

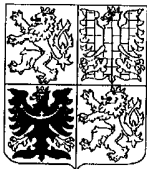
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 1629

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.11.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.11.1998 12.11.1998**
12.11.1998 25.05.1999
25.05.1999 25.05.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9824866 1998/9824867 1998/9824869**
1999/9912193 1999/9912190 1999/9912191

(33) Země priority: **GB GB GB GB GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.12.2001**
(Věstník č. 12/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/08704**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/28989**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/353
A 61 K 31/4439
A 61 K 9/32
A 61 K 9/52
A 61 K 45/06
A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Lewis Karen, Harlow, GB;
Lilliott Nicola Jayne, Harlow, GB;
Mackenzie Donald Colin, Harlow, GB;
Re Vincenzo, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek pro upravené
uvolňování senzitizeru inzulínu a jiných
antidiabetických přípravků

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek, který zahrnuje senzitizer inzulínu a další antidiabetické činidlo a jejich farmaceuticky přijatelný nosič, kde je prostředek upraven k poskytnutí upraveného uvolňování alespoň jednoho senzitizeru inzulínu a dalšího antidiabetického činidla a použití takového prostředku v lékařství.

CZ 2001 - 1629 A3



Farmaceutický prostředek pro upravené uvolňování senzitižeru inzulínu a jiných antidiabetických přípravků

Oblast techniky

Tento vynález se týká nového prostředku, obzvláště prostředku s upraveným uvolňováním a jeho použití v lékařství, obzvláště jeho použití pro léčení diabetu mellitus, výhodně diabetu mellitus typu 2 a stavů spjatých s diabetem mellitus.

Dosavadní stav techniky

α -Glukosidáza inhibitorová antihyperglykemická činidla (neboli inhibitory α -glukosidázy) a biguanidová antihyperglykemická činidla (neboli biguanidy) jsou běžně používány při léčbě diabetu typu 2. Akarbóza, voglibóza, emiglitat a miglitol jsou příklady inhibitorů α -glukosidáz. 1,1-Dimethylbiguanidin (neboli metformin) je obzvláštním příkladem biguanidu.

Inzulínová sekretagoga jsou sloučeniny, které usnadňují zvýšenou sekreci inzulínu beta buňkami pankreatu. Sulfonylmočoviny jsou dobře známými příklady sekretagog. Sulfonylmočoviny působí jako hypoglykemická činidla a používají se při léčbě diabetu typu 2. Příklady sulfonylmočovín zahrnují glibenklamid (neboli glyburid), glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid.

Evropská patentová přihláška publikačního čísla 0 306 228 se týká jistých thazolidindionových derivátů popsaných jako látky mající antihyperglykemické a anti-hyperlipidemické účinky. Jistým zvláštním thiazolidindionem popsaným 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 popisuje jisté soli sloučeniny I včetně maleatové soli v tam uvedeném příkladu 1.

Sloučenina I je příkladem třídy antihyperglykemických činidel známých jako „senzitivizéry inzulínu“. Obzvláště sloučenina I je thiazolidindionovým senzitivizérem 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, 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 č. 5 104 888 a 5 478 852 také popisují určité thiazolidindionové senzitivizéry inzulínu.

Další řady sloučenin, o nichž se obecně uznává, že mají inzulín senzitivizující aktivitu, jsou sloučeniny, jež jsou představovány sloučeninami popsány v mezinárodních patentových přihláškách publikačních čísel WO 93/21166 a WO 94/01420. Tyto sloučeniny jsou zde označovány jako „acyklické senzitivizéry inzulínu“. Jinými příklady acyklických senzitivizérů inzulínu jsou sloučeniny popsané v US patentu č. 5 232 945 a mezinárodních patentových přihláškách publikačních čísel WO 92/03425 a WO 91/19702.

Příklady jiných senzitivizérů inzulínu jsou sloučeniny popsané v evropské patentové přihlášce publikačního čísla 0 533 933, japonské patentové přihlášce publikačního čísla 0 527 1204 a US patentu č. 5 264 451.

Výše uvedené publikace jsou zde zahrnuty formou odkazu.

Podstata vynálezu

Nyní se překvapivě ukazuje, že jisté farmaceutické prostředky s upraveným uvolňováním umožňují podávání jediné denní dávky sloučeniny I a dalšího antidiabetického činidla, jako je inhibitor α -glukosidázy, biguanid nebo sekretagog inzulinu, k poskytnutí výhodného dodávání léčiva k udržování účinného řízení glykémie bez pozorovaných nežádoucích vedlejších účinků.

U takového prostředku se tedy očekává, že bude obzvláště užitečný pro dodávání senzitizerů inzulinu v kombinaci s dalšími antidiabetickými činidly pro léčbu diabetu mellitus, zvláště diabetu typu 2 a stavů spjatých s diabetem mellitus.

Tento vynález tudíž poskytuje farmaceutický prostředek, vhodně pro léčbu diabetu mellitus, zvláště diabetu mellitus typu 2 a stavů spjatých s diabetem mellitus, u savce, jako je člověk, kterýžto prostředek obsahuje senzitizer inzulinu, jako je sloučenina I a další antidiabetické činidlo, jako je inhibitor α -glukosidázy, biguanid nebo sekretagog inzulinu, a jejich farmaceuticky přijatelný nosič, kde je prostředek upraven k poskytnutí upraveného uvolňování senzitizeru inzulinu nebo dalšího antidiabetického činidla nebo obou.

V dalším aspektu poskytuje vynález farmaceutický prostředek s upraveným uvolňováním, vhodně pro léčbu diabetu mellitus, zvláště diabetu mellitus typu 2 a stavů spjatých s diabetem mellitus, u savce, jako je člověk, kterýžto prostředek obsahuje senzitizer inzulinu, jako je sloučenina I a další antidiabetické činidlo, jako je inhibitor α -glukosidázy, biguanid nebo sekretagog inzulinu, a jejich

farmaceuticky přijatelný nosič, kde je nosič upraven k poskytnutí upraveného uvolňování alespoň jednoho senzitizeru inzulinu a dalšího antidiabetického činidla.

Vhodně je upravené uvolňování jak senzitizeru inzulinu, tak dalšího antidiabetického činidla.

Má se však za to, že uvolňování pouze senzitizeru inzulinu je upravené. Má se také za to, že uvolňování pouze dalšího antidiabetického činidla je upravené. Zbývající aktivní činidlo bude samozřejmě uvolňováno neupraveně.

Vhodně je upraveným uvolňováním zpožděné, pulsní nebo prodloužené uvolňování.

V jednom aspektu je upraveným uvolňováním zpožděné uvolňování.

Zpožděného uvolňování se příhodně dosáhne použitím prostředku odolného vůči prostředí v žaludku, jako je enterický prostředek, jako je tableta potažená polymerem odolným vůči prostředí v žaludku, například přípravkem Eudragit L100-55. Jiné polymery odolné vůči prostředí v žaludku zahrnují methakrylaty, acetat-ftalat celulózy, poly(vinylacetat-ftalat), ftalat hydroxypropylmethylcelulózy, obzvláště přípravky Aquateric, Sureteric a HPMCP-HP-55S.

Entericky potaženou tabletou může být tableta s jednou vrstvou, kde jsou aktivní činidla přimíchána před slisováním do tabletové formy, nebo tableta s více vrstvami, jako je tableta se dvěma nebo třemi vrstvami, kde aktivní činidlo je přítomno v jedné nebo více oddělených vrstvách uvnitř slisované tabletové formy. Oddělené tabletové vrstvy

mohou být sestaveny dle potřeby k poskytnutí upraveného nebo neupraveného uvolňování aktivního činidla.

V dalším aspektu je upraveným uvolňováním prodloužené uvolňování, poskytující například účinné uvolňování aktivního činidla po dobu až 26 hodin, obvykle v rozmezí od 4 do 24 hodin.

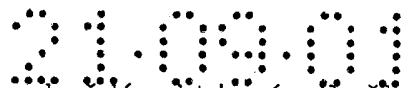
Prodlouženého uvolňování se obvykle dosáhne použitím matrice pro prodloužené uvolňování, obvykle v tabletové formě, jako jsou desintegrující, nedesintegrující nebo erodující matrice.

Prodlouženého uvolňování se vhodně dosáhne použitím nedesintegrujícího matricového tabletového prostředku, například zahrnutím přípravku Eudragit RS do tablety. Alternativní nedesintegrující matricové tabletové prostředky jsou poskytnuty zahrnutím methakrylátů, acetatů celulózy nebo ftalatu hydroxypropylmethylcelulózy, obzvláště přípravků Eudragit L a RL, Carbopol 971P nebo HPMPC-HP-55S do tablety.

Prodlouženého uvolňování se dále dosáhne použitím desintegrujícího matricového tabletového přípravku, například zahrnutím methakrylátů nebo methylcelulózy, obzvláště přípravků Eudragit L nebo Methocel K4M do tablety.

Prodlouženého uvolňování se také může dosáhnout použitím tablety potažené polopropustnou mebránou, například aplikací methakrylátů, ethylcelulózy, acetatu celulózy, obzvláště přípravků Eudragit RS nebo Surelease do tablety.

Prodlouženého uvolňování se také může dosáhnout



použitím vícevrstevné tablety, kde je každá aktivní složka formulována dohromady nebo jako oddělaná vrstva, například jako matricová tableta, kde další vrstvy poskytují další řízení prodlouženého uvolňování jednoho nebo obou aktivních činidel.

V ještě dalším aspektu je upraveným uvolňováním pulsní uvolňování, poskytující například až 4, například 2 pulsy aktivního činidla za 24 hodin.

Jednou formou pulsního uvolňování je kombinace neupraveného uvolňování aktivního činidla a zpožděného uvolňování.

Vhodné upravené uvolňování zahrnuje řízené uvolňování. Prostředek podle tohoto vynálezu také zahrnuje kombinaci pulsního, zpožděného a/nebo prodlouženého uvolňování aktivního činidla, čímž umožňuje uvolňování aktivního činidla v různých časech. Například kde prostředek zahrnuje senzitizer inzulínu a biguanid, jako je metformin, může prostředek být upraven k uvolňování metforminu přes noc.

Vhodným inhibitorem α -glukosidázy je akarbóza.

Dalšími vhodnými inhibitory α -glukosidázy jsou emiglitat a miglitol. Dalším vhodným, inhibitorem α -glukosidázy je voglibóza.

Vhodné biguanidy zahrnují metformin, buformin nebo fenformin, zvláště metformin.

Vhodná sekretagoga inzulínu zahrnují sulfonylmočoviny.

Vhodné sulfonylmočoviny zahrnují glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid. Další sulfonylmočoviny zahrnují acetoexamid, karbutamid, chlorpropamid, glibornurid, glikvidon, glisentid, glisolamid, glisoxepid, glyklopyamid a glycylamid. Rovněž je zahrnuta sulfonylmočovina glipentid.

Další vhodná sekretagoga inzulínu zahrnují repaglinid. Dalším sekretagogem inzulínu je nateglinid.

Výhodným thiazolidindionovým senzitizerem inzulínu je sloučenina I.

Jiné vhodné thiazolidindiony zahrnují (+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion (neboli troglitazon), 5-[4-[(1-methylcyklohexyl)methoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dion (neboli ciglitazon), 5-[4-[2-(5-ethylpyrid-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli pioglitazon) a 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidin-2,4-dion (neboli englitazon).

Obzvláštním thiazolidindionovým senzitizerem inzulínu je 5-[4-[2-(5-ethylpyrid-2-yl)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dion (neboli pioglitazon).

Obzvláštním thiazolidindionovým senzitizerem inzulínu je (+)5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion (neboli troglitazon).

Vhodné dávky, výhodně dávkové jednotky, senzitizeru inzulínu a dalšího antidiabetického činidla, jako je

inhibitor α -glukosidázy, biguanid nebo sekretagog inzulínu, zahrnují známé povolené dávky těchto sloučenin, jak jsou popsány nebo se na ně odkazuje v referenčních textech jako je Britský lékopis a Lékopis Spojených států, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (viz například 31. vydání, str. 341 a strany tam citované) nebo výše zmíněné publikace.

Dávky každého jednotlivého aktivního činidla v jakémkoli daném prostředku se mohou dle požadavku pohybovat v rozmezí dávek známých, jako dávky požadované s ohledem na přijatý dávkový režim pro danou sloučeninu. Dávky každého aktivního činidla mohou být také upraveny podle požadavku tak, že se vezmou v úvahu výhodné účinky kombinace činidel, jak jsou zde uvedeny.

V jednom obzvláštním aspektu obsahuje prostředek od 2 do 12 mg sloučeniny I.

Vhodně prostředek obsahuje 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 mg sloučeniny I.

Zvláště prostředek obsahuje 2 až 4, 4 až 8 nebo 8 až 12 mg sloučeniny I.

Zvláště prostředek obsahuje 2 až 4 mg sloučeniny I.

Zvláště prostředek obsahuje 4 až 8 mg sloučeniny I.

Zvláště prostředek obsahuje 8 až 12 mg sloučeniny I.



Výhodně prostředek obsahuje 2 mg sloučeniny I.

Výhodně prostředek obsahuje 4 mg sloučeniny I.

Výhodně prostředek obsahuje 8 mg sloučeniny I.

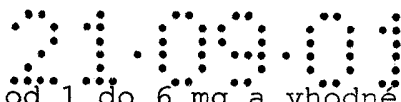
Vhodné dávkové jednotky jiných senzitivizérů inzulínu zahrnují od 100 do 800 mg troglitazonu, jako je 200, 400, 600 nebo 800 mg, nebo od 5 do 50 mg, včetně od 10 do 40 mg pioglitazonu, jako je 20, 30 nebo 40 mg a také včetně 15, 30 a 45 mg pioglitazonu.

jak je ukázáno výše, zahrnují dávkové jednotky dalších antidiabetických činidel, včetně inhibitoru α -glukosidázy, biguanidu a sekretagogu inzulínu dávky nalezené v referenčních textech zde zmíněných a zahrnují dávky uvedené dále.

Pro inhibitor α -glukosidázy je vhodné množství akarbozy v rozmezí od 25 do 600 mg, včetně od 50 do 600 mg, například od 100 do 200 mg.

Pro biguanid je vhodné množství metforminu v rozmezí od 100 do 3000 mg, například 250 mg, 500 mg, 850 mg nebo 1000 mg.

Pro sekretagog inzulínu je vhodné množství glibenklamidu v rozmezí od 2,5 do 20 mg, například 10 nebo 20 mg, vhodné množství glipizidu je v rozmezí od 2,5 do 40 mg, vhodné množství gliklazidu je v rozmezí od 40 do 320 mg, vhodné množství tolazamidu je v rozmezí od 100 do 1000 mg, vhodné množství tolbutamidu je v rozmezí od 1000 do 3000 mg, vhodné množství chlorpropamidu je v rozmezí od 100 do 500 mg, vhodné množství glikvidonu je v rozmezí od 15 do 180 mg.



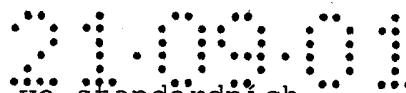
Také vhodné množství glimepiridu je od 1 do 6 mg a vhodné množství glipentidu je od 2,5 do 20 mg.

Vhodné množství repaglinidu je v rozmezí od 0,5 do 20 mg, například 16 mg. Také vhodné množství nateglinidu je v rozmezí od 90 do 360 mg, například 270 mg.

Sloučeniny zde uvedené, obzvláště thiazolidin-diony, jako je sloučenina I, mohou existovat v jedné z několika tautomerních forem, z nichž všechny jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu jako jednotlivé tautomerní formy nebo jako jejich směsi. Sloučeniny zde uvedené mohou obsahovat jeden nebo více chirálních atomů uhlíku a tedy mohou existovat ve dvou nebo více stereoisomerních formách, spadají všechny tyto isomerní formy, ať už jako jednotlivé isomery nebo jako směsi isomerů, včetně racemátů do rozsahu tohoto vynálezu.

Má se za to, že senzitizer inzulínu, jako je sloučenina I, a další antidiabetické činidlo jsou ve farmaceuticky přijatelné formě, včetně farmaceuticky přijatelných derivátů, jako jsou jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery a solváty, jak je příhodné pro zvolené relevantní farmaceuticky aktivní činidlo. V jistých případech zde uvedených se mohou názvy použité pro antidiabetické činidlo vztahovat k určité farmaceutické formě relevantního aktivního činidla. Má se za to, že všechny farmaceuticky přijatelné formy aktivních činidel jako takových spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Vhodné farmaceuticky přijatelné formy senzitizeru inzulínu a dalšího antidiabetického činidla závisejí na příslušném použitém činidle, ale zahrnuty jsou známé farmaceuticky přijatelné formy příslušného zvoleného



činidla. Takové deriváty se naleznou ve standardních referenčních textech, jako je Britský lékopis a Lékopis Spojených států, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (viz například 31. vydání, str. 341 a strany tam citované). Například obzvláštní forma metforminu je hydrochlorid metforminu, obzvláštní forma repaglinidu je forma soli s kyselinou benzoovou a obzvláštní forma tolbutamidu je forma sodné soli.

Vhodné farmaceuticky přijatelné formy sloučeniny (I) zahrnují formy popsané v EP 0 306 228 a ve WO 94/05659, zvláště farmaceuticky přijatelné solné formy. Výhodnou formou farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny I je maleat. Výhodnou formou farmaceuticky přijatelného solvátu sloučeniny I je hydrát. Výhodnou formou pioglitazonu je hydrochloridová sůl.

Senzitizér inzulínu nebo zvolené α -glukosidáza inhibitorové antidiabetické činidlo se připraví podle známých způsobů, takové způsoby se naleznou nebo se na ně odkazuje ve standardních referenčních textech, jako je Britský lékopis a Lékopis Spojených států, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (viz například 31. vydání, str. 341 a strany tam citované) nebo podle popisu ve výše zmíněných publikacích.

Sloučenina I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát se mohou připravit za použití známých postupů, například postupů popsaných v EP 0 306 228 a ve WO 94/05659. Poznatky z EP 0 306 228 a WO 94/05659 jsou zde zahrnuty formou odkazu.

Pokud se zde použije, zahrnuje pojem „stavy spjaté s diabetem“ ty stavy, které jsou spjaty s prediabetickým stavem, stavy spjaté s diabetem mellitus samotným a komplikace spjaté s diabetem mellitus.

Pokud se zde použije, zahrnuje pojem „stavy spjaté s prediabetickým stavem“ stavy jako je inzulinová resistance, včetně dědičné inzulinové resistance, zhoršenou glukózovou toleranci a hyperinzulinémií.

„Stavy spjaté s diabetem mellitus samotným“ zahrnují hyperglykémii, inzulinovou resistenci, včetně získané inzulinové resistance, a obezitu. Další stavy spjaté s diabetem mellitus samotným zahrnují hypertenzi a kardiovaskulární chorobu, zvláště atherosklerózu a stavy spjaté s inzulinovou resistencí. Stavy spjaté s inzulinovou resistencí zahrnují polycystický ovariální syndrom a steroidy navozenou inzulinovou resistenci a těhotenský diabetes.

Pojem „komplikace spjaté s diabetem mellitus“ zahrnuje chorobu ledvin, zvláště chorobu ledvin spjatou s diabetem typu 2, neuropatii a retinopatii.

Choroby ledvin spjaté s diabetem typu 2 zahrnují nefropatii, glomerulonefritidu, glomerulární sklerózu, nefrotický syndrom, hypersenzitivní nefrosklerózu a chorobu ledvin v konečném stavu.

Jak je zde používán, pojem „farmaceuticky přijatelný“ zahrnuje jak humánní, tak veterinární použití, například pojem „farmaceuticky přijatelný“ zahrnuje veterinárně přijatelnou sloučeninu.

K vyloučení pochybností - pokud se zde odkazuje na hmotnostní množství, včetně množství v mg, sloučeniny (I) ve farmaceuticky přijatelné formě, hmotnostní množství, na něž se odkazuje, je uvedeno s ohledem na sloučeninu I jako takovou, například 2 mg sloučeniny (I) ve formě maleátové soli jsou takové množství maleátové soli, které obsahuje 2 mg sloučeniny (I).

Diabetem mellitus je výhodně diabetes typu 2.

Glykemická kontrola se může charakterizovat za použití obvyklých postupů, například měřením obvykle používaného indexu glykemické kontroly, jako je plasmatické glukóza nalačno nebo glykosylovaný hemoglobin (Hb A1c). Takovéto ukazatele se stanoví za použití standardní metodologie, například metodologie popsané v Tuescher A., Richterich P., Scheiz. med. Wschr., 101, 345 a 390 (1971) a ve Frank P., „Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurements“, Clinical Products (1988).

Ve výhodném aspektu bude dávková hladina každého z aktivních činidel, pokud budou použita v souladu s léčbou podle tohoto vynálezu nižší, než by bylo vyžadováno na základě čistě aditivního účinku na glykemickou kontrolu.

Existují také podklady, že léčba podle tohoto vynálezu ovlivní zlepšení, ve vztahu k neupravenému uvolňování jednotlivých činidel, hladin konečných produktů pokročilé glykosylace (AGE), leptinu a sérových lipidů včetně celkového cholesterolu, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, včetně zlepšení jejich poměru, zvláště zlepšení sérových lipidů, včetně celkového cholesterolu,



cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, včetně zlepšení jejich poměru.

Obvykle jsou prostředky upraveny pro orální podání. Mohou však být upraveny pro jiné způsoby podání, například parenterální podání, sublingvální nebo transdermální podání.

V dalším aspektu tento vynález také poskytuje způsob výroby farmaceutického prostředku, vhodně pro léčbu diabetu mellitus, zvláště diabetu mellitus typu 2 a stavů spjatých s diabetem mellitus, u savce, jako je člověk, kterýžto prostředek obsahuje senzitizer inzulínu, jako je sloučenina I a další antidiabetické činidlo, jako je inhibitor α -glukosidázy, biguanid nebo sekretagog inzulínu, a jejich farmaceuticky přijatelný nosič, kterýžto způsob zahrnuje formulaci senzitizeru inzulínu a farmaceuticky přijatelného nosiče k umožnění upraveného uvolňování alespoň jednoho senzitizeru inzulínu a dalšího antidiabetického činidla.

V dalším aspektu tento vynález také poskytuje způsob výroby farmaceutického prostředku s upraveným uvolňováním, vhodně pro léčbu diabetu mellitus, zvláště diabetu mellitus typu 2 a stavů spjatých s diabetem mellitus, u savce, jako je člověk, kterýžto prostředek obsahuje senzitizer inzulínu, jako je sloučenina I a další antidiabetické činidlo, jako je inhibitor α -glukosidázy, biguanid nebo sekretagog inzulínu, a jejich farmaceuticky přijatelný nosič, kterýžto způsob zahrnuje formulaci senzitizeru inzulínu a farmaceuticky přijatelného nosiče k umožnění upraveného uvolňování alespoň jednoho senzitizeru inzulínu a dalšího antidiabetického činidla.

Prostředky jsou formulovány k poskytnutí upraveného uvolňování aktivního činidla příhodnými způsoby popsanými např. v Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, redaktor Joe R. Robinson., díl 7, vydal Marcel Dekker pod názvem Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Controlled Drug Delivery, 2. vydání, redigoval Joe Robinson a Vince Lee, Marcel Dekker, (1987) a „Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract“, redaktoři J. G. Hardy, S. S. Davis a C. G. Wilson, rovněž s odkazem na texty jako je Britský lékopis a Lékopis Spojených států, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (např. viz 31. vydání, str. 341 a strany tam citované) a Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

Výhodně jsou prostředky ve formě dávkové jednotky. Formy dávkové jednotky pro orální podání mohou být v tabletové nebo kapslové formě a pokud je to nezbytné mohou obsahovat obvyklé pomocné látky, jako jsou pojiva, plnidla, mazadla, klouzadla, desintegrancia a zvlhčovací látky.

Příklady pojiv zahrnují arabskou gumu, kyselinu alginovou, vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, dextráty, dextrin, dextrózu, ethylcelulózu, želatinu, kapalnou glukózu, gumu guar, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, křemičitan hořečnatohlinitý, maltodextrin, methylcelulózu, polymethakrylaty, polyvinylpyrrolidon, předem želatinizovaný škrob, alginat sodný, sorbitol, škrob, sirup a tragant.

Příklady plniv zahrnují uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, sodnou sůl karboxymethylcelulózy,

slisovatelný cukr, cukrářský cukr, dextrátý, dextrin, dextrózu, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, hydrogenfosforečnan vápenatý, fruktózu, glycerylpalmitostearat, glycin, hydrogenovaný rostlinný olej typu 1, kaolin, laktózu, kukuřičný škrob, uhličitan hořečnatý, oxid hořečnatý, maltodextrin, mannitol, mikrokrystalickou celulózu, polymethakrylaty, chlorid draselný, práškovou celulózu, předem želatinizovaný škrob, chlorid sodný, sorbitol, škrob, cukrové kuličky, mastek, fosforečnan vápenatý a xylitol.

Příklady mazadel zahrnují stearát vápenatý, glycerylmonostearát, glycerylpalmitostearát, stearát hořečnatý, mikrokrystalickou celulózu, benzoát sodný, chlorid sodný, laurylsíran sodný, kyselinu stearovou, stearylfumarát sodný a stearát zinečnatý.

Příklady klouzadel zahrnují koloidní oxid křemičitý, práškovou celulózu, trojkřemičitan hořečnatý, oxid křemičitý a mastek.

Příklady desintegrací zahrnují kyselinu alginovou, vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, koloidní oxid křemičitý, sodnou sůl kroskarmelózy, krosповidon, polyvinylpyrrolidon, polakrilin draselný, předem želatinizovaný škrob, alginat sodný, laurylsíran sodný, natriumglykolat škrobu.

Příkladem farmaceuticky přijatelného zvlhčovačla je laurylsíran sodný.

Tuhé orální přípravky se podle požadavků mohou připravit obvyklými postupy mísení, plnění nebo tabletování. K distribuci aktivního činidla v těchto prostředcích, které

21.00.01

obsahují velká množství plnidel se mohou využít postupy opakovaného mísení. Takové postupy jsou samozřejmě v oboru obvyklé. Tablety mohou být potaženy způsoby dobře známými v obvyklé farmaceutické praxi.

Pokud je to požadováno, mohou prostředky být ve formě balení doprovázeného psanou nebo tištěnou informací o použití.

U prostředků podle tohoto vynálezu ve výše uvedených dávkových rozmezích se neočekávají žádné toxikologické účinky.

Příklady provedení vynálezu

Příklady zahrnující senzitizer inzulínu a biguanid

Příklad 1

Prostředek se zpožděným uvolňováním

Zpožděného uvolňování se dosáhne potažením jedno- nebo dvouvrstevných tablet obsahujících 4 nebo 8 mg sloučeniny I jako čisté volné báze a 500 mg, výhodně, nebo 1000 nebo 1500 mg hydrochloridu metforminu pomocí přípravku Eudragit L100-55, což je polymer odolný vůči prostředí v žaludku.

Enterický potah se skládá z:

	% hmotnostní
Eudragit L30 D-55 (30% vodná disperze)	76,8
Triethylcitrát	7,7
Mastek Alphafil 500	15,5

Příklad 2

Prodloužené uvolňování použitím polopropustné membrány

Polopropustná membrána sestává z:

	% hmotnostní
Eudragit RS30D (30% vodná disperze)	90
Triethylcitrát	1
Mastek	9

Tato membrána se nanese na obvyklé tablety, které každá obsahují 4 nebo 8 mg sloučeniny I a 500 mg, výhodně, nebo 1000 nebo 1500 mg hydrochloridu metforminu.

Příklad 3

Prodloužené uvolňování použitím nedesintegrující matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi:

(a) jednovrstevná tableta:

	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	4
Hydrochlorid metforminu	500
Eudragit L100-55	150
Monohydrát laktózy	50
Eudragit RS ve formě prášku	do 1000

21.09.01

(b) dvouvrstvá tableta k poskytnutí prodlouženého uvolňování sloučeniny I a bezprostředního (tj. neupraveného) uvolňování hydrochloridu metforminu

Vrstva A	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	4
Eudragit L100-55	150
Monohydrát laktózy	50
Eudragit RS ve formě prášku	do 500

Vrstva B	mg/tableta
Hydrochlorid metforminu	500
Polyvinylpyrrolidon	15
Stearát hořečnatý	do 520

Příklad 4

Prodloužené uvolňování použitím smíšené Eudragitové matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi:

(a) Jednovrstevná tableta:

	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	4
Hydrochlorid metforminu	500
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	18,5
Koloidní oxid křemičitý	2,6

210901
3,25

Stearát hořečnatý
Monohydrát laktózy

do 650

(b) Trojvrstevná tableta:

Vrstva A	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	4
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	18,5
Koloidní oxid křemičitý	0,6
Stearát hořečnatý	1,5
Monohydrát laktózy	do 150

Vrstva B	mg/tableta
Hydrochlorid metforminu	250
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	do 345

Vrstva C	mg/tableta
Hydrochlorid metforminu	250
Polyvinylpyrrolidon	7,5
Stearát hořečnatý	do 260

Příklad 5

Prodloužené uvolňování použitím desintegrující matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi jako jednovrstevná tableta:

210901
mg/tableta

Sloučenina I (čistá volná báze)	4
Hydrochlorid metforminu	500
Eudragit L100-55	74
Methocel K4M	18,5
Koloidní oxid křemičitý	2,6
Stearát hořečnatý	3,25
Monohydrát laktózy	do 650

Příklad 6

Prodloužené uvolňování použitím smíšené Carbopolové matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi jako jednovrstevná nebo dvouvrstevná tableta:

	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	4
Hydrochlorid metforminu	500
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	35,7
Carbopol 971P	22,5
Carbopol 974P	7,5
Mastek	0,75
Monohydrát laktózy	do 650

Příklad 7

Prostředek se zpožděným uvolňováním

Za použití následující směsi se vytvoří kapsle obsahující mnohočetná peletová jádra:

	mg/kapsle
Sloučenina I (čistá volná báze)	4
Hydrochlorid metforminu	500
Mikrokryсталická celulóza	do 650

Zpožděného uvolňování se může dosáhnout potažením jader pelet pomocí přípravku Eudragit L100-55, což je polymer odolný vůči prostředí v žaludku jako v příkladu 1.

Příklady zahrnující senzitizer inzulínu a sekretagog inzulínu

Příklad 1

Prostředek se zpožděným uvolňováním

Zpožděného uvolňování se dosáhne potažením jedno- nebo dvouvrstevných tablet obsahujících 4 nebo 8 mg sloučeniny I jako čisté volné báze a 2,5, 10 nebo 20 mg glibenklamidu pomocí přípravku Eudragit L100-55, což je polymer odolný vůči prostředí v žaludku.

Enterický potah se skládá z:

	% hmotnostní
Eudragit L30 D-55 (30% vodná disperze)	76,8
Triethylcitrát	7,7
Mastek Alphafil 500	15,5

Příklad 2

Prodloužené uvolňování použitím matricové tablety
(jednovrstevné)

Matricová tableta se vytvoří tabletováním
následující směsi jako jednovrstevná tableta:

	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Glibenklamid	10
Eudragit L100-55	150
Monohydrát laktózy	50
Eudragit RS ve formě prášku	do 500

Příklad 3

Prodloužené uvolňování a neupravené uvolňování použitím
nedesintegrující matricové tablety (dvouvrstevné)

Matricová tableta se vytvoří tabletováním
následující směsi jako dvouvrstevná tableta k poskytnutí
prodlouženého uvolňování sloučeniny I a bezprostředního (tj.
neupraveného) uvolňování glibenklamidu

Vrstva A	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Eudragit L100-55	150
Monohydrát laktózy	50
Eudragit RS ve formě prášku	do 500

Vrstva B	mg/tableta
Glibenklamid	10

210901
12,5

Polyvinylpyrrolidon

Natriumglykolát škrobu

Monohydrát laktózy

10

do 250

Příklad 4

Prodloužené uvolňování použitím polopropustné membrány

Polopropustná membrána sestává z:

	% hmotnostní
Eudragit RS30D (30% vodná disperze)	90
Triethylcitrát	1
Mastek	9

Tato membrána se nanese na jedno- nebo dvouvrstevnou tabletu, které každá obsahují 4 nebo 8 mg sloučeniny I (čistá volná báze) a 2,5 mg, 10 (výhodně) nebo 20 mg glibenklamidu.

Příklad 5

Prodloužené uvolňování použitím smíšené Eudragitové matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi:

(a) jednovrstevná tableta

Sloučenina I (čistá volná báze)

mg/tableta

8

210901

Glibenklamid	10
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	18,5
Koloidní oxid křemičitý	0,6
Stearát hořečnatý	1,5
Monohydrát laktózy	do 150

(b) dvouvrstevná tableta

Vrstva A	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	18,5
Koloidní oxid křemičitý	0,6
Stearát hořečnatý	1,5
Monohydrát laktózy	do 150

Vrstva B	mg/tableta
Glibenklamid	10
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	18,5
Koloidní oxid křemičitý	0,6
Stearát hořečnatý	1,5
Monohydrát laktózy	do 150

Příklad 6

Prodloužené uvolňování použitím smíšené Carbopolové matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním

následující směsi jako jednovrstevná nebo dvouvrstevná tableta:

	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Glibenklamid	10
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	35,7
Carbopol 971P	22,5
Carbopol 974P	7,5
Mastek	0,75
Monohydrát laktózy	do 150

Příklad 7

Prostředek se zpožděným uvolňováním

Za použití následující směsi se vytvoří kapsle obsahující mnohočetná peletová jádra:

	mg/kapsle
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Glibenklamid	10
Mikrokrystalická celulóza	133,5
Monohydrát laktózy	do 267

Zpožděného uvolňování se může dosáhnout potažením jader pelet pomocí přípravku Eudragit L100-55, což je polymer odolný vůči prostředí v žaludku jako v příkladu 1.

Příklady zahrnující senzitizer inzulínu a inhibitor α -glukosidázy

Příklad 1

Prostředek se zpožděným uvolňováním

Zpožděného uvolňování se dosáhne potažením jedno- nebo dvouvrstevných tablet obsahujících 4 nebo 8 mg sloučeniny I jako čisté volné báze a 100 mg akarbózy pomocí přípravku Eudragit L100-55, což je polymer odolný vůči prostředí v žaludku.

Enterický potah se skládá z:

	% hmotnostní
Eudragit L30 D-55 (30% vodná disperze)	76,8
Triethylcitrát	7,7
Mastek Alphafil 500	15,5

Příklad 2

Prodloužené uvolňování použitím matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi jako

(a) jednovrstevná tableta:

	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	4
Akarbóza	100
Eudragit L100-55	150
Monohydrát laktózy	50
Eudragit RS ve formě prášku	do 600

210901

(b) dvouvrstvá tableta k poskytnutí prodlouženého uvolňování sloučeniny I a bezprostředního (tj. neupraveného) uvolňování akarbózy

Vrstva A	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Eudragit L100-55	150
Monohydrát laktózy	50
Eudragit RS ve formě prášku	do 500

Vrstva B	mg/tableta
Akarbóza	100
Mikrokryсталická celulóza	134
Škrob	12,5
Koloidní oxid křemičitý	1,25
Stearát hořečnatý	do 250

Příklad 3

Prodloužené uvolňování použitím polopropustné membrány

Polopropustná membrána sestává z:

	% hmotnostní
Eudragit RS30D (30% vodná disperze)	90
Triethylcitrát	1
Mastek	9

Tato membrána se nanese na jedno- nebo vícevrstevnou tabletu, které každá obsahují 4 nebo 8 mg sloučeniny I (čistá volná báze) a 100 mg akarbózy.

Příklad 4

Prodloužené uvolňování použitím smíšené Eudragitové matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi:

(a) jednovrstevná tableta

	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Akarbóza	100
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	18,5
Koloidní oxid křemičitý	1
Stearát hořečnatý	2,5
Monohydrát laktózy	do 250

(b) dvouvrstevná tableta

Vrstva A	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	18,5
Koloidní oxid křemičitý	0,6
Stearát hořečnatý	1,5
Monohydrát laktózy	do 150

Vrstva B mg/tableta

210901

Akarbóza	100
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS ve formě prášku	18,5
Koloidní oxid křemičitý	0,6
Stearát hořečnatý	1,5
Monohydrát laktózy	do 250

Příklad 5

Prodloužené uvolňování použitím desintegrující matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi jako jednovrstevná tableta:

	mg/tableta
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Akarbóza	100
Eudragit L100-55	74
Methocel K4M	18,5
Koloidní oxid křemičitý	1
Stearát hořečnatý	2,5
Monohydrát laktózy	do 250

Příklad 6

Prodloužené uvolňování použitím smíšené Carbopolové matricové tablety

Matricová tableta se vytvoří tabletováním následující směsi jako jednovrstevná nebo dvouvrstevná tableta:

21.09.01
mg/tableta

Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Akarbóza	100
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	35,7
Carbopol 971P	22,5
Carbopol 974P	7,5
Mastek	0,75
Monohydrát laktózy	do 250

Příklad 7

Prostředek se zpožděným uvolňováním

Za použití následující směsi se vytvoří kapsle obsahující mnohočetná peletová jádra:

	mg/kapsle
Sloučenina I (čistá volná báze)	8
Akarbóza	100
Mikrokryсталická celulóza	133,5
Monohydrát laktózy	do 267

Zpožděného uvolňování se může dosáhnout potažením jader pelet pomocí přípravku Eudragit L100-55, což je polymer odolný vůči prostředí v žaludku jako v příkladu 1.

1. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje senzitizer inzulínu a další anti-diabetické činidlo a jejich farmaceuticky přijatelný nosič, kde je prostředek upraven k poskytnutí upraveného uvolňování alespoň jednoho senzitizeru inzulínu a dalšího antidiabetického činidla nebo obou.

2. Farmaceutický prostředek s upraveným uvolňováním, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje senzitizer inzulínu, jako je sloučenina (I) a další antidiabetické činidlo a jejich farmaceuticky přijatelný nosič, kde je prostředek upraven k poskytnutí upraveného uvolňování alespoň jednoho senzitizeru inzulínu a dalšího antidiabetického činidla.

3. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvolňování senzitizeru inzulínu nebo dalšího antidiabetického činidla nebo obou je upravené.

4. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že upraveným uvolňováním je zpožděné uvolňování.

5. Prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředek je ve formě entericky potaženého tabletového prostředku.

6. Prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že entericky potaženou tabletou je jednovrstevná tableta.

7. Prostředek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e

t í m, že entericky potaženou tabletou je vícevrstevná tableta.

8. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 5 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta je potažena polymerem odolným vůči prostředí v žaludku.

9. Prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymer odolným vůči prostředí v žaludku je zvolen ze seznamu sestávajícího z přípravku Eudragit L100-55, methakrylátů, acetát-ftalátu celulózy, poly(vinylacetát-ftalátu), ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, obzvláště přípravky Aquateric, Sureteric a HPMCP-HP-55S.

10. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že upraveným uvolňováním je prodloužené uvolňování.

11. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zpožděné uvolňování je poskytnuto matricí zpožděného uvolňování zvolenou z desintegrujících, nedesintegrujících a erodujících matric.

13. Prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nedesintegrující matricová tabletová formulace je poskytnuta zahrnutím přípravku Eudragit RS, methakrylátů, acetátů celulózy, ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, přípravku Carbopol 971P nebo HPMCP-HP-55S do matrice.

14. Prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že desintegrující matricová tabletová formulace je poskytnuta zahrnutím methakrylátů, methylcelulózy a přípravku Methocel K4M do matrice.

15. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 14, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že senzitizerem inzulínu je
5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thi-
azolidin-2,4-dion, 5-[4-[2-(5-ethylpyrid-2-yl)ethoxy]-
benzyl]thiazolidin-2,4-dion (pioglitazon) nebo (+)-5-
-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-ben-
zopyran-2-yl)methoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion
(troglitazon) nebo jejich derivát.

16. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 15, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitorem α -glukosidázy
je akarbóza, emiglitát, miglitol nebo voglibóza.

17. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 15, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že biguanidem je metformin,
buformin nebo fenformin.

18. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 15, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že sekretagogem inzulínu je
sulfonylmočovina zvolená z glibenklamidu, glipizidu,
gliklazidu, glimepiridu, tolazamidu, tolbutamidu,
acetoexamidu, karbutamidu, chlorpropamidu, glibornuridu,
glikvidonu, glisentidu, glisolamidu, glisoxepidu,
glyklopyamidu, glycylamidu a glipentidu.

19. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 15, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že sekretagogem inzulínu je
repaglinid nebo nateglinid.