 nebo 15 **vyznačující se tím**, že sekretagogem inzulínu je glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid nebo tolbutamid, acetohexamid, karbutamid, chlorpropamid, glibornurid, gliavidon, glisentid, glisolamid, glisoxepid, glykopyamid, glycyamid nebo repaglinid.

17. Prostředek podle nároku 1 **vyznačující se tím**, že antihyperglykemikum inhibitor α -glukosidázy je akarbóza, emiglitát a miglitol.

18. Prostředek podle některého z nároků 14 až 17, **vyznačující se tím**, že senzitizerem inzulínu je sloučenina I.

19. Prostředek podle některého z nároků 14 až 17 **vyznačující se tím**, že obsahuje 2 až 12 mg sloučeniny

I.

20. Farmaceutický prostředek **vyznačující se tím**, že obsahuje senzitizer inzulínu, sekretagogum inzulínu a pro ně farmaceuticky přijatelnou nosnou látku, k použití jako účinné terapeutické látky.

21. Farmaceutický prostředek **vyznačující se tím**, že obsahuje antihyperglykemikum senzitizer inzulínu, sekretagogum inzulínu, inhibitor α -glukosidázy a pro ně farmaceuticky přijatelnou nosnou látku, k použití při léčbě diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus.

22. Prostředek podle některého z nároků 14, 20 nebo 21 **vyznačující se tím**, že v něm je senzitizerem inzulínu (+)-5-{/4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]fenyl/methyl}thiazolidin-2,4-dion neboli troglitazon, 5-{4-/(1-methylcyklohexyl)methoxy/-benzyl}thiazolidin-2,4-dion neboli ciglitazon, 5-{4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl}thiazolidin-2,4-dion neboli pioglitazon nebo 5-/(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl/thiazolidin-2,4-dion neboli englitazon, nebo jejich farmaceuticky přijatelná forma.