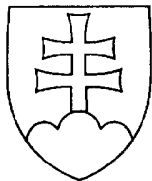


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1791-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **15. 6. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 1. 2008**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2008**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9712854.0, 9806710.1**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 6. 1997, 27. 3. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 11. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **28. 12. 2007**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP98/03688**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/57649**

(11) Číslo dokumentu:

286028

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 31/44
A61K 31/64
A61P 3/00

(73) Majiteľ: **SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, Middlesex, GB;**

(72) Pôvodca: **Smith Stephen Alistair, Harlow, Essex, GB;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok a jeho použitie**

(57) Anotácia:

Farmaceutický prostriedok obsahuje 2 až 8 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu, t. j. rosiglitazónu, vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu a sulfonylmočovinu, výhodne glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid alebo tolbutamid. Opísané je tiež použitie 2 až 8 mg rosiglitazónu a sulfonylmočoviny na výrobu lieku na liečenie diabetes melitus a/alebo stavov spojených s diabetes melitus, použitie 2 až 8 mg rosiglitazónu na výrobu lieku na použitie so sulfonylmočovinou na liečenie diabetes melitus a/alebo stavov spojených s diabetes melitus a použitie sulfonylmočoviny na výrobu lieku na použitie s 2 až 8 mg rosiglitazónu na liečenie diabetes melitus a/alebo stavov spojených s diabetes melitus.

SK 286028 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutického prostriedku, obsahujúceho inzulínový senzibilizátor a inzulínového sekrečného promotora na liečbu diabetes mellitus, najmä od inzulínu nezávislej diabetes (NIDDM, diabetes II. typu) a stavov spojených s diabetes mellitus.

Doterajší stav techniky

Inzulínové sekrečné promotory sú zlúčeniny, ktoré podporujú zvýšenú sekréciu inzulínu pankreatickými beta bunkami.

Známymi príkladmi inzulínových sekrečných promotorov sú sulfonylmočoviny. Sulfonylmočoviny pôsobia ako hypoglykemické látky a používajú sa v liečbe NIDDM (II. typu diabetes). Príklady sulfonylmočovín zahŕňajú glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid.

Príhláška európskeho patentu, číslo zverejnenia 0 306 228, sa týka určitých tiazolidindiónových derivátov, pri ktorých sa uvádza, že majú antihyperglykemické a hypolipidémické účinky. Jeden špecifický tiazolidindión, zverejnený v EP 0 306 228 je 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]-tiazolidín-2,4-dión (v ďalšom texte označený ako „zlúčenina (I)“). WO94/05 659 zverejňuje niektoré soli zlúčeniny (I), vrátane maleátu, v príklade 1.

Zlúčenina (I) je príkladom skupiny anti-hyperglykemických látok, známych ako „inzulínové senzibilizátory“. Zlúčenina (I) je potom tiazolidindiónový inzulínový senzibilizátor.

Príhlášky európskych patentov, čísla zverejnení 0 008 203, 0 139 421, 0 032 128, 0 428 312, 0 489 663, 0 155 845, 0 257 781, 0 208 420, 0 177 353, 0 319 189, 0 332 331, 0 330 332, 0 528 734, 0 508 740; príhlášky európskych patentov, čísla zverejnení 92/18 501, 93/02 079, 93/22 445 a patenty USA čísla 5 104 888 a 5 478 852 tiež zverejňujú niektoré tiazolidindiónové inzulínové senzibilizátory.

Ďalšia skupina zlúčenín, všeobecne hodnotená ako látky s inzulínovým senzibilizačným účinkom, sú látky charakterizované zlúčeninami, ktoré sú zverejnené v medzinárodných príhláškach patentov s číslami zverejnení WO93/21 166 a WO94/01 420. Tieto zlúčeniny sú v tomto texte označené ako „acyklické inzulínové senzibilizátory“. Ďalšie príklady acyklických inzulínových senzibilizátorov sú zverejnené v patente USA 5 232 945 a v medzinárodných príhláškach patentov, čísla zverejnení WO92/03 425 a WO91/19 702.

Príklady ďalších inzulínových senzibilizátorov sú zverejnené v príhláške európskeho patentu, číslo zverejnenia 0 533 933, príhláške japonského patentu pod číslom zverejnenia 05 271 204 a v patente USA 5 264 451.

Uvedené publikácie sa zahŕňajú do tohto textu týmito odkazmi.

V súčasnosti sa celkom neočakávane ukázalo, že zlúčenina (I) v kombinácii s inzulínovým sekrečným promotorom mimoriadne výhodne účinkuje pri ovládaní glykémie; účinok je sprevádzaný iba s minimálnymi vedľajšími nepriaznivými účinkami. Taká kombinácia je preto mimoriadne užitočná na liečbu diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes a stavov, súvisiacich s diabetes mellitus.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie inzulínového senzibilizátora, napríklad zlúčeniny (I), a inzulínového sekrečného promotora na výrobu liečiva na liečbu diabetes mellitus, najmä II. typu diabetes a stavov spojených s diabetes mellitus u cicavcov.

Uvedené použitie zahŕňa alebo súčasné podávanie inzulínového senzibilizátora, napríklad zlúčeniny (I), a inzulínového sekrečného promotora spoločne, alebo ich postupné podávanie za sebou.

Spoločné podávanie zahŕňa podávanie prostriedku, ktorý zahŕňa inzulínový senzibilizátor, napríklad zlúčeninu (I), spolu s inzulínovým sekrečným promotorom, alebo podávanie, v podstate súčasné, samostatných prostriedkov každej z účinných látok.

Výhodné inzulínové sekrečné promotory sú sulfonylmočoviny.

Výhodné sulfonylmočoviny zahŕňajú zlúčeniny, označované ako glibenklamid, glipizid, glimepirid, tolazamid a tolbutamid.

Ďalšie sulfonylmočoviny zahŕňajú acetoexamid, karbutamid, chlórpropamid, glibornurid, glikvidón, glisentid, glisoxepid, glyklopyamid a glycyamid.

Ďalšie výhodné inzulínové sekrečné promotory zahŕňajú repaglinid.

Vhodným tiazolidindiónovým inzulínovým senzibilizátorom je zlúčenina (I).

Ďalšie vhodné tiazolidindiónové inzulínové senzibilizátory zahŕňajú:

(+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametyl-2*H*-1-benzopyrán-2-yl)metoxy]-fenyl]metyl]-2,4-tiazolidindión (troglitazón),
 5-[4-[(1-metylcyklohexyl)metoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión (ciglitazón),
 5-[4-[2-(5-etylpyridin-2-yl)etoxylbenzyl]tiazolidín-2,4-dión (pioglitazón)
 alebo
 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyrán)-5-ylmetyl]tiazolidín-2,4-dión (englitazón).

V jednom uskutočnení použitie zahŕňa podávanie 2 až 12 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Použitie bližšie zahŕňa podávanie 2 až 4, 4 až 8 alebo 8 až 12 mg zlúčeniny (I) za deň.

Použitie bližšie zahŕňa podávanie 2 až 4 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Použitie bližšie zahŕňa podávanie 4 až 8 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Použitie bližšie zahŕňa podávanie 8 až 12 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Je výhodné, ak použitie zahŕňa podávanie 2 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Je výhodné, ak použitie zahŕňa podávanie 4 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Je výhodné, ak použitie zahŕňa podávanie 8 mg zlúčeniny (I), najmä pri podávaní denne.

Je pochopiteľné, že inzulínový senzibilizátor, napríklad zlúčenina (I) a inzulínový sekrečný promótor sa podávajú v farmaceuticky prípustnej forme, vrátane farmaceuticky prípustných derivátov, ako sú napríklad farmaceuticky prípustné soli, estery a ich solváty, relevantných farmaceutických účinných látok. V niektorých prípadoch sa v tomto texte používa názov relevantného inzulínového sekrečného promótoru, ktorý môže súvisieť s príslušnou farmaceutickou formou príslušnej účinnej látky; je zjavné, že všetky farmaceuticky prípustné formy uvedených účinných látok samych osebe sú zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu.

Vhodné, farmaceuticky prípustné formy zlúčeniny (I) zahŕňajú formy, opísané v EP 0 306 228 a WO9405 659, najmä formy farmaceuticky prípustných solí. Výhodná, farmaceuticky prípustná soľ je maleát.

Vhodné, farmaceutické prípustné solvátované formy zlúčeniny (I) zahŕňajú solvátové formy opísané v EP 0 306 228 a WO94/05 659, najmä hydráty.

Vhodné, farmaceuticky prípustné formy inzulínového senzibilizátora a inzulínového sekrečného promótoru závisia od použitého promótoru, pričom zahŕňajú všetky známe, farmaceuticky prípustné formy vybraných foriem jednotlivých inzulínových sekrečných promótorov. Uvedené deriváty alebo odkazy na ne možno nájsť v základných referenčných príručkách, ako sú napríklad britská a americká Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (napríklad pozri 31. vydanie, strana 341 a tam citované strany), alebo v uvedených publikáciách.

Inzulínové senzibilizátory, ako je napríklad zlúčenina (I), a/alebo jej farmaceuticky prípustná soľ, alebo jej farmaceuticky prípustný solvát možno pripraviť známymi spôsobmi, napríklad spôsobmi zverejnenými v uvedených patentoch a patentových prihláškach, napríklad v EP 0 306 228 a WO94/05 659. Zverejnenia EP 0 306 228 a WO94/05 659 sa tu zahŕňajú týmto odkazom.

Zlúčenina (I) môže existovať v jednej alebo viacerých tautomérnych formách; všetky také formy sú zahrnuté do výrazu zlúčenina (I), či ide o jednotlivé tautomérické formy alebo o ich zmesi. Zlúčenina (I) má chirálny uhlíkový atóm a preto môže existovať až v dvoch stereoizomérnych formách; výraz zlúčenina (I) zahŕňa všetky izomérne formy, či ide o jednotlivé izoméry, alebo o zmesi izomérov, vrátane racemátov.

Inzulínový sekrečný promótor sa pripraví známymi spôsobmi, napríklad spôsobmi, ktoré možno nájsť alebo odkazy na ne, v základných referenčných príručkách, ako sú napríklad britská a americká Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (napríklad pozri 31. vydanie, strana 341 a tam citované strany), alebo ako sú opísané v uvedených publikáciách.

Výraz „stav spojený s diabetes mellitus“ tu znamená také stavy, ktoré sú v spojení s pre-diabetickým stavom, stavy spojené s vlastnou diabetes mellitus a stavy komplikácií spojených s diabetes mellitus.

Výraz „stavy spojené s vlastnou diabetes mellitus“ zahŕňajú hyperglykémiu, inzulínovú rezistenciu, vrátane získanej inzulínovej rezistencie a obezitu. Ďalšie stavy spojené s vlastnou diabetes mellitus zahŕňajú hypertenziu a srdcovocievne choroby, najmä aterosklerózu a stavy spojené s inzulínovou rezistenciou. Stavy spojené s inzulínovou rezistenciou zahŕňajú polycystový ovariálny syndróm, steroidmi vyvolanú inzulínovú rezistenciu a tehotenský diabetes.

„Komplikácie spojené s diabetes mellitus“ zahŕňajú obličkové ochorenia, najmä choroby obličiek spojené s diabetes II. typu, neuropatiu a retinopatiu.

Obličkové ochorenia spojené s II. typom diabetes zahŕňajú nefropatiu, glomerulonefritídu, glomerulárnu sklerózu, nefrotický syndróm, hypertenznú nefrosklerózu a posledný stupeň choroby obličiek.

Výraz „farmaceuticky prípustný“ sa tu používa tak, že zahŕňa humánne aj veterinárne použitie; napríklad výraz „farmaceuticky prípustný“ zahŕňa veterinárne prípustnú zlúčeninu.

Aby sa predišlo nesprávnemu pochopeniu vyjadrovania skalárnych veličín, vrátane mg množstiev zlúčeniny (I) vo farmaceuticky prípustnej forme, skalárne množstvo sa vzťahuje k zlúčenine (I) *per se*; napríklad 2 mg zlúčeniny (I) vo forme maleátu (adičnej soli) je také množstvo maleátovej soli zlúčeniny (I), ktoré obsahuje 2 mg zlúčeniny (I).

Diabetes mellitus výhodne znamená II. typ diabetes.

Mimoriadne priaznivý účinok pri ovládaní glykémie liečbou podľa tohto vynálezu, zistený pri porovnávacích skúškach, sa javí ako synergický účinok, účinok je vyšší ako súčet účinkov jednotlivých účinných látok.

Ovládanie glykémie možno charakterizovať bežnými spôsobmi, napríklad stanovovaním typicky používaného glykemického indexu, napríklad hladiny plazmového cukru pri diéte alebo glykozylovaného hemoglobínu (Hb A 1c). Uvedené ukazovatele sa stanovujú bežnými postupmi, napríklad postupmi, ktoré opisuje Tuescher A., Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurements, Clinical Products 1988.

Vo výhodnom uskutočnení je úroveň dávkovania každej z účinných látok pri použití na liečbu podľa tohto vynálezu nižšia, ako by sa vyžadovala na rovnaké ovládanie glykémie v prípade iba súčtu účinku jednotlivých látok.

Ukazuje sa tiež, že liečba podľa tohto vynálezu spôsobuje zlepšenie (v porovnaní s účinkom jednotlivých látok) hladín vyšších glykozylačných konečných produktov (AGE), leptínu a lipidov v sére, vrátane celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, vrátane zlepšenia aj vzájomného pomerného zastúpenia uvedených látok.

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

Jedno uskutočnenie tohto vynálezu môže podľa uvedeného zahŕňať farmaceutický prostriedok, pozostávajúci z inzulínového senzibilizátora, ako je zlúčenina (I) v množstve najmä 2 až 12 mg, inzulínového sekrečného promotora a farmaceuticky prípustného nosiča pre uvedené účinné látky.

Uvedené farmaceutické prostriedky sa môžu pripraviť zmiešaním inzulínového senzibilizátora, ako je zlúčenina (I), v množstve najmä 2 až 12 mg, inzulínového sekrečného promotora a farmaceuticky prípustného nosiča pre uvedené účinné látky.

Farmaceutický prostriedok sa zvyčajne upraví tak, aby bol vhodný na orálne podávanie. Môže sa ale upraviť na iné spôsoby podávania, napríklad na parenterálne podávanie, sublinguálne alebo transdermálne podávanie.

Farmaceutické prostriedky môžu byť v liekovej forme tabliet, kapsúl, práškov, granulátov, pastiliek, čapíkov, rekonštitučných práškov alebo vo forme tekutých preparátov, ako sú orálne alebo sterilné parenterálne roztoky alebo suspenzie.

Aby sa dosiahla spoľahlivosť pri podávaní liečiva, bude výhodné, ak farmaceutický prostriedok podľa tohto vynálezu bude vo forme jednotkovej dávky.

Liekovou formou jednotkových dávok na orálne podávanie môžu byť tablety alebo kapsuly a farmaceutický prostriedok môže obsahovať bežne používané pomocné látky a prísady, ako sú spojivá, napríklad sirup, arabská guma, želatína, sorbitol, tragant alebo polyvinylpyrrolidón; plnivá, napríklad laktóza, cukor, kukuričný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol alebo glycín; tabletovacie mazivá, napríklad stearan horečnatý; rozvoľňovadlá (disintegranty), napríklad škrob, polyvinylpyrrolidón, sodná soľ glykolátu škrobu alebo mikrokryštalická celulóza; alebo farmaceuticky prípustné zmáčadlá, napríklad laurylsulfát sodný.

Uvedené farmaceutické prostriedky sú výhodne vo forme jednotkovej dávky v množstve, ktoré zodpovedá príslušnej dennej dávke.

Vhodné jednotkové dávky zlúčeniny so vzorcom (I) zahŕňajú 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 alebo 12 mg zlúčeniny (I).

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno podávať 1-krát až 6-krát denne, najvýhodnejšie ale jedenkrát až dvakrát denne.

Jednotlivé dávky zlúčeniny (I) sú 2 mg.deň⁻¹, 4 mg.deň⁻¹, vrátane 2 mg dvakrát denne, a 8 mg.deň⁻¹, vrátane 4 mg dvakrát denne.

Vhodné jednotkové dávky inzulínového senzibilizátora alebo inzulínového sekrečného promotora zahŕňajú dávky týchto zlúčenín tak, ako sa tu opisujú alebo ako sú určené v základných príručkách, ako je British a US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (napríklad pozri 31st Edition, strana 341 a strany tam uvedené), alebo v tomto texte uvedených publikáciách.

Typická denná dávka glibenklamidu je v rozmedzí od 2,5 do 20 mg, napríklad 10 mg dvakrát denne, alebo 20 mg raz za deň; typická denná dávka glipizidu je v rozmedzí od 2,5 do 40 mg; typická denná dávka gliklazidu je v rozmedzí od 40 do 320 mg; typická denná dávka tolazamidu je v rozmedzí od 100 do 1 000 mg; typická denná dávka tolbutamidu je v rozmedzí od 1 000 do 3 000 mg; typická denná dávka chlórpropamidu je v rozmedzí 100 do 500 mg; typická denná dávka glikvidonu je v rozmedzí od 15 do 180 mg.

Použitie podľa tohto vynálezu zahŕňa podávanie 4 mg zlúčeniny (I), užíanej napríklad po 2 mg dvakrát denne, a 20 mg glibenklamidu, užívaného napríklad po 10 mg dvakrát denne.

Repaglinid sa môže užívať v množstvách, zvyčajne v rozmedzí od 0,5 mg do 4 mg a zvyčajne pri jedle, až do maximálnej typickej dennej dávky 16 mg/deň.

Tuhé orálne farmaceutické prostriedky možno pripraviť bežne používanými spôsobmi miešania, plnenia alebo tabletovania. Pri použití veľkého podielu plnív možno na rozmiešanie účinnej látky vo farmaceutickom prostriedku operáciu miešania opakovať. Tieto operácie sú v odbore bežne známe. Tablety možno obaľovať spôsobmi, ktoré sú vo farmaceutickom odbore dobre známe, najmä povlakmi, ktoré sa rozpúšťajú v črevnom trakte.

Orálne tekuté liečivé prípravky môžu mať formu napríklad emulzií, sirupov alebo elixírov, alebo môžu mať formu suchých prípravkov na rekonštitúciu (pred použitím) vo vode alebo inom vhodnom nosiči. Tieto tekuté prípravky môžu obsahovať bežné prísady, ako sú dispergátory, napríklad sorbitol, sirup, metylcelulóza, želatína, hydroxyetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearanu hlinitého, hydrogenované jedlé tuky; emulgátory, napríklad lecitín, monooleát sorbitanu alebo arabská guma; nevodné nosiče (ktoré môžu zahŕňať jedlé oleje), napríklad mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejovité estery ako napríklad estery glycerolu, propylénglykol alebo etanol; konzervačné látky, napríklad metyl alebo propyl p-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová; ak sa vyžaduje, môžu obsahovať bežne používané chuťové látky a/alebo farbivá či pigmenty.

Tekuté jednotkové dávkové formy na parenterálne podávanie sa pripravujú z uvedených účinných zlúčenín a sterilného nosiča; v závislosti od zvolenej koncentrácie môžu byť účinné látky rozpustené alebo suspendované v nosiči. Pri príprave roztokov sa účinná zlúčenina rozpustí vo vode na injekcie, pred plnením do vhodnej ampulky alebo liekovky a uzavretím sa sterilizuje filtráciou. V nosiči sa výhodne môžu rozpustiť adjuvantá, napríklad miestne anestetikum, konzervačné a tlmivé látky. Na zvýšenie stálosti sa farmaceutické prostriedky môžu po plnení vymrazovať a voda sa odstráni vo vákuu. Parenterálne suspenzie sa pripravujú v podstate rovnakým spôsobom, ale s tým, že zlúčenina (I) sa miesto rozpúšťania v nosiči suspenduje a sterilizácia sa nemôže vykonať filtráciou. Zlúčeninu možno sterilizovať vystavením účinku etylénoxidu pred dispergovaním v sterilnom nosiči. Do nosiča sa výhodne zahrnie povrchovo aktívna látka, aby sa uľahčilo rovnorodé rozptýlenie zlúčeniny v suspenzii.

Farmaceutické prostriedky môžu obsahovať od 0,01 % do 99 % hmotnostných, výhodne od 10 do 60 % hmotnostných účinnej zložky v závislosti od spôsobu podávania.

Ak sa vyžaduje, farmaceutické prostriedky môžu byť balené aj s pripojenými písanými alebo tlačnými pokynmi na používanie.

Farmaceutické prostriedky sa formulujú podľa všeobecných zásad, ako sú zverejnené v základných príručkách, ako sú British a US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londýn, The Pharmaceutical Press) (napríklad pozri 31st Edition, strana 341 a strany tam uvedené) alebo v Cosmeticology (Harry, Leonard Hill Books).

Vynález v ďalšom uskutočnení zahŕňa aj farmaceutický prostriedok, obsahujúci inzulínový senzibilizátor, ako je zlúčenina (I), najmä 2 až 12 mg tejto zlúčeniny, inzulínový sekrečný promótor a farmaceuticky prípustný nosič uvedených účinných látok, na použitie ako účinný terapeutický prípravok.

Vynález v ďalšom uskutočnení zahŕňa aj farmaceutický prostriedok, obsahujúci inzulínový senzibilizátor, ako je zlúčenina (I), najmä 2 až 12 mg tejto zlúčeniny, inzulínový sekrečný promótor a farmaceuticky prípustný nosič uvedených účinných látok, na použitie v liečbe diabetes mellitus, najmä typu II diabetes a stavov spojených s diabetes mellitus.

Rozsah 2 až 4 mg zahŕňa rozsah 2,1 až 4, 2,2 až 4, 2,3 až 4, 2,4 až 4, 2,5 až 4, 2,6 až 4, 2,7 až 4, 2,8 až 4, 2,9 až 4 alebo 3 až 4 mg.

Rozsah 4 až 8 mg zahŕňa rozsah 4,1 až 8, 4,2 až 8, 4,3 až 8, 4,4 až 8, 4,5 až 8, 4,6 až 8, 4,7 až 8, 4,8 až 8, 4,9 až 8, 5 až 8, 6 až 8 alebo 7 až 8 mg.

Rozsah 8 až 12 mg zahŕňa rozsah 8,1 až 12, 8,2 až 12, 8,3 až 12, 8,4 až 12, 8,5 až 12, 8,6 až 12, 8,7 až 12, 8,8 až 12, 8,9 až 12, 9 až 12, 10 až 12 alebo 11 až 12 mg.

V uvedených rozsahoch dávok farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu neboli zaznamenané nijaké nepriaznivé toxikologické účinky.

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

Príklady uskutočnenia vynálezu

Farmaceutické prostriedky zlúčeniny (I)

A) Priprava koncentrátu

- 5 Približne 2/3 monohydrátu laktózy sa preosialo vhodným sitom a zmiešalo s mletým maleátom zlúčeniny (I). Vhodným sitom sa preosiali sodná soľ glykolátu škrobu, hydroxypropyl metylcelulóza, mikrokryštalická celulóza a zvyšok laktózy a pridali sa do zmesi. Zmes sa dokonale zmiešala. Výsledná zmes sa granulovala za vlhka pomocou čistej vody. Vlhký granulát sa potom preosial a sušil vo fluidnej sušiarňi a vysušený granulát sa preosial ďalším sitom a nakoniec homogenizoval.
- 10 Látkové zloženie granulovaného koncentrátu:

Zložka farmaceutického prostriedku	Množstvo (%)
Mletá zlúčenina (I) ako soľ s kyselinou maleínovou	13,25 (čistého maleátu)
sodná soľ glykolátu škrobu	5,00
hydroxypropyl metylcelulóza 2910	5,00
Mikrokryštalická celulóza	20,0
Monohydrát laktózy, bežná akosť	do 100
čistená voda	*

* voda počas spracovania unikne

B) Formulácia koncentrátu do tabliet

- 15 Granulát, pripravený v A) sa vložil do miešača. Do miešača sa pridali asi 2/3 preosiatej laktózy; vhodným sitom sa preosiali mikrokryštalická celulóza, sodná soľ glykolátu škrobu, stearan horečnatý a zvyšok laktózy a pridali sa do miešača. Zmes sa dokonale premiešala. Získaná zmes sa potom lisovala rotačným lisovacím zariadením na určenú hmotnosť 150 mg pre 1, 2 a 4 mg tablety a na hmotnosť 300 mg pre 8 mg tablety.
- 20 Pripravené jadro tablety sa potom prenieslo do obalovača tabliet. Materiál sa predhrial teplým vzduchom (približne 65 °C) a pokryl filmom tak, aby sa hmotnosť tablety zvýšila o 2 až 3,5 %.

sila tabliet (farmakologicky)	1,0 mg	2,0 mg	4,0 mg	8,0 mg
účinná zložka:	množstvo (mg na tabletu)			
zlúčenina (I), koncentrát maleátového granulátu	10,00	20,00	40,00	80,00
ďalšie zložky:				
sodná soľ glykolátu škrobu	6,96	6,46	5,46	10,92
mikrokryštalická celulóza	27,85	25,85	21,85	43,70
monohydrát laktózy	104,44	96,94	81,94	163,88
stearan horečnatý	0,75	0,75	0,75	1,50
hmotnosť jadra tablety spolu	150,0	150,0	150,0	300,0
vodný obalovací materiál	4,5	4,5	4,5	9,0
hmotnosť obalenej tablety spolu	154,5	154,5	154,5	309,0

25 PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 2 až 8 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (zlúčenina (I)) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy, a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu a sulfonylmočovinu.
- 30 2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sulfonylmočovinou je glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid alebo tolbutamid.
3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 2 až 4 alebo 4 až 8 mg zlúčeniny (I) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy, a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu.
- 35 4. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 2 až 4 mg zlúčeniny (I) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy, a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu.
5. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 4 až 8 mg zlúčeniny (I) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy, a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu.
- 40

6. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 2 mg zlúčeniny (I) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy, a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu.

5 7. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 4 mg zlúčeniny (I) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy, a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu.

8. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 alebo 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 8 mg zlúčeniny (I) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy, a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu.

10 9. Použitie 2 až 8 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (zlúčenina (I)) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu a sulfonfylmočoviny na výrobu lieku na liečenie diabetes mellitus a/alebo stavov spojených s diabetes mellitus.

15 10. Použitie 2 až 8 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (zlúčenina (I)) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu na výrobu lieku na použitie so sulfonfylmočovinou na liečenie diabetes mellitus a/alebo stavov spojených s diabetes mellitus.

20 11. Použitie sulfonfylmočoviny na výrobu lieku na použitie s 2 až 8 mg 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (zlúčenina (I)) vo forme bázy alebo jej tautomérskej formy, a/alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu na liečenie diabetes mellitus a/alebo stavov spojených s diabetes mellitus.

12. Použitie podľa nárokov 10 až 11, v ktorom sulfonfylmočovinou je glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, tolazamid alebo tolbutamid.

25

Koniec dokumentu
