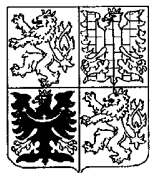


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.06.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.06.1997 27.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9712865 1998/9806708**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/03691**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/57635**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4580

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/702

A 61 P 3/10

//(A 61 K 31/702, A 61 K 31:4439)

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Smith Stephen Alistair, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Léčivo pro léčbu diabetes mellitus a stavů
spojených s diabetes mellitus**

(57) Anotace:

Použití insulinového senzibilizátoru dohromady s antihyperglykemickým a glukosidázovým inhibičním prostředkem pro výrobu léčiva pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, Antihyperglykemickým a glukosidázovým inhibičním prostředkem je akarbosea v množství v rozmezí od 50 do 600 mg nebo její farmaceuticky přijatelná forma a insulinovým senzibilizátorem je až 12 mg 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu neboli sloučeniny I nebo jeho farmaceuticky přijatelné formy nebo je 5-[4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dion neboli pioglitazon nebo jeho farmaceuticky přijatelná forma. Řešení se týká také farmaceutického prostředku s obsahem uvedených sloučeniny.

Léčivo pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití insulinového senzibilizátoru dohromady s antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem pro výrobu léčiva pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus. Vynález se týká také farmaceutického prostředku s obsahem dále uvedených sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Antihyperglykemické α glukosidázové inhibiční prostředky jako je akarbosa, jsou běžně používány při léčbě diabetu insulin non-dependentního (NIDDM) neboli diabetu typu II a stavů s tím spojených.

Evropská patentová přihláška s publikačním číslem 0 306 228 se týká určitých derivátů thiazolidindionu a uvádí, že mají antihyperglykemickou a antihypolipidemickou aktivitu. Jedním určitým thiazolidindionem uveřejněným v EP 0 306 228 je 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dion (zde dále „sloučenina I“). WO 94/05659 uvádí určité soli sloučeniny I včetně soli kyseliny maleinové, jak je popsáno v příkladu 1.

Sloučenina I je příkladem skupiny antihyperglykemických prostředků známých jako „insulinové senzibilizátory“. Zvláště sloučenina I je thiazolidindionovým insulinovým senzibilizátorem.

Určité thiazolidindionové insulinové senzibilizátory jsou též uveřejněny v evropských patentových přihláškách s publikačními čísly 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, 0 332 332, 0 528 734, 0 508 740, v mezinárodních dokumentech WO 92/18501, WO 93/02079, WO 93/22445 a US patentech čísla 5 104 888 a 5 478 852.

Další řady sloučenin u nichž byla obecně zjištěna aktivita jako insulinového senzibilizátoru jsou sloučeniny, které jsou reprezentovány sloučeninami uveřejněnými v mezinárodních patentových přihláškách WO 93/21166 a WO 94/01420. Tyto sloučeniny jsou zde odkazovány jako „acyklické insulinové senzibilizátory“. Dalšími příklady acyklických insulinových senzibilizátorů jsou sloučeniny, uveřejněné v US patentu číslo 5 232 945 a mezinárodních dokumentech WO 92/03425 a WO 91/19702.

Příklady jiných insulinových senzibilizátorů jsou uveřejněné v evropské patentové přihlášce s publikačním číslem 0 533 933, japonské patentové přihlášce s publikačním číslem 05 271 204 a US patentu číslo 5 264 451.

Výše zmíněné publikace jsou zde zahrnuty v odkazech.

Diabetes mellitus je v dalším textu označován také jako cukrovka. Oba výrazy jsou navzájem zaměnitelné.

Nyní bylo s překvapením nalezeno, že sloučenina I v kombinaci s antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem má zvláště blahodárný vliv na potlačování glykémie, taková kombinace je tedy obzvláště vhodná pro léčbu diabetes mellitus, zvláště diabetu typu II a stavů spojených s diabetes mellitus.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je použití insulinového senzibilizátoru dohromady s antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem pro výrobu léčiva pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, kde antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem je akarbosa v množství v rozmezí od 50 do 600 mg nebo její farmaceuticky přijatelná forma a insulinovým senzibilizátorem je až 12 mg 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu neboli sloučeniny I nebo jeho farmaceuticky přijatelné formy nebo je 5-[4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dion neboli pioglitazon nebo jeho farmaceuticky přijatelná forma.

Výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, kde antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem je akarbosa v množství 100 až 200 mg nebo její farmaceuticky přijatelná forma.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, které zahrnuje podávání 2 až 12 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, které zahrnuje podávání 2 až 4, 4 až 8 nebo 8 až 12 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, které zahrnuje podávání 2 až 4 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, které zahrnuje podávání 4 až 8 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, které zahrnuje podávání 8 až 12 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, které zahrnuje podávání 2 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, které zahrnuje podávání 4 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je použití, které zahrnuje podávání 8 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

Předmětem tohoto vynálezu je také farmaceutický prostředek obsahující insulinový senzibilizátor, antihyperglykemický α glukosidázový inhibiční prostředek a farmaceuticky přijatelný nosič, jehož podstata spočívá v tom, že antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem je akarbosa v množství v rozmezí od 50 do 600 mg nebo její farmaceuticky přijatelná forma a insulinovým senzibilizátorem je až 12 mg 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu neboli sloučeniny I nebo jeho farmaceuticky přijatelné formy nebo je 5-[4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dion neboli pioglitazon nebo jeho farmaceuticky přijatelná forma.

Vynálezu se dá použít při léčbě cukrovky, zejména diabetu typu II a stavů spojených s cukrovkou u savců jako jsou lidé, způsobem, který zahrnuje podávání účinného netoxického a farmaceuticky přijatelného množství insulinového senzibilizátoru jako je sloučenina I a antihyperglykemického α glukosidázového inhibičního prostředku savci, který takovou léčbu potřebuje.

Použití podle tohoto vynálezu zahrnuje buď spolupodání insulinového senzibilizátoru jako je sloučenina I a antihyperglykemického α glukosidázového inhibičního prostředku, nebo jejich postupné podávání.

Společné podávání zahrnuje podávání prostředku, který obsahuje jak insulinový senzibilizátor jako je sloučenina I, tak biguanidového antihyperglykemického prostředku, nebo v podstatě současné podání samostatných prostředků s obsahem každého jednotlivého prostředku.

Vhodným thiazolidindionovým insulinovým senzibilizátorem je sloučenina I.

Z širšího hlediska se mezi další možné thiazolidindionové insulinové senzibilizátory zahrnuje (+)-5-[4-/(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzo-2-pyran-yl)methoxy/fenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion (neboli troglitazon), 5-[4-/(1-methyl-cyklohexyl)methoxy/benzyl]-2,4-thiazolidindion (neboli ciglitazon), 5-[4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl]-2,4-thiazolidindion (neboli pioglitazon) nebo 5-/(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl/-2,4-thiazolidindion (neboli englitazon).

Antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem je akarbosa. Dalšími možnými antihyperglykemickými α glukosidázovými inhibičními prostředky jsou emiglita a miglitol.

V jednom určitém ohledu použití zahrnuje podávání 2 až 12 mg sloučeniny I, zvláště denně.

Zejména použití zahrnuje podávání 2 až 4, 4 až 8 nebo 8 až 12 mg sloučeniny I, za den.

Zejména použití zahrnuje podávání 2 až 4 mg sloučeniny I, zvláště denně.

Zejména použití zahrnuje podávání 4 až 8 mg sloučeniny I, zvláště denně.

Zejména použití zahrnuje podávání 8 až 12 mg sloučeniny I, zvláště denně.

S výhodou použití zahrnuje podávání 2 mg sloučeniny I, zvláště denně.

S výhodou použití zahrnuje podávání 4 mg sloučeniny I, zvláště denně.

S výhodou použití zahrnuje podávání 8 mg sloučeniny I, zvláště denně.

Bude také rozuměno, že insulinový senzibilizátor jako je sloučenina I a antihyperglykemický α glukosidázový inhibiční prostředek jsou každý podáván ve farmaceuticky přijatelné formě včetně farmaceuticky přijatelných

derivátů, jako jsou farmaceuticky přijatelné soli, estery a jejich solváty, jak je vhodné pro relevantní farmaceuticky aktivní složku. V určitých případech se zde použité názvy pro prostředky podporující vylučování insulínu mohou týkat určitých farmaceutických forem příslušné aktivní složky. Bude rozuměno, že všechny farmaceuticky přijatelné formy aktivní složky jako takové jsou zahrnuty v tomto vynálezu.

Vhodné farmaceuticky přijatelné formy insulinových senzibilizátorů zahrnují ty, které jsou popsány ve výše uvedených publikacích.

Vhodné farmaceuticky přijatelné formy solí sloučeniny I jsou formy, popsané v EP 0 306 228 a WO94/05659. Výhodnou farmaceuticky přijatelnou solí je maleat.

Vhodné farmaceuticky přijatelné solvatované formy sloučeniny I zahrnují formy, které jsou popsány v EP 0 306 228 a WO94/05659 jako zvláště hydráty.

Vhodné farmaceuticky přijatelné formy antihyperglykemického α glukosidázového inhibičního prostředku závisí na konkrétním použitém prostředku, ale zahrnují známé farmaceuticky přijatelné formy určitých vybraných sloučenin. Takové deriváty jsou k nalezení nebo jsou popsány v běžných odkazových textech jako jsou Britský a US lékopis, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press] (například viz 31. vydání, strana 341 a stránky tam citované).

Insulinové senzibilizátory mohou být připraveny pomocí známých způsobů, například způsobů uveřejněných ve výše zmíněných publikacích které jsou zde zahrnuty formou odkazů.

Sloučenina I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich farmaceuticky přijatelné solváty mohou být připraveny pomocí známých způsobů, například způsobů uveřejněných v EP 0 306 228 a WO94/05659. Údaje z EP 0 306 228 a WO94/05659 jsou zde zahrnuty formou odkazů.

Sloučenina I může existovat jedné z několika tautomerních formách s tím, že všechny jsou zde zahrnuty ve výrazu sloučenina I jako jednotlivé tautomerní formy nebo jejich směsi. Sloučenina I obsahuje chirální atom uhlíku a proto může existovat ve dvou stereoizomerních formách, přičemž výraz sloučenina I zahrnuje všechny tyto izomerní formy at' jako jednotlivé izomery nebo jako jejich směsi včetně racemických směsí.

Zvolený antihyperglykemický α glukosidázový inhibiční prostředek se připraví známými způsoby, přičemž tyto způsoby se najdou nebo jsou popsány v běžných odkazových textech jako jsou [Britský a US lékopis, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press] (například viz 31. vydání, strana 341 a stránky tam citované).

Pokud je zde použit výraz „stavy spojené s cukrovkou“, zahrnuje stavy spojené s cukrovkou a komplikace spojené s cukrovkou.

Pokud je použit výraz „podmínky spojené s prediabetickým stavem“, zahrnuje podmínky jako je rezistence na insulin včetně dědičné rezistence na insulin, snížené glukózové tolerance a hyperinsulinémie.

„Stavy spojené s cukrovkou jako takovou“, zahrnují hyperglykémii, rezistenci na insulin včetně získané rezistence na insulin a obezity. Další stavy spojené

s cukrovkou jako takovou zahrnují hypertenzi a kardiovaskulární choroby, obzvláště aterosklerózu a stavy spojené s rezistencí na insulin. Stavy spojené s rezistencí na insulin zahrnují syndrom polycystických ovarií a steroidně vyvolanou rezistenci na insulin a gestační diabetes.

„Komplikace spojené s cukrovkou„ zahrnují choroby ledvin, obzvláště choroby ledvin spojené s diabetem typu II, neuropatii a retinopatii.

Choroby ledvin spojené s diabetem typu II zahrnují nefropatii, glomerulonefritidu, glomerulární sklerózu, nefrotický syndrom, hypertenzní nefrosklerózu a konečně stavy chorob ledvin.

Výraz „farmaceuticky přijatelný“, jak je zde užíván, zahrnuje jak humánní, tak veterinární použití. Například výraz „farmaceuticky přijatelný“ zahrnuje veterinárně přijatelnou sloučeninu.

Pro vyhnutí se chybám, pokud je zde odkaz na skalární množství, včetně množství v mg, sloučeniny I ve farmaceuticky přijatelné formě, označení skalárního množství je provedeno vzhledem ke sloučenině I jako takové. Například 2 mg sloučeniny I ve formě maleatu je takové množství soli kyseliny maleinové, které obsahuje 2 mg sloučeniny I.

Cukrovka je s výhodou diabetes typu II.

Zvláště blahodárný účinek poskytovaný léčbou na potlačování glykémie podle tohoto vynálezu, je příznakem synergického účinku vzhledem k potlačení vztaženému k pouhému součtu účinků jednotlivých účinných látek.

Potlačování glykémie může být charakterizováno s použitím běžných způsobů, například měřením běžně používaného indexu potlačování glykémie jako je plazmatická glukosa nalačno nebo glykosylovaný hemoglobin (Hb A1c). Tyto indexy jsou určeny s použitím standardní metodologie, například jak popsali Tuescher A. a Richterich P. ve Schweiz. med. Wschr., 101, 345 a 390 (1971) a Frank P., v Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Haemoglobin Measurements, Clinical Products (1988).

Je výhodným aspektem, že úroveň dávkování každé z aktivních složek bude nižší, pokud se použije k léčbě podle tohoto vynálezu, než by byla ta, která by byla požadována z čistě aditivního účinku na potlačování glykémie.

Je zde též náznak, že léčba podle vynálezu bude působit zlepšení, vzhledem k jednotlivým složkám, na úrovních pokročilé glykosylace koncových produktů (AGEs), leptinu a serových lipidů včetně celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu včetně zlepšení v jejich podílových ukazatelích, přesněji zlepšení v krevních lipidech včetně celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a včetně zlepšení v jejich podílových ukazatelích.

Ve způsobu podle tohoto vynálezu jsou aktivní složky v léčivech s výhodou podávány v podobě farmaceutických přípravků. Jak je naznačeno výše, mohou takové prostředky zahrnovat jak oba léčivé prostředky, tak jen jeden léčivý prostředek.

Obdobně jedním z hledisek uvedeného vynálezu je též poskytnutí farmaceutického přípravku skládajícího se z insulinového senzibilizátoru jako je sloučenina I,

obzvláště 2 až 12 mg této sloučeniny, antihyperglykemického α glukosidázového inhibičního prostředku a jejich farmaceuticky přijatelného nosiče.

Takové prostředky se připraví směřováním insulinového senzibilizátoru jako je sloučenina I, obzvláště 2 až 12 mg této sloučeniny, antihyperglykemického α glukosidázového inhibičního prostředku a jejich farmaceuticky přijatelného nosiče.

Obvykle jsou tyto prostředky přizpůsobeny pro orální podání. Nicméně mohou být přizpůsobeny pro ostatní způsoby podání, například parenterální podání, sublingvální podání nebo transdermální podání.

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

Proto, aby byla zajištěna důslednost podání je výhodné, pokud prostředek podle tohoto vynálezu je ve formě jednotkových dávek.

Formu představující jednotkové dávky pro orální podání mohou být tablety a kapsle a mohou obsahovat běžné excipienty jako jsou pojiva, například sirup, arabská guma, želatina, sorbitol, trakant nebo polyvinylpyrrolidon, plnidla jako například laktózu, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, mazací prostředky pro tabletování, například stearát hořečnatý, botnadla jako například škrob, polyvinylpyrrolidon, natriumglykolat škrobu nebo mikrokrytalická celulóza, nebo farmaceuticky přijatelné zvlhčující prostředky, jako je laurylsíran sodný.

Prostředky jsou s výhodou v jednotkové dávkové formě v množství vhodném pro odpovídající denní dávkování.

Vhodná dávky včetně jednotkových dávek sloučeniny I zahrnují 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 mg sloučeniny I.

Léky mohou být při léčbě podávány jednou až šestkrát denně, ale s výhodou 1- nebo 2-krát za den.

Zvláště dávky sloučeniny I jsou 2 mg/den, 4 mg/den včetně 2 mg dvakrát denně a 8 mg/den, včetně 4 mg dvakrát denně.

Vhodné dávky , včetně jednotných dávek insulinových senzibilizátorů a antihyperglykemického α glukosidázového inhibičního prostředku, zahrnují známé dávky jak jsou popsány nebo jak je na ně odkazováno v Britském a US lékopise, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press (například viz 31. vydání, strana 341 a stránky tam citované).

Tedy běžná denní dávka akarbosy bude v rozsahu od 50 do 600 mg, například 100 mg nebo 200 mg denně.

Pevné prostředky mohou být připraveny běžnými způsoby míchání, plnění nebo tabletování. Opakované směšovací postupy mohou být použity pro rozdělení aktivní složky s využitím velkého množství plnidel. Tyto postupy jsou samozřejmě v oboru běžné. Tablety mohou být povlečeny způsoby dobře známými v běžné farmaceutické praxi, zvláště pomocí enterálního povlaku.

Prostředky pro orální podání mohou být ve formě emulzí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být přítomny jako suchý produkt pro rekonstituci před použitím, s vodou nebo

jinými vhodnými pomocnými prostředky. Takové kapalně preparáty mohou obsahovat běžné přísady jako jsou suspenzační činidla, například sorbitol, sirup, methylcelulóza, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel aluminiumstearatu, hydrogenované jedlé tuky, emulgátory, například lecitin, sorbitan monooleat nebo arabská guma, nevodné pomocné prostředky (které mohou zahrnovat jedlé oleje), například mandlový olej, frakcionovaný olej z kokosových ořechů, olejnaté estery jako jsou estery glycerinu, propylenglykolu nebo ethylalkoholu, konzervační činidla, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoat nebo kyselina sorbová a pokud je požadováno, běžná ochucovadla nebo barvicí prostředky.

Pro parenterální podání se kapalně jednotkové dávkové formy připraví s využitím sloučeniny a sterilního pomocného prostředku a v závislosti na použité koncentraci může být sloučenina buď suspendována nebo rozpuštěna v pomocném prostředku. Při přípravě roztoků může být sloučenina rozpuštěna ve vodě pro injekce a před plněním do vhodných lékových nebo ampulí sterilizována filtrací a poté uzavřena. Výhodně mohou být v pomocném prostředku rozpuštěny pomocné prostředky jako je lokální anestetikum, konzervační a pufrovací činidlo. Pro prodloužení trvanlivosti může být prostředek po naplnění do lékovky zmrazen a voda může být odstraněna ve vakuu. Suspenze pro parenterální podání se připraví v podstatě stejným způsobem s tím rozdílem, že sloučenina I je namísto rozpuštění suspendována v pomocném prostředku a sterilizace nemusí být prováděna filtrací. Sloučenina může být před suspendováním v sterilním pomocném prostředku sterilizována vystavením ethylenoxidem. S výhodou je pro usnadnění jednotného rozdělení sloučeniny

v přípravku zahrnuto povrchově aktivní činidlo nebo zvlhčující prostředek.

Prostředky mohou v závislosti na způsobu podání obsahovat od 0,1 % do 99 % hmotnostních, s výhodou 10 až 60 % hmotnostních aktivní látky.

Pokud je požadováno mohou být prostředky ve formě balíčku doprovázeného psanými nebo tištěnými pokyny pro použití.

Prostředky se připraví a zaformulují běžně známými způsoby jako jsou popsány v běžných odkazových textech například v Britském a US lékopise, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press (například viz 31. vydání, strana 341 a stránky tam citované) a Harry's Cosmetology (Leonard Hill Books) nebo ve výše zmíněných publikacích.

Tento vynález též poskytuje farmaceutické prostředky zahrnující insulinový senzibilizátor jako je sloučenina I, obzvláště 2 až 12 mg, antihyperglykemický α glukosidázový inhibiční prostředek a farmaceuticky přijatelný nosič pro použití jako aktivní léčebný působek.

Přesněji tento vynález též poskytuje farmaceutické prostředky zahrnující sloučeninu I, obzvláště v množství 2 až 12 mg, antihyperglykemický α glukosidázový inhibiční prostředek a farmaceuticky přijatelný nosič, pro použití jako terapeutická látka při léčbě cukrovky, zvláště diabetu typu II a podmínek spojených s cukrovkou.

Rozsah 2 až 4 mg zahrnuje rozsahy od 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.

Rozsah 4 až 8 mg zahrnuje rozsahy od 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.

Rozsah 8 až 12 mg zahrnuje rozsahy od 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 mg.

U prostředků nebo způsobů podle tohoto vynálezu nebyly pro výše uvedené rozsahy dávkování prokázány žádné nepříznivé toxikologické účinky.

Následující příklad ilustruje vynález, avšak neomezuje jej v jakémkoliv směru.

Příklady provedení vynálezu

Tato studie zhodnotila podávání akarbosy (A) s měnicí se farmakokinetikou (PK) spolupodávání sloučeniny I. Šestnáct zdravých dobrovolníků mužského pohlaví ve věku od 24 do 59 let dostalo orálně sloučeninu I (8 mg první den a dalších sedm dní opakované dávky akarbosy (100 mg třikrát denně s jídlem). Osmého dne byla podána dávka sloučeniny I spolu s ranní dávkou akarbosy. Byly srovnávány farmakokinetické profily následující o sloučenině I dávkované první a osmý den. Spolupodání sloučeniny I a akarbosy bylo velmi dobře snášeno. Byla analyzována farmakokinetická data a odhady (na hladině významnosti 95 %) pro sloučeninu I + samotnou akarbosu.

Parametr [jednotky]	Sloučenina I	Sloučenina I +akarbosa
AUC _(0-inf) [ng·h/ml]	2793 (581)	2502 (755)
C _{max} [ng/ml]	428 (86)	451 (141)
T _{max} * [hodin]	1,48 (0,97-5,95)	1,24 (0,95-3,98)
T _{1/2} [hodin]	4,93 (0,78)	3,79 (0,78)

*data jsou uvedena jako střední hodnota (z rozsahu)

Absorpce sloučeniny I (C_{max} a T_{max}) nebyla ovlivněna spolupodáním akarbosy, ale dávka sloučeniny I (AUC(0-inf)) snižená o průměrně 12 % (PE 0,88 (0,79, 0,98)) během spolupodání sloučeniny I a akarbosy byla spojena s přibližně 1h snížením T_{1/2}. Akarbosa tedy zřejmě zvyšuje snášenlivost sloučeniny I, ačkoliv změny jsou malé a nejsou pravděpodobně klinicky významné. Tedy, sloučenina I může být podávána spolu s akarbosou bez nepříznivě farmakokineticky působících vlivů sloučeniny I a/nebo jejich možných klinických důsledků.

Prostředky se sloučeninou I

A. Příprava koncentráту

Přibližně dvě třetiny monohydrátu laktózy se protlučou vhodným sítem a promíchají s drcenou solí sloučeniny I s kyselinou maleinovou. Natriumglykolat škrobu, hydroxypropylmethylcelulóza, mikrokrytalická celulóza a zbývající podíl laktózy se protlučou vhodným sítem a

přidají se do směsi. Míchání poté dále pokračuje. Výsledná směs se potom za mokra granuluje pomocí čištěné vody. Vlhké granule se poté třídí, vysuší na zařízení pro sušení ve fluidním loži a suché granule se protlučou dalším sítem a na závěr se zhomogenizují.

Složení granulovaného koncentrátu v %

Složka	množství (%)
Drcená sloučenina I ve formě soli kyseliny maleinové	13,25 (čistá sůl kyseliny maleinové)
Natriumglykolat škrobu	5,00
Hydroxypropylmethylcelulóza 2910	5,00
Mikrokrystalická celulóza	20,0
Monohydrát laktózy, standardní kvalita	do 100
Čištěná voda	*

* Odstraněna během zpracování.

B Zpracování koncentrátu do tablet

Výše zmíněné granule se umístí do bubnové míchačky. Přibližně dvě třetiny monohydrátu laktózy se sítují a vloží do míchačky. Mikrokrystalická celulóza, natriumglykolat škrobu, magnesiumstearat a zbývající podíl laktózy se sítují, přidají se do směsi a směs je míchána. Výsledná směs se poté tabletuje na rotačním tabletovém lisu na cílovou hmotnost 150 mg pro 1, 2 a 4mg tablety a cílovou hmotnost 300 mg pro 8mg tablety.

Tabletová jádra jsou poté přenesena do stroje na potahování tablet, předehřáta teplým vzduchem (přibližně 65 °C) a povlékána filmem, dokud se nezvýší hmotnost tablet o 2,0 % až 3,5 %.

Síla tablety	Hmotnost (mg na tabletu)			
	1,0 mg	2,0	4,0	8,0
		mg	mg	mg
Aktivní složka:				
Granule koncentráту soli sloučeniny				
I s kyselinou maleinovou	10,0	20,0	40,0	80,0
Ostatní složky:				
Natriumglykolat škrobu	6,96	6,46	5,46	10,92
Mikrokrystalická celulóza	27,85	25,85	21,85	43,70
Monohydrát laktózy	104,44	96,94	81,94	163,88
Magnesiumstearat	0,75	0,75	0,75	1,50
Celková hmotnost jádra tablety	150,0	150,0	150,0	300,0
Vodný film povlékací látky	4,5	4,5	4,5	9,0
Celková hmotnost povlečené tablety	154,5	154,5	154,5	309,0

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití insulinového senzibilizátoru dohromady s antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem pro výrobu léčiva pro léčbu diabetes mellitus a stavů spojených s diabetes mellitus, kde antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem je akarbosa v množství v rozmezí od 50 do 600 mg nebo její farmaceuticky přijatelná forma a insulinovým senzibilizátorem je až 12 mg 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu neboli sloučeniny I nebo jeho farmaceuticky přijatelné formy nebo je 5-[4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dion neboli pioglitazon nebo jeho farmaceuticky přijatelná forma.

2. Použití podle nároku 1, kde antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem je akarbosa v množství 100 až 200 mg nebo její farmaceuticky přijatelná forma.

3. Použití podle některého z nároků 1 nebo 2, které zahrnuje podávání 2 až 12 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

4. Použití podle některého z nároků 1 až 3, které zahrnuje podávání 2 až 4, 4 až 8 nebo 8 až 12 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

5. Použití podle některého z nároků 1 až 4, které zahrnuje podávání 2 až 4 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

6. Použití podle některého z nároků 1 až 4, které zahrnuje podávání 4 až 8 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

7. Použití podle některého z nároků 1 až 4, které zahrnuje podávání 8 až 12 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

8. Použití podle některého z nároků 1 až 4, které zahrnuje podávání 2 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

9. Použití podle některého z nároků 1 až 4, které zahrnuje podávání 4 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

10. Použití podle některého z nároků 1 až 4, které zahrnuje podávání 8 mg sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné formy.

11. Farmaceutický prostředek obsahující insulinový senzibilizátor, antihyperglykemický α glukosidázový inhibiční prostředek a farmaceuticky přijatelný nosič, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že antihyperglykemickým α glukosidázovým inhibičním prostředkem je akarbosa v množství v rozmezí od 50 do 600 mg nebo její farmaceuticky přijatelná forma a insulinovým senzibilizátorem je až 12 mg 5-[4-/2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dionu neboli sloučeniny I nebo jeho farmaceuticky přijatelné formy nebo je 5-[4-/2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy/benzyl]thiazolidin-2,4-dion neboli pioglitazon nebo jeho farmaceuticky přijatelná forma.