



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75583 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/155
A61K 31/64
A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ

1

(21) 2002054481
(22) 13.10.2000
(24) 15.05.2006
(86) PCT/US00/28311, 13.10.2000
(31) 09/432,465
(32) 03.11.1999
(33) US
(31) 09/460,920
(32) 14.12.1999
(33) US
(46) 15.05.2006, Бюл. №5, 2006р.
(72) Пайпер Бет Енн, US
(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US
(56) WO 99 29314 A, 1999-06-17
EP 0974356 A1, 2000-01-26
(57) 1. Спосіб лікування першого ряду діабету II типу у хворого, що не приймав антидіабетичних препаратів раніше, який полягає в введенні хворому, що не приймав антидіабетичних препаратів раніше і потребує лікування, як терапію першого ряду комбінованого препарату метформіну і глібуриду, причому добова доза вживаного метформіну складає приблизно 160-750мг, глібурид застосовують у добовій дозі приблизно 0,5-15мг, а гранулометричний склад глібуриду є таким, що розмір максимум 10% частинок складає менше 2мкм і розмір максимум 10% складає більше 60мкм.
2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що комбінований препарат з метформіну і глібуриду готують у вигляді єдиної лікарської форми.
3. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що метформін застосовують у масовому співвідношенні з глібуридом в інтервалі приблизно 400:1-50:1.
4. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що метформін і глібурид застосовують у масовому співвідношенні один з одним в інтервалі приблизно 200:1 або 100:1.
5. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що метформін застосовують у кількості приблизно 125-750мг 1-4 рази на день за умови, що максимальна добова доза метформіну складає близько 750 мг на день, але більше ніж 225мг, а глібурид застосовують у кількості близько 0,75-5мг 1-4 рази на день, максимально до 15мг на день.
6. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що метформін застосовують у кількості приблизно 250-

2

500мг, а глібурид застосовують у кількості приблизно 1,25-5мг.
7. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що комбінація метформін/глібурид містить 250мг метформіну/1,25мг глібуриду.
8. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що комбінація метформін/глібурид містить 500мг метформіну/2,5мг глібуриду.
9. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що комбінація метформін/глібурид містить 500мг метформіну/5 мг глібуриду.
10. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що дозу метформін/глібуриду 250мг/1,25мг вживають один раз або двічі на день.
11. Спосіб за п.10, який відрізняється тим, що дозу метформін/глібуриду 250мг/1,25мг вводять хворим з базовим рівнем (фоном) HbA1c>9% або з вмістом глюкози натщесерце >200мг/дл двічі на день, підвищуючи дозу, якщо потребується, з інкрементом 250мг/1,25мг кожні два тижні аж до мінімальної ефективної добової дози, необхідної для досягнення адекватного глікемічного контролю.
12. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що комбінований препарат з низькою дозою, який містить 250мг метформіну і 1,25мг глібуриду, характеризується тим, що його ефективність при лікуванні діабету є практично еквівалентною ефективності препарату, який містить 500мг метформіну і 2,5мг глібуриду, в тому, що стосується зниження рівня гемоглобіну A1c, зниження стійкості до інсуліну, підвищення рівня інсуліну після їжі і/або зниження амплітуди зміни вмісту глюкози після їжі, але при значно меншій частоті побічних ефектів, якими є гіпоглікемія і шлунково-кишкові порушення.
13. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що початкова добова доза глібуриду і метформіну складає 250мг метформіну і 1,25мг глібуриду.
14. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що початкова добова доза глібуриду і метформіну складає 250мг метформіну і 1,25мг глібуриду двічі на день, або 500мг метформіну і 2,5мг глібуриду один раз на день.
15. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що початкова добова доза складає 500мг метформіну і 5мг глібуриду.

(13) C2
(11) 75583
(19) UA

16. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що глібурид має такий гранулометричний склад: максимум 10% складають частинки розміром менше 3мкм і максимум 10% складають частинки розміром більше 40мкм.

17. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що глібурид має такий гранулометричний склад: максимум 25% частинок мають розмір менше 11мкм і максимум 25% частинок мають розмір більше 46мкм.

18. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що 50% частинок глібуриду мають розмір менше 23мкм.

19. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що глібурид має такий гранулометричний склад: приблизно 25% частинок нижньої фракції мають розмір не більше 6мкм, приблизно 50% частинок нижньої фракції мають розмір 7-10мкм і приблизно 75% частинок нижньої фракції мають розмір не більше 23мкм.

20. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що початкова добова доза складає 250мг метформін/1,25мг глібуриду або 500 мг метформін /2,5мг глібуриду.

21. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що побічними ефектами, частота яких значно знижена, є гіпоглікемія і/або шлунково-кишкові порушення, є діарея, нудота, блювання і/або біль у черевній порожнині.

22. Спосіб зниження рівня глюкози в крові людини, хворої на гіперглікемію, який полягає у введенні хворому, що не приймав раніше антидіабетичних препаратів і потребує лікування, як терапію першого ряду терапевтично ефективної кількості комбінованого препарату метформіну і глібуриду, причому добова доза вживаного метформіну складає приблизно 160-750мг, глібурид застосовують у добовій дозі приблизно 0,5-15мг, а гранулометричний склад глібуриду є таким, що розмір максимум 10% частинок складає менше 2мкм і розмір максимум 10% складає більше 60мкм.

23. Спосіб зниження стійкості до інсуліну після їжі у хворого, який полягає у введенні хворому, що не приймав антидіабетичних препаратів раніше і пот-

ребує лікування, як терапію першого ряду комбінованого препарату метформіну і глібуриду, причому добова доза вживаного метформіну складає приблизно 160-750мг, глібурид застосовують у добовій дозі приблизно 0,5-15мг, а гранулометричний склад глібуриду є таким, що розмір максимум 10% частинок складає менше 2мкм і розмір максимум 10% складає більше 60мкм.

24. Спосіб зниження гемоглобіну A1c після їжі у хворого, який полягає у введенні хворому, що не приймав антидіабетичних препаратів раніше і потребує лікування, як терапію першого ряду комбінованого препарату метформіну і глібуриду, причому добова доза вживаного метформіну складає приблизно 160-750мг, глібурид застосовують у добовій дозі приблизно 0,5-15мг, а гранулометричний склад глібуриду є таким, що розмір максимум 10% частинок складає менше 2мкм і розмір максимум 10% складає більше 60мкм.

25. Спосіб підвищення рівня інсуліну після їжі у хворого, який полягає у введенні хворому, що не приймав антидіабетичних препаратів раніше і потребує лікування, як терапію першого ряду комбінованого препарату метформіну і глібуриду, причому добова доза вживаного метформіну складає приблизно 160-750мг, глібурид застосовують у добовій дозі приблизно 0,5-15мг, а гранулометричний склад глібуриду є таким, що розмір максимум 10% частинок складає менше 2мкм і розмір максимум 10% складає більше 60мкм.

26. Спосіб зменшення амплітуди зміни вмісту глюкози після їжі у хворого, який полягає у введенні хворому, що не приймав антидіабетичних препаратів раніше і потребує лікування, як терапію першого ряду комбінованого препарату метформіну і глібуриду, причому добова доза вживаного метформіну складає приблизно 160-750мг, глібурид застосовують у добовій дозі приблизно 0,5-15мг, а гранулометричний склад глібуриду є таким, що розмір максимум 10% частинок складає менше 2мкм і розмір максимум 10% складає більше 60мкм.

Даний винахід стосується способу лікування діабету II типу у хворих, що раніше не приймали препаратів (не отримували лікування), в якому використовується препарат з низькою (малою) дозою, котрий включає у себе метформін і глібурид. Препарат з низькою дозою, при лікуванні діабету II типу за своєю ефективністю є принаймні практично еквівалентним препаратам, що містять вищі дози метформіну і глібуриду, але дає значно менші побічні ефекти.

Бігуанідний антигіперглікемічний агент метформін, описаний у [Патенті США №3174901], сьогодні випускається в США у формі його солянокислої солі (Glucophage®), Bristol-Myers Squibb Company).

Діагностика і лікування цукрового діабету II типу зазнає дуже швидких змін. Сьогодні загальноприйнятим визнається важливість глікемічного контролю (контролю вмісту глюкози в крові). Метою лікування діабету сьогодні є досягнення і підтри-

мання глікемії на рівні, якомога близькому до нормального для запобігання довготривалим мікросудинним і артеріальним ускладненням, що викликаються підвищеним вмістом глюкози в крові. Діагностика діабету значно змінилася, про що свідчать нові настанови ADA (Американської діабетологічної асоціації) з діагностики і класифікації. Вибір пероральних терапевтичних засобів для лікування цукрового діабету II типу до недавнього часу був дуже обмежений. До 1995р. основу пероральних діабетичних агентів у США складали сульфонілсечовини. Сульфонілсечовини діють на один механізм гіперглікемії, збільшуючи секрецію інсуліну бета-клітиною. З 1995р. до «антидіабетичного оснащення» для лікування гіперглікемії добавляються три нових класи агентів. Метформін, бігуанід, діє на додаткові механізми гіперглікемії, інгібуючи продукування глюкози в печінці і збільшуючи периферійне поглинання глюкози, знижую-

чи тим самим стійкість до інсуліну; тіазолідиндіони, такі як троглітазон, розиглітазон і піоглітазон, знижують периферичну резистентність (судин) до інсуліну; інгібітори альфа-глюкозидази, такі як акарбоза і міглітол, допомагають регулювати рух глюкози після прийому їжі за рахунок усмоктування вуглецю із харчових продуктів. Усі ці агенти показані для монотерапії, а деякі з них - для сумісного застосування звичайно після того, як виявлено, що монотерапія є недостатньою.

У 1995р. метформіном доповнили сульфонілсечовину при лікуванні хворих, у котрих не вдавалося досягти глікемічного контролю за допомогою монотерапії сульфонілсечовиною і було виявлено, що два агенти суттєво впливають на глікемічний контроль або зниження рівня гемоглобіну-A1c. Різні механізми дії у випадку цільової гіперглікемії є позитивним фактором і роблять сумісне застосування привабливим і раціональним. Рецептурні дані показують, що близько 60% метформіну використовується у сполученні з сульфонілсечовиною.

Приклади комбінованих препаратів (комбінацій) метформіну і сульфонілсечовини -глібуриду (що зветься також глібенкламідом) описані в таких посиланнях:

[1] Міжнародна заявка WO 97/17975, опублікована 22 травня 1997р. (Barelli et al., Instituto Gentili S.P.A.) і Патенті США №5922769, виданому на ім'я Barelli et al., (далі: Barelli et al.), де описана комбінація глібенкламиду і метформіну у масовому співвідношенні 1:100, так що добова доза складає 15мг глібенкламиду і 1500мг метформіну, для лікування діабету від початкової стадії до найважчих його випадків, зокрема, у випадках вторинної недостатності комбінації бенкламід-метформін HCl у масовому співвідношенні більше 1:100;

[2] Vigneri et al., Treatment of NIDDM Patients with Secondary Failure to Glyburide: Comparison of the Addition of Either Metformin or Bed-Time NPH Insulin to Glyburide (Лікування хворих на NIDDM у випадку вторинної недостатності глібуриду: порівняння доповнення глібуриду метформіном або NPH інсуліном на ніч), Diabete and Metabolisme, 1991, 17, 232-234, де описане застосування комбінації із 1,5г/добу метформіну і 15мг/добу глібуриду у лікуванні хворих на NIDDM з набутотою недостатністю лікування дозою 15мг/добу глібуриду.

[3] Higginbotham et al., Double-Blind Trial of Metformin in the Therapy of Non-Ketotic Diabetes (Двічі сліпі дослідження з лікування метформіном некетотичного діабету) The Medical Journal of Australia, August 11, 1979, 154-156, де описане лікування хворих на діабет, котрі вже одержували 10-20мг/день глібенкламиду з 500мг метформіну двічі за день; автори (Higginbotham et al.) роблять висновок, «що у деяких відібраних хворих на діабет стан недостатньо контролюється за допомогою сульфонілсечовини, а значного поліпшення діабетичного контролю можна досягти додаванням малої дози метформіну в кількості 500мг двічі на день»;

[4] Заявка на Патент США 09/353141, подана 14 липня 1999р. (на основі [Європейської заявки 98401781.4, поданої 15 липня 1998р.]), де описані препарати, що містять метформін і глібурид, у кот-

рих глібурид має особливий розмір часток, як описано нижче.

Посилання, в котрих описані комбінації метформіну і гліпізиду, є наступними:

[1] Edwards et al., Diabetes (46, Suppl. 1, 45A, 1997), де описане лікування комбінацією гліпізид-метформін зменшує зв'язування ліпопротеїну низької густини з артеріальними протеогліканами при NIDDM;

[2] Cefalu et al., Diabetes (46, Suppl. 2, 201A, 1996), де повідомляється, що комбінація гліпізид-метформін нормалізує глюкозу і підвищує чутливість до інсуліну при помірно контрольованій гіперінсулінемії;

[3] Crouse et al., Circulation (94, No. 8, Suppl. 1508, 1996), де описаний вплив лікування за допомогою комбінації гліпізид-метформін на окиснюваність LDL при NIDDM;

[4] Cefalu et al., Diabetologia (39, Suppl. 1, A231, 1996), де повідомляється, що чутливість до інсуліну підвищується після монотерапії за допомогою гліпізиду і його комбінації з метформіном;

[5] Reaven et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. (74, No.5, 1020-26, 1992), де описане комбіноване лікування хворих на NIDDM за допомогою метформін-сульфонілсечовини у випадку глікемічного контролю від посереднього до поганого;

[6] Hollenbeck et al., Diabetes (39, Suppl. 1, 108A, 1990), де описане лікування комбінацією гліпізид-метформін при NIDDM;

[7] Haupt et al., Med. Welt. (40, No.5, 118-23, 1989), де описане лікування пероральною антидіабетичною комбінацією сульфонілсечовин з метформіном;

[8] Ferlito et al., PROGR. MED. (Roma) 31/6 (289-301) 1975, де описана зміна ліпемічної картини у хворих на діабет після лікування комбінацією гліпізиду з метформіном;

[9] Parodi et al., GAZZ. MED. ITAL 132/5 (226-235) 1973, де описані результати, отримані за допомогою комбінації гліпізиду і диметилбігуаніду у 40 випадках діабету.

Інші комбінації метформіну з іншим антидіабетичним агентом описані у наступних роботах (посиланнях).

[1] Патент США №5631224, який належить Efendic et al., описує комбінацію мефірміну з GLP-1 (7-36) амідом або GLP-1 (7-37) чи його фрагментом.

[2] Міжнародна заявка WO 98/57634 (SKB) описує спосіб лікування діабету із застосуванням комбінації тіазолідиндіону з метформіном. Тіазолідиндіоном при цьому може бути троглітазон, циглітазон, піоглітазон або енглітазон, дози яких можуть складати 2-12мг на добу, тоді як метформін може застосовуватися у добових дозах «до 3000мг на добу, у формі разових доз 500мг (наприклад, 2-3 рази на добу) або 850мг (2 рази на добу), в одному прикладі доза метформіну складає 500мг до 5 разів на добу.»

[3] Патент США №5965584 (Takeda) описує комбінацію тіазолідендіонового енхансера (підсилювача) чутливості до інсуліну (такого як піоглітазон) і метформіну.

Жодне з вище перелічених посилань не припускає застосування діабетичних комбінацій, що

містять метформін як препарат першого ряду для лікування хворих, що раніше не одержували ліків.

Декілька комбінацій метформіну і глібуриду (глібенкламиду) постійного складу випускається тепер за межами США. До їх числа входять (1) комбінації 400мг метформіну/2,5мг глібенкламиду (Bi-Euglucon фірми Boehringer в Аргентині і Bi-Euglucon M в Італії; Glibomet фірми Guidotti/Menarini в Домініканській республіці і в Італії; Normell фірми HMR у Греції і Suguan-M фірми Hoechst в Італії; Glucored фірми Sun Pharma в Індії; Benclamet фірми Monsanto (Searle) в Індії; Glibomet фірми Guidotti в Лівані; Glibomet фірми Berlin Chemie/Menarini у Словацькій республіці і Bi-Euglucon фірми Roche в Уругваї); (2) комбінації 500мг метформіну/5мг глібенкламиду (Glucored фірми Sun Pharma в Індії; Benclamet фірми Monsanto (Searle) в Індії; Duotrol фірми USV в Індії; і Bi-Euglucon M5 фірми Lakeside (Roche) в Мексиці); (3) комбінації 500мг метформіну/2,5мг глібенкламиду (Glycomide фірми Molteni в Італії; Bi-Euglucon M фірми Lakeside (Roche) в Мексиці) і Dublex фірми Szabo в Уругваї; і (4) комбінації 1г метформіну/5мг глібенкламиду (Sil-Norboral фірми Silanes у Мексиці).

У поясненні до Glucophage® (метформін фірми Bristol Myers Squibb Company) у довіднику лікаря за 1999 рік у розділі «Показання і застосування» зазначається, що глюкофаг (Glucophage) можна застосовувати разом із сульфонілсечовиною. Далі в розділі «Дозування і застосування» «Супутня пероральна терапія за допомогою глюкофагу і сульфонілсечовини» зазначається, що "якщо хворі не реагують на терапію за допомогою максимальної дози глюкофагу (монотерапія) протягом часу до 4 тижнів, належить розглянути можливість поступового додавання - перорально - сульфонілсечовини при продовженні прийому максимальної дози глюкофагу... При сумісній (супутній) терапії із застосуванням глюкофагу і сульфонілсечовини потрібний контроль вмісту глюкози в крові може бути досягнутий за рахунок корекції дози кожної лікарської речовини. Проте слід докласти зусиль, щоб визначити максимально ефективну дозу кожної лікарської речовини для досягнення цієї мети". Рекомендована схема застосування глюкофагу: початкова доза 500мг двічі на день або 350мг один раз на день при інкременті підвищення дози 500мг щотижня або 850мг кожні два тижні аж до загальної кількості 2000мг на день.

В інструкціях до бі-еуглюкону М (Bi-Euglucon М) і сугуану М (Suguan М), вироблюваних в Італії, (400мг метформіну/2,5мг глібенкламиду) зазначається, що ці комбінації лікарських речовин застосовуються у випадках первинної або набутої резистентності до сульфонілсечовини (тобто як препарату другого чи третього ряду) і що застосовуються дози 1/2 таблетки на день з поступовим збільшенням дози на 1/2 таблетки відповідно до глікемічних змін до 4 таблеток на день.

В інструкції до глібometу (Glibomet: 400мг метформіну/2,5мг глібенкламиду) і глікоміду (Glycomide: 500мг/2,5мг глібенкламиду), вироблюваних в Італії, зазначається, що ці комбінації лікарських речовин застосовуються в лікуванні діабету II типу, що не регулюється або піддається

регулюванню лише за допомогою дієти або за допомогою дієти і сульфонілсечовини (тобто терапії першого або другого ряду).

В інструкції до глібometу (Glibomet), Італія, зазначається добова доза від 2 таблеток, тобто 800мг метформіну і 5мг глібенкламиду аж до 2г метформіну. В інструкції до глікоміду (Glycomide), Італія, зазначається щоденна доза від 2 капсул, тобто 1000мг метформіну, аж до 2г метформіну і 5мг глібенкламиду.

Згідно з даним винаходом створено спосіб лікування діабету I, зокрема, діабету II типу у хворого, що не приймав раніше лікарських препаратів, який включає у себе як терапію першого ряду стадію введення хворому, що не приймав раніше лікарських препаратів, терапевтично ефективного фармацевтичного препарату з низькою (малою) дозою, який містить комбінацію метформіну і глібуриду. Зазначена комбінація у кращому варіанті забезпечує принаймні практично еквівалентну ефективність при лікуванні діабету у хворих, що не приймали раніше лікарських препаратів, порівняно з комбінаціями метформіну і глібуриду, що застосовуються у більших дозах, котрі приписуються у звичайній медичній практиці для терапії першого ряду при лікуванні діабету, але зі значно меншими побічними ефектами.

Згідно з однією з ознак даного винаходу добова доза прийому метформіну складає менше 800мг.

Слід розуміти, що препарат з низькою дозою, який приймається у спосіб за даним винаходом, включає у себе початкову «низьку дозу» активних компонентів лікарського препарату, котра є нижчою за початкову дозу такої лікарської речовини, що звичайно призначається у загальноприйнятій медичній практиці у терапії першого ряду при лікуванні діабету. Тобто вищезгаданий фармацевтичний препарат з низькою дозою містить низьку дозу метформіну і низьку дозу глібуриду, як визначено у даному описі нижче.

Відповідно до даного винаходу ефективність терапії першого ряду при лікуванні діабету у хворих, що не приймали раніше лікарських препаратів, досягається застосуванням фармацевтичного препарату з низькою дозою, при цьому початкова добова доза метформіну складає лише близько однієї п'ятої від початкової добової дози метформіну, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету (тобто початкова добова доза складає лише 160мг метформіну на день) аж до добової підтримувальної дози метформіну, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого або другого ряду при лікуванні діабету (тобто аж до 2000мг метформіну на день). Краще, якщо максимальна добова підтримувальна доза метформіну складає близько двох третин добової підтримувальної дози метформіну, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету.

При здійсненні способу за даним винаходом початкова добова доза метформіну складає лише близько 25-60% від початкової добової дози метформіну, застосовуваної у звичайній медичній

практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету (тобто початкова добова доза метформіну складає 160-500мг, у кращому варіанті - 250-500мг). У разі необхідності початкову добову дозу можна довести аж до добової підтримувальної дози близько 40-100%, краще близько 40-60%, від величини підтримувальної дози, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету (тобто щоденної підтримувальної дози 320-2000мг, у кращому варіанті - 320-1200мг).

У спосіб за даним винаходом фармацевтичний препарат з низькою дозою у кращому варіанті застосовують у терапії першого ряду з такою добою дозою, щоб забезпечити менше приблизно 800мг метформіну на день, краще, якщо не більше, ніж приблизно 750мг метформіну на день, ще краще, якщо не більше, ніж приблизно 600мг метформіну на день, і з початковою дозою приблизно 160-500мг метформіну на день, краще, якщо 250-500мг метформіну на день, у формі разової (однократної) або розділених доз одна-чотири таблетки на день.

Глібурид застосовують у формі початкової добової дози, що складає лише близько однієї п'ятої початкової добової дози, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого або другого ряду при лікуванні діабету (тобто мінімальна початкова добова доза глібуриду складає лише 0,5мг). У разі необхідності початкову дозу глібуриду можна довести до величини його добової підтримувальної дози, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого або другого ряду при лікуванні діабету (тобто максимум 15мг глібуриду на день). Краще, якщо максимальна добова доза глібуриду складає приблизно дві третини від добової підтримувальної дози глібуриду, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету (тобто максимум 2,5-10мг глібуриду на день).

Глібурид у кращому варіанті приймають з початкової добової дози, яка складає лише близько 20-60% від початкової добової дози глібуриду, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету (тобто мінімальна початкова доза цього компонента складає лише 0,5-3,5мг, краще, якщо 1,25 або 2,5мг). Дозу глібуриду можна довести до добової підтримувальної дози, яка складає приблизно 40-100%, краще, якщо приблизно 40-60% від добової підтримувальної дози глібуриду, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету (тобто максимальної добової дози 2-15мг і краще, якщо максимальної добової дози 2,5-10мг).

Вищезазначену добову дозу глібуриду можна застосовувати у формі однократної дози або розділених доз одну-чотири таблетки на день.

Метформін і глібурид можна готувати у формі єдиної таблетки, яку можна використовувати у формі однократної дози або багатократних (розділених) доз один-чотири рази на день.

Терміни «комбінація (комбінований препарат) з низькою дозою», «препарат з низькою дозою» або «фармацевтичний препарат з низькою до-

зою», що використовуються у даному описі, у найкращому варіанті здійснення стосуються препарату, в котрому як початкова добова доза містяться 250мг метформіну і 1,25мг глібуриду або 500мг метформіну і 2,5мг глібуриду.

До цього часу комбіновані препарати метформіну з глібуридом звичайно за невеликим винятком застосовувалися як препарати (для терапії) другого ряду при лікуванні діабету II типу. Добові дози, прийняті у звичайній медичній практиці для такої терапії другого ряду, що застосовує комбіновані препарати метформіну з глібуридом постійного складу, становлять 3-4 таблетки, кожна з яких містить 400-500мг метформіну і 2-2,5мг глібуриду або приблизно 1200-2000мг метформіну і 6-10мг глібуриду щоденно.

Як зазначалося вище стосовно глібомету (Glibomet) і глюкоміду (Glucomide) (комбінованих препаратів метформіну і глібуриду постійного складу), що виробляються в Італії, ці комбінації можна застосовувати у терапії першого ряду (хворі, що раніше не приймали лікарських препаратів) при добовій дозі від 800-1000мг до 2г метформіну і 5мг глібенкламіду (глібуриду).

Вищезазначені дози можна позначити загальним поняттям (терміном) як «дози, приписувані у звичайній медичній практиці для терапії першого або другого ряду при лікуванні діабету». У деяких рефракторних (резистентних) випадках діабету може бути показано до 15мг глібуриду.

Як зазначалося вище стосовно бі-еуглюкону М (Bi-Euglucoson M) фірми Boehringer і сугуану М (Suguan M) фірми Hoechst (комбінованих препаратів метформіну і глібенкламіду постійного складу), вироблюваних в Італії, ці комбіновані препарати застосовуються у терапії другого ряду у формі добових доз, починаючи від 1/2 таблетки, тобто 200мг метформіну і 1,25мг глібенкламіду. Початкові або стартові малі (низькі) дози застосовують для того, щоб визначити, чи може хворий переносити дані лікарські препарати. Крім того, очевидно, відсутніми є дані щодо відповідних клінічних досліджень з терапії першого ряду, які б підтверджували застосування цих початкових доз. Такі початкові дози поступово підвищують - по 1/2 таблетки за раз - до 4 таблеток на день аж до досягнення ефективної дози. Отже початкова або стартова доза 1/2 таблетки або 200мг метформіну і 1,25мг глібенкламіду не розглядається у даному описі як «доза, що приписується у звичайній медичній практиці для лікування діабету».

Авторами винаходу було несподівано виявлено, що застосування комбінації метформіну і глібуриду у запропонований спосіб має такі переваги. Метформін у малій дозі є сенсibilізатором інсуліну й ослабляє стійкість до інсуліну в печінці, м'язах і підшлунковій залозі. Комбінований зі зниженою дозою препарат метформін-глібурид поводить себе у підшлунковій залозі як сенсibilізатор глюкози, - він знижує токсичність глюкози у підшлунковій залозі і підсилює функцію підшлункової залози.

Крім того, згідно з даним винаходом пропонується спосіб лікування діабету, переважно діабету II типу у хворих, що не отримували лікування раніше, який включає у себе стадію введення хворому, що не приймав лікарських препаратів, як засіб

терапії першого ряду фармацевтичного препарату з початковою малою дозою, який містить комбінацію метформіну і глібуриду. Такий комбінований препарат з початковою низькою дозою у кращому варіанті забезпечує принаймні практично еквівалентну ефективність при лікуванні діабету у хворих, що не приймали препаратів раніше, порівняно з комбінованими препаратами метформіну і глібуриду, застосовуваними в дозах (включаючи початкові дози), що приписуються у звичайній медичній практиці для терапії першого ряду при лікуванні діабету, але зі значно меншими побічними ефектами.

Початкова добова доза метформіну складає лише 20% від початкової добової дози метформіну, застосовуваної у звичайній медичній практиці при терапії першого ряду у лікуванні діабету, тобто початкова добова доза у кращому варіанті здійснення складає приблизно 160-500мг, краще, якщо початкова добова доза складає 250мг або 500мг.

Початкова добова доза глібуриду складає лише 20% від початкової добової дози глібуриду, застосовуваної у звичайній медичній практиці при терапії першого ряду у лікуванні діабету, тобто початкова добова доза у кращому варіанті здійснення складає приблизно 0,625-5мг, краще, якщо початкова добова доза складає 1,25мг або 2,5мг.

Крім того, згідно з даним винаходом пропонується спосіб зниження вмісту глюкози у плазмі надщесерце, зниження стійкості до інсуліну, зниження гемоглобіну A1c, підвищення рівня інсуліну після їжі і/або зниження амплітуди зміни вмісту глюкози після їжі у людини, хворої на діабет, який включає у себе як терапію першого ряду хворих, що не приймали раніше препаратів, стадію введення фармацевтичного препарату з низькою дозою, який містить комбінацію метформіну і глібуриду.

При здійсненні способу за даним винаходом із застосуванням фармацевтичного препарату з низькою початковою дозою, який містить метформін і глібурид, для лікування хворих на діабет, що не приймали раніше препаратів, було виявлено, що ефективність при лікуванні хворих, що не приймали раніше препаратів, є принаймні еквівалентною, а частота побічних ефектів (шкідливого впливу на шлунково-кишковий тракт і гіпоглікемії) є значно нижчою порівняно з хворими, що отримували більш високі добові дози метформіну і глібуриду (тобто початкові дози, що приписуються у звичайній медичній практиці для лікування діабету). Іншими словами, хоч ефективність при лікуванні діабету у хворих, що не приймали раніше препаратів, яка визначається за зниженням у часі рівня гемоглобіну A1c (HbA1c) порівняно з базовим рівнем, зниженням вмісту глюкози в плазмі натщесерце (FPG), підвищенням рівня інсуліну після їжі і зниженням амплітуди зміни вмісту глюкози після їжі (PPG), є практично еквівалентною у вищеза-

значених хворих при застосуванні фармацевтичного препарату з низькою дозою у запропонований спосіб, і фармацевтичного препарату зі значно вищими дозами, частота гіпоглікемії і шлунково-кишкових побічних ефектів у хворих, що раніше не приймали препаратів, лікування яких здійснювалося зі значно вищими добовими дозами, є помітно вищою, ніж у хворих, лікування яких здійснювалося фармацевтичним препаратом з низькою дозою.

Найкращі дози для застосування згідно з даним винаходом становлять 250мг метформіну/1,25мг глібуриду і 500мг метформіну/2,5мг глібуриду.

Фармацевтичний препарат метформіну і глібуриду з низькою дозою застосовується у первинній (початковій) терапії, яка є доповненням до дієти і фізичного навантаження з метою поліпшення глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет II типу.

ADA пропонує як мету (завдання) лікування HbA1c<7% (ADA, Diabetes Care 21 [Suppl. 1]: S23-S31, 1998), щоб знизити ризик ускладнень цукрового діабету II типу, включаючи серцево-судинні захворювання і мікросудинні ускладнення.

Доза кращої комбінації метформін-глібурид повинна індивідуалізуватися, виходячи як з ефективності, так і з переносності. Її краще приймати під час їжі, і починати слід з малої дози, поступово її підвищуючи. В ідеальному випадку реакцію на терапію слід оцінювати за допомогою HbA1c (глікозильованого гемоглобіну), котрий являє собою кращий індикатор тривалого глікемічного контролю, а не тільки FPG. Метою терапії (терапевтичною метою, терапевтичним завданням) усіх хворих на діабет II типу повинно бути поліпшення глікемічного контролю, включаючи рівні FRG, вмісту глюкози в плазмі після їжі і HbA1c до нормального або якомога близького до нормального рівня. Хворих перевіряють («титрують») до досягнення ADA-мети - HbA1c<7%, дотримуючись рекомендацій ADA щодо зміни (підвищення) дози аж до максимальної рекомендованої дози [ADA, Diabetes Care 21 [Suppl. 1]: S23-S31, 1998].

Для первинної терапії найкращою є початкова (стартова) доза комбінованого препарату метформін-глібурид 250мг/1,25мг один раз на день під час їжі. Для хворих, у котрих базовий рівень (фон) HbA1c>9% або рівень глюкози натщесерце більше 200мг/дл, пропонується початкова доза 250мг/1,25мг двічі на день, краще під час сніданку і вечері. Збільшувати дозу бажано з інкрементом 250мг/1,25мг кожні два тижні аж до мінімальної ефективної дози, необхідної для досягнення адекватного глікемічного контролю. Для хворих, що потребують додаткового глікемічного контролю, доза 250мг/1,25мг може бути замінена дозою 500мг/2,5мг.

Нижче наведені кращі склади препарату метформін-глібурид з низькою початковою дозою.

Характер продукту	Кількість інгредієнту, мг на таблетку 250/1,25 або 500/2,5 або 500/5,0
Інгредієнт	
Метформінгідрохлорид	250,0 або 500,0
Глібурид	1,25 або 2,5 або 5,0
Натрійкроскармелоза	3,0-15,0
Мікрокристалічна целюлоза	15,0-60,0
Полівінілпіролідон	3,0-20
Стеарат магнію	0,3-7,5
Плівкове покриття*	4,5-12,0

*Застосовується вироблювана промисловістю композиція для плівкового покриття, наприклад, Opadry (Colorcon, UK).

Особливо кращими є такі складі препарату метформін-глібурид з низькою дозою.

Характер продукту	Кількість інгредієнту, мг на таблетку 250/1,25 500/2,5 500/5,0		
Інгредієнт			
Метформінгідрохлорид*	251,25	502,50	502,50
Глібурид	1,25	2,5	5,0
Натрійкроскармелоза	7,0	14	14
Мікрокристалічна целюлоза	28,25	56,50	54,0
Полівінілпіролідон	10,0	20	20
Стеарат магнію	2,25	4,50	4,50
Плівкове покриття**	6,0	12,0	12,0

*Містить 99,5%(мас.) метформіну HCl і 0,5%(мас.) стеарату магнію.

**Застосовується вироблювана промисловістю композиція для плівкового покриття, наприклад, Opadry (Colorcon, UK).

Фармацевтичний препарат з низькою дозою, який містить комбінацію метформін-глібурид, готують у кращому варіанті за методиками, описаними в [заявці №09/353141 на патент США, поданій 14 липня 1999р], котра подає запит на пріоритет у [Європейській заявці №98401781.4, поданої 15 липня 1998р], причому зазначена заявка на патент США включена у даний опис як посилання.

Фармацевтичний препарат з низькою дозою, застосовуваний у способі за даним винаходом у твердій формі, наприклад, таблетки для перорального прийому, у кращому варіанті містить комбінацію метформін-глібурид, описану в [заявці №09/353141 на патент США, поданій 14 липня 1999р], і як така містить глібурид, біодоступність котрого є порівняною з біодоступністю глібуриду, що досягається при роздільному прийомі метформіну і глібуриду. Це досягається за рахунок використання глібуриду із заданим гранулометричним складом. Тобто препарат метформін-глібурид містить комбінацію метформіну і глібуриду, в котрій розмір часток глібуриду є таким, що максимум 10% часток є меншими 2мкм і максимум 10% часток є більшими 60мкм. Кращий розмір часток глібуриду є таким, що максимум 10% часток є меншими 3мкм і максимум 10% часток є більшими 40мкм. Такий конкретний інтервал розмірів часток глібуриду (гранулометричний склад) можна одержувати просіюванням або роздільненням у повітродструмінні.

У другому варіанті здійснення винаходу тверда пероральна лікарська форма з низькою дозою містить комбінацію метформіну і глібуриду, в кот-

рій розмір часток глібуриду є таким, що максимум 25% часток є меншими 11мкм і максимум 25% часток є більшими 46мкм.

Краще, якщо 50% часток є меншими 23мкм.

Найкращою є комбінація метформіну і глібуриду, в котрій гранулометричний склад глібуриду є таким, що розмір часток приблизно 25% нижньої (підгрозотної) фракції складає не більше 6мкм, розмір часток приблизно 50% нижньої фракції складає 7-10мкм і розмір часток приблизно 75%-ї нижньої фракції не перевищує 23мкм.

Використовуваний у даному описі термін «діабет» стосується діабету II типу (або типу 2) або інсулін-незалежного цукрового діабету (NIDDM).

Використовуваний у даному описі термін «метформін» стосується метформіну або його фармацевтично прийнятної солі, такої як солянокисла сіль (гідрохлорид), метформінфумарат (2:1) і метформінсукцинат (2:1) згідно з описом у [заявці США №09/262526, поданій 4 березня 1992р.]; гідробромід, п-хлорфеноксіацетат або ембонатта інші відомі солі метформіну та моно- і двоосновних карбонових кислот, включаючи солі, описані в [Патенті США №3174901]. Отже усі ці солі мають загальну назву «метформін». Краще, якщо метформін, застосовуваний згідно з даним винаходом, являє собою солянокислу сіль метформіну (гідрохлорид, а саме сіль «метформін-гідрохлорид», що виробляється під назвою Glucophage® (торгова марка компанії Bristol-Myers Squibb Company).

Вираз «значно ослаблена (знижена, зменшена) побічна дія», використовуваний у даному описі, стосується меншої поширеності випадків гіпоглікемії і неприємних шлунково-кишкових станів,

включаючи діарею, нудоту і блювання, і/або болі у животі, що спостерігаються при вживанні фармацевтичного препарату з низькою дозою у хворих, що раніше не отримували препаратів, порівняно з хворими, що отримували ті самі активні компоненти, котрі має фармацевтичний препарат з даним винаходом, але у більших дозах.

Використовуваний у даному описі вираз «принаймні практично (у значному ступені) еквівалентна ефективність» при лікуванні діабету II типу стосується ефективності, з якою фармацевтичний препарат з низькою (зниженою, малою) дозою при лікуванні хворих, що не отримували препаратів раніше, знижує і/або підтримує гемоглобін A1c (глікозильований гемоглобін) на рівні 7% або менше, знижує резистентність до інсуліну (підвищуючи рівень інсуліну після їжі) і/або знижує амплітуду зміни (збільшення) вмісту глюкози після їжі (PPG) порівняно з хворими, що приймали ті самі активні компоненти, що й у фармацевтичному препараті за даним винаходом, але у більших дозах.

Використовуваний у даному описі вираз «амплітуда зміни вмісту після (прийому) їжі» стосується різниці у вмісті глюкози між її рівнями після їжі (PPG) і натщесерце (FPG).

Фармацевтичний препарат з низькою дозою, що містить метформін у комбінації з глібуридом, можна вводити перорально в тій самій лікарській формі або у вигляді роздільних пероральних лікарських форм, або шляхом ін'єкції.

Вважається, що застосування метформіну в комбінації з глібуридом дає вищі антигіперглікемічні результати, ніж ті, яких можна було б досягти при застосуванні кожної з цих лікарських речовин окремо, і вищий, ніж загальний адитивний антигіперглікемічний ефект, що викликається цими лікарськими речовинами.

Метформін використовують у масовому співвідношенні з глібуридом в інтервалі приблизно від 1000:1 до 10:1, краще - від 400:1 до 50:1, і ще краще - від 200:1 до 100:1.

При здійсненні способу за даним винаходом застосовують фармацевтичний препарат або композицію з низькою дозою, яка містить метформін і глібурид у сполученні з фармацевтичним носієм або розріджувачем. Фармацевтичний препарат з низькою дозою можна приготувати, використовуючи підходящі тверді або рідкі носії чи розріджувачі і фармацевтичні добавки, які відповідають заданому способу застосування (введення). Фармацевтичний препарат з низькою (малою) дозою можна вводити ссавцям, у тому числі людині, мавпам, собакам, тощо, перорально, наприклад, у формі таблеток, капсул, гранул або порошків, або ж його можна вводити парентерально у формі препарату для ін'єкції. Доза для хворих, що раніше не приймали препаратів, така як описано вище, може вводитися у формі однократної дози або багаторазових (роздільних) доз 1-4 рази на день.

Вищезазначені лікарські форми можуть включати у себе також потрібний фізіологічно прийнятний носій, ексципієнт, мастило, буфер, антибактеріальну речовину, наповнювач (наприклад, маніт), антиоксиданти (аскорбінову кислоту або бісульфіт натрію), тощо.

Призначену для введення дозу слід ретельно

добирати відповідно до віку, ваги і стану хворого, а також згідно зі способом введення, лікарською формою, схемою прийому і бажаним результатом.

Комбінований препарат метформіну або його солі і глібуриду можна готувати окремо, у кожному випадку, або у формі єдиного препарату, за допомогою відповідної технології.

Склад препарату за даним винаходом у разі необхідності може включати у себе один і більше наповнювачів або ексципієнтів у кількості приблизно 0-90% (мас), краще, якщо приблизно 1-80% (мас), таких як лактоза, цукор, кукурудзяний крохмаль, модифікований кукурудзяний крохмаль, маніт, сорбіт, неорганічні солі, такі як карбонат кальцію і/або похідні целюлози, такі як деревна целюлоза і мікрокристалічна целюлоза.

Окрім наповнювачів або замість них у склад препарату можуть входити одне і більше зв'язуючих у кількості приблизно 0-35%, краще - у кількості приблизно 0,5-30% від маси композиції. У якості прикладів таких зв'язуючих, придатних для застосування згідно з даним винаходом, можна назвати полівінілпіролідон (молекулярною масою в межах приблизно 5000-80000, краще, якщо приблизно 40000), лактозу, крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль, модифікований кукурудзяний крохмаль, цукри, аравійську камедь, тощо, а також зв'язуюче на основі воску у вигляді тонко роздрібненого порошку (менше 500мкм), такого як пальмовий віск (віск карнауби), парафін, спермацет, поліетилени або мікрокристалічний віск.

Якщо композиція повинна мати форму таблеток, то вона містить одне або більше мастил для таблетування у кількості приблизно 0,2-8%, краще, якщо приблизно 0,5-2% від маси композиції, таке як стеарат магнію, стеаринова кислота, пальмітинова кислота, стеарат кальцію, тальк, пальмовий віск (віск карнауби), тощо. У числі інших підходящих інгредієнтів, які в разі необхідності можуть входити в склад препарату, можна назвати консерванти, стабілізатори, антиадгезиви або кремнієві поліпшувачі текучості чи речовини, що сприяють проковтуванню, такі як двоокис кремнію марки Syloid, а також барвники FD і С.

Таблетки можуть мати також шар покриття, що складає від 0 до приблизно 15% маси композиції таблетки. Шар покриття, що знаходиться над зовнішньою твердою фазою, яка містить замкнені в ній частки внутрішньої твердої фази, може мати будь-який склад, звичайно застосовуваний у покриттях, і включати у себе одну і більше плівкоутворюючих або зв'язуючих речовин, таких як гідрофільний полімер, подібний гідроксипропілметилцелюлозі, і/або гідрофобний полімер, такий як нейтральний полімер ефірів метакрилової кислоти, етилцелюлоза, ацетат целюлози, співполімери полівінілового спирту і малеїнового ангідриду, полімери β-пінену, гліцеринові ефіри деревних смол, тощо, і один або більше пластифікаторів, таких як триетилцитрат, діетилфталат, пропіленгліколь, гліцерин, бутилфталат, касторова олія і т. п. До складу як серцевини таблетки, так і покриття можуть входити алюмінієві лаки для надання кольору.

Як плівкоутворювачі застосовують системи із одного або більше розчинників, включаючи воду,

спирти, такі як метиловий спирт, етиловий спирт або ізопропіловий спирт, кетони, такі як ацетон або етилметилкетон, хлоровані вуглеводні, такі як метиленхлорид, дихлоретан і 1,1,1-трихлоретан.

У випадку використання барвника його застосовують разом із композиціями із плівкоутворювача, пластифікатора і розчинника.

Кінцева лікарська форма являє собою пресовану таблетку або тверду желатинову капсулу, серед яких кращою є форма таблетки. Таблетка у разі необхідності може мати плівкове покриття. Загальна кількість лікарської речовини на стандартну дозу повинна бути такою, щоб розмір лікарської форми був вигідним для хворих.

Фармацевтичний препарат у формі таблетки можна одержати у спосіб, описаний у [заявці №09/353141 на патент США, поданій 14 липня 1999р.], який включає у себе такі стадії:

а) утворення гранул за методом вологого гранулювання суміші метформіну і глібуриду;

б) змішування гранул з добавкою для таблетування і розчинником, і

с) таблетування одержаної суміші.

Суміш для утворення гранул містить зв'язуюче для гранулювання. Зв'язуючим для гранулювання у кращому варіанті є полівінілпіролідон, наприклад, з молекулярною масою 45000. Полівінілпіролідон можна застосовувати в кількості 2-4% від кінцевої маси таблетки.

Після стадії гранулювання гранули можна просіяти і висушити.

Далі гранули змішують з розчинником і добавкою для таблетування. Розчинником може бути традиційний наповнювач, що звичайно застосовується у готуванні таблеток, такий як мікрокристалічна целюлоза. Таблетуючою добавкою може бути звичайний матеріал, наприклад, стеарат магнію.

Одержувані в результаті таблетки можна у разі необхідності покривати полімером - гідрофільною целюлозою - і тальком. Як полімер у кращому варіанті застосовують 2-гідроксипропілметилцелюлозу.

На Фіг.1 і 2 зображені діаграми зміни вмісту гемоглобіну A1c(HbA1c) у залежності від числа таблеток комбінованих препаратів метформін/глібурид постійного складу, застосовуваних у

терапії першого ряду, порівняно з монотерапією окремо глібуридом і метформіном.

На Фіг.3, 4 і 5 зображені діаграми зміни HbA1c у часі при вживанні комбінованих препаратів метформін/глібурид постійного складу, застосовуваних у терапії першого ряду, порівняно з тим самим показником при монотерапії окремо глібуридом і метформіном.

На Фіг.6 показана діаграма, яка відображає зміну вмісту глюкози у плазмі натщесерце (FPG) залежно від числа таблеток комбінованих препаратів метформін/глібурид постійного складу, застосовуваних у терапії першого ряду, порівняно з монотерапією окремо глібуридом і метформіном.

На Фіг.7 показана діаграма, яка відображає початковий рівень інсуліну і рівень інсуліну після їжі при вживанні комбінованих препаратів метформін/глібурид постійного

складу, застосовуваних у терапії першого ряду, порівняно з монотерапією окремо глібуридом і метформіном.

На Фіг.8А і 8В показані діаграми, які відображають зміну амплітуди PPG у початковий момент (базовий рівень) і після 20-тижневого вживання комбінованих препаратів метформін/глібурид постійного складу, застосовуваних у терапії першого ряду, у порівнянні з монотерапією окремо глібуридом і метформіном.

На Фіг.9 показана діаграма, яка відображає кількість хворих, що повідомляли про симптоми гіперглікемії при вживанні комбінованих препаратів метформін/глібурид постійного складу, застосовуваних у терапії першого ряду, порівняно з тим самим показником при монотерапії окремо глібуридом і метформіном.

На Фіг.10 показана діаграма, яка відображає частоту побічних ефектів у шлунково-кишковому тракті хворих при вживанні комбінованих препаратів метформін/глібурид постійного складу, застосовуваних у терапії першого ряду, у порівнянні з монотерапією окремо глібуридом і метформіном.

У наведених нижче прикладах розглянуто кращі варіанти здійснення даного винаходу.

Приклади 1-3

Таблетки, які містили комбінації метформін-глібурид, одержували так, як описано нижче.

Склад таблеток метформінгідрохлорид-глібурид 250мг/1.25мг, 500мг/2,5мг і 500мг/5мг

Інгредієнт	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
	Кількість на одну таблетку, мг		
	250/1,25	500/2,5	500/5
Метформінгідрохлорид*	251,25	502,50	502,50
Глібурид	1,25	2,5	5
Натрійкроскармелоза	7,0	14,0	14,0
Полівінілпіролідон	10,0	20,0	20,0
Мікрокристалічна целюлоза	28,25	56,5	54,0
Стеарат магнію	2,25	4,5	4,5
Плівкове покриття**	6	12	12

*Містить 99,5% (мас.) метформін HCl і 0,5% (мас.) стеарату магнію.

**Застосовують плівкове покриття на основі НРМС.

Таблетки метформінгідрохлорид-глібуриду у співвідношеннях компонентів 250мг/1,25мг, 500мг/2,5мг і 500мг/5мг пресували із одного і того

самого грануляту. Таблетку з нижчою дозою (ефективністю) пресували із половини маси таблетки, в яку комбінація метформінгідрохлорид-глібурид

входила в кількості 500мг/2,5мг. Таблетки для клінічного застосування покривали плівкою гідроксиметилпропілцелюлози (HPMC). Плівкове покриття не мало функціонального навантаження і створювалося виключно з естетичних міркувань. Плівкове покриття клінічного продукту було прозорим.

Процес вироблення клінічних лікарських форм здійснювали таким чином.

Натрійкроскармелозу і глібурид диспергували разом, а потім перемішували з метформінгідрохлоридом і стеаратом магнію (99,5:0,5% (мас.)) у змішувачі з високим зсувом. Утворювана суха суміш гранулювалася у змішувачі з високим зсувом у водному розчині повідону і просушувалася у сушарці з псевдозрідженим шаром приблизно при 60°C до досягнення певного вологовмісту, який визначали за втратою маси при сушці. Висушений гранулят роздрібнювали у млині з просіюванням і змішували з мікрокристалічною целюлозою у барабанному змішувачі. Стеарат магнію вводили як мастило, використовуючи барабанний змішувач для одержання остаточної суміші для пресування.

Утворювану суміш пресували у таблетки потрібної маси, виходячи із визначеного в ході процесу вологовмісту у відповідному пресі для таблетування. Теоретична маса таблетки (за складом композиції без поправки на вологовміст) становила 300мг для таблеток складу 250мг/1,25мг і 600мг для таблеток складу 500мг/2,5мг.

Таблетки покривали плівковою оболонкою у перфорованій формі для покриття із застосуванням відповідної водної системи нефункціонального плівкового покриття на основі HPMC до досягнення потрібної маси плівкового покриття. Типовий вміст плівкового покриття, створюваного на таблетках, становив 2% (мас).

Оцінка in vivo прототипу комбінованих таблетованих препаратів полягала у визначенні розподілу часток за розміром (гранулометричного складу), потрібного для застосування у клінічній програмі для досягнення біодоступності комбінованого продукту, порівняною з Мікроназою. Розподіл часток за розміром у даній партії глібуриду описувався трьома сумарними (кумулятивними) критеріями розміру: 25% нижньої (підгрозхотної) фракції, 50% нижньої фракції (відомої також як середньомасовий гранулометричний склад, MMPS) і 75% нижньої фракції. Клінічна програма включала у себе в цілому шість серій (партій) лікарської речовини, глібуриду, з 25% нижньої фракції в інтервалі 4-7мкм, 50% нижньої фракції в межах 8-14мкм і 75% нижньої фракції в межах 17-26мкм. Усі шість серій (партій) глібуриду були синтезовані однією фірмою, Profarmaco, при цьому чотири з них були роздрібнені на мікронному млині на фірмі Profarmaco. Розподіл чотирьох одержаних партій за гранулометричним складом поданий у таблиці нижче.

Дані гранулометричного складу партій лікарської речовини, глібуриду, що використовувалася в клінічній програмі

Номер партії	Розмір часток ^А (наведені величини еквівалентні діаметру сфери, мкм)		
	25% нижньої фракції	50% нижньої фракції	75% нижньої фракції
1	5	9	21
2	5	9	21
3	4	8	18
4	5	9	18

^АРозмір часток визначали за методом розсіювання лазерного випромінювання, посилання на метод #CRM 8532 (#SM 248533).

Технічні умови, що пропонуються для гранулометричного складу, включають у себе три сумарних розмірних критерії, задані вище інтервалом для припустимого середньомасового гранулометричного складу (50% нижньої фракції), верхньої межі для нижньої квартилі (25% нижньої фракції) і верхньої квартилі (75% нижньої фракції). Технічні умови для гранулометричного складу, встановлені для глібуриду, базувалися на гранулометричному складі глібуриду, використовуваного в дослідженнях з біодоступності, на досвіді роботи з різними партіями близького складу характеру розподілу часток за розміром (гранулометричного складу) промислового глібуриду і точності гранулометричного методу. Критерії розміру часток (гранулометричного складу), описані нижче, підтвердили відтворюваність розчинення глібуриду і біодоступність його із таблеток метформінгідрохлорид-глібурид.

25% нижньої фракції розміром не більше 6мкм
50% нижньої фракції розміром 7-10мкм

75% нижньої фракції розміром не більше 23мкм.

Приклад 4

А. Стислий виклад (сутність) 5 клінічних протоколів

(1) Мета (завдання)

Описані нижче дослідження були проведені з метою порівняння глікемічного контролю при застосуванні двох різних доз комбінованого препарату метформін/глібурид постійного складу (описаних у Прикладах 1 і 2) і плацебо у хворих на цукровий діабет II типу, які раніше не отримували препаратів (не проходили лікування, первинних), у котрих дієта і фізичне навантаження не забезпечували адекватного глікемічного контролю. Дві дози різної сили оцінюваного комбінованого препарату постійного складу містили метформін у кількості 250мг з глібуридом у кількості 1,25мг і 500мг метформіну з 2,5мг глібуриду. Глікемічний контроль (вміст глюкози) оцінювали за вмістом гемоглобіну A1c (HbA1c), золотого стандарту для визначення тривалості глікемічного контролю. При цьому порівнювали середню величину зміни HbA1c відносно базового рівня (фону) після 20-тижневого лікування (4 тижні з постійною дозою 1 раз на день, 4 тижні зміна дози з підвищенням і 12

тижнів з постійною дозою). Фазу (період) лікування продовжували ще 12 тижнів, щоб оцінити тривалість дії.

Вклад окремих компонентів комбінованого препарату постійного складу оцінювали шляхом порівняння глікемічних експрес-показників комбінованого продукту і монотерапевтичного лікування через 4 тижні прийому постійної одноразової дози. Глікемічний контроль досягався при аналогічній частоті гіпоглікемії у випадку комбінованих препаратів постійного складу у порівнянні з однією лише сульфонілсечовиною або мав тенденцію до зменшення шлунково-кишкових побічних ефектів порівняно з одним лише метформіном. Глікемічний контроль досягався при тенденції до зменшення побічних ефектів у порівнянні окремо з кожною активною речовиною. Оцінювалися тенденції у рівнях гіпоглікемії, шлунково-кишкових симптомів і лактату.

(2) Місяця досліджень і кількість об'єктів досліджень

Для досліджень добирали первинних (що не проходили лікування раніше) хворих або хворих, що не приймали пероральних антигіперглікемічних лікарських засобів протягом 2 місяців перед добором. Приблизно в 100 місцях досліджень в США було набрано максимум 800 людей. Добирали як чоловіків, так і жінок у віці від 30 до 78 років зі встановленим цукровим діабетом II типу, з зазначеною в історії хвороби ослабленою толерантністю щодо глюкози або зі зміною вмісту глюкози натщесерце, з неадекватним глікемічним контролем при дотриманні дієти і при фізичних навантаженнях.

(3) Програма і тривалість досліджень

Це дослідження тривало 34 тижні і являло собою багатоцентрове, довільне, плацебо-контрольоване, двічі сліпе, паралельне дослідження, яке в разі потреби мало тривалу лікувальну стадію з відкритим міченням.

(4) Результати вимірювань

Аналіз результатів вимірювань за періоди В і С виконували після того, як одержували всі дані 32-тижневого періоду довільно добраного лікування.

Основним (первинним) змінним показником ефективності було відхилення від базового рівня HbA1c у випадку двох комбінованих терапій у порівнянні з плацебо після 20 тижнів довільного лікування.

Вторинні результати досліджень:

- частота побічних реакцій, особливо гіпоглікемії, і шлунково-кишкових побічних реакцій при різних способах лікування порівнювалася через 20 і 32 тижні довільної (рандомізованої) терапії;
- кількість і співвідношення об'єктів досліджень, у котрих досягалася реакція глюкози на терапію, оцінювали при різних способах лікування після 20 і 32 тижні довільної терапії;
- зниження вмісту глюкози натщесерце і за 2 години після їжі оцінювали при різних способах лікування через 20 і 32 тижні довільної терапії.

В. Логічне обґрунтування

Метформін і сульфонілсечовини, такі як глібурид, є відомими й ефективними комбінованими засобами лікування цукрового діабету II типу.

Обидві ці лікарські речовини вказують синергічний ефект, знижуючи за комбінованого застосування рівень глюкози. Кожна з цих лікарських речовин може використовуватися відокремлено як терапевтичний засіб першого ряду. Їх можна використовувати в комбінації одна з одною, якщо монотерапія із застосуванням однієї з них є недостатньою. На сьогоднішній день відсутні дані щодо застосування комбінацій з низькою дозою як терапевтичного засобу першого ряду.

Очікувалося, що лікування таблетками комбінованого препарату постійного складу поліпшить глікемічний контроль при терапії першого ряду у хворих на цукровий діабет II типу з недостатнім контролем за допомогою дієти і фізичного навантаження. Очікувалося, що глікемічного контролю можна досягти за нижчих доз, ніж ті, що використовуються у монотерапії, при порівнянних або менших можливих побічних ефектах індивідуальних активних речовин і при простоті користування.

Довільне (рандомізоване), двічі сліпе, плацебо-контрольоване дослідження хворих на цукровий діабет II типу з недостатнім глікемічним контролем, що забезпечується дієтою і фізичним навантаженням, проводили для перевірки таких припущень.

1. Вживання комбінованого препарату метформін/глібурид з постійною дозою протягом 20 тижнів (4 тижні з постійною дозою 1 раз на день протягом періоду В і 16 тижнів лікування протягом періоду С) хворими на цукровий діабет II типу з недостатнім глікемічним контролем за допомогою дієти і фізичного навантаження буде викликати значне зниження HbA1c порівняно з плацебо.

2. Вживання фіксованої дози комбінованого препарату метформін/глібурид протягом 32 тижнів хворими на цукровий діабет II типу з недостатнім глікемічним контролем за допомогою дієти і фізичного навантаження буде добре переноситися.

С Завдання

(1) Основне (первинне)

За 20 тижнів перорального вживання порівняти дію таблеток комбінованого препарату метформін-глібурид з двома різними дозами (Приклад 1 і 2), які титрують для оцінки глікемічного контролю за зниженням рівня HbA1c, з дією плацебо.

(2) Вторинні (містять наступні)

1. Оцінити безпеку і переносність різних засобів лікування після 20 і 32 тижнів довільної терапії. Можна досягти глікемічного контролю при порівняній частоті гіпоглікемії у випадку комбінованих препаратів постійного складу у порівнянні із застосуванням однієї лише сульфонілсечовини, або при зниженні числа шлунково-кишкових побічних ефектів порівняно із застосуванням одного лише метформіну.

2. Оцінити за 20 тижнів і за 32 тижні співвідношення хворих зі сприйманням терапії глікемічного контролю при пероральному вживанні комбінованого препарату метформін/глібурид за кожною схемою порівняно зі сприйманістю лікування, здійснюваного шляхом монотерапії метформіном, монотерапії глібуридом і при вживанні плацебо. Терапевтичну реакцію (відгук на лікування, сприйманість терапії) вмісту глюкози в плазмі визначали як FPG < 126 мг/дл (виходячи із сучасних

норм ADA для FPG). Терапевтичну реакцію для HbA1c визначали як HbA1c < 7%.

3. Оцінити за 20 тижнів і за 32 тижні зниження вмісту глюкози натщесерце і через 2 години після їжі і рівні інсуліну після перорального прийому комбінованого препарату метформін/глібурид кожного постійного складу зі зниженням вмісту глюкози натщесерце і через 2 години після їжі і рівнем інсуліну, що досягаються при монотерапії метформіном, монотерапії глібуридом і при прийомі плацебо.

4. Оцінити тривалість зниження рівнів HbA1c після 32-тижневого вживання комбінованого препарату метформін/глібурид постійного складу.

5. Оцінити тривалу безпеку й ефективність комбінованого препарату метформін-глібурид постійного складу.

D. Програма досліджень

Було проведене багаточентрове, довільне, по п'яти напрямках у паралельних групах, двічі сліпе, плацебо-контрольоване дослідження антигіперглікемічної активності таблеток комбінованого препарату метформін/глібурид постійного складу як засобу терапії першого ряду хворих на цукровий діабет II типу з недостатнім глікемічним контролем (HbA1c < 7%) при дотриманні дієти і при наявності фізичного навантаження. Хворі або зовсім не приймали препаратів раніше або не приймали пероральні терапевтичні засоби протягом 2 місяців перед добром. Приблизно в 100 місцях США було відібрано максимум 800 хворих на цукровий діабет з недостатнім глікемічним контролем, який визначався як HbA1c 7-11% при дотриманні дієти і при наявності фізичного навантаження. Мінімальна кількість хворих, потрібна для досягнення основного (первинного) результату, складала в цілому 500 хворих або 100 хворих на один напрямок. Проте, добір хворих продовжували до 6 місяців, щоб набрати максимум 150 хворих на один напрямок з метою одержати додаткову інформацію щодо безпеки. Програма досліджень включала у себе три таких періоди.

(1). Період А - Двотижнева дієта і плацебо

Вступна стадія

Ця початкова стадія включала у себе інструктаж стосовно достатньо калорійної, підтримуючої вагу, розумної дієти при діабеті, що узгоджується з нормами ADA, або збалансованої дієти, котра містить приблизно 55% вуглеводів, 20% білків і 25% жирів. Переносність прийому численних капсул і таблеток оцінювали за допомогою плацебо. Хворих забезпечували побутовими вимірниками вмісту глюкози разом з інструкцією з їх користування.

(2) Період В - 4-тижнева стадія, двічі сліпе тестування з постійною дозою, вживаною 1 раз на день

З періоду В починається стадія довільного, двічі сліпого, паралельного 4-стороннього холостого дослідження (лікування). Відібраних хворих рандомізували (довільно розподілили) по одному з п'ятих напрямків досліджень - плацебо, монотерапія глібуридом, монотерапія метформіном і два комбінованих препарати метформін/глібурид постійного складу з різною величиною (силою) дози (Приклади 1 і 2). Протягом 4-тижневого періоду підтримувався режим однократного добового при-

йому препаратів і, отже, вклад окремих компонентів комбінованого продукту можна було оцінювати за допомогою глікемічних експрес-параметрів.

Вищезазначена 4-тижнева стадія одноразового щоденного прийому постійної дози ілюструє внесок окремих компонентів комбінованого препарату постійного складу за допомогою експрес-показників. Глікемічний контроль оцінювали за змістом фруктозаміну і глюкози натщесерце.

(3) Період С - 28-тижнева стадія двічі сліпого (контрольного) титрування і прийому постійної дози

Період С являв собою продовження стадії рандомізованого, двічі сліпого (контрольного) лікування. Хворих перевіряли («титрували», аналізували) на глікемічний контроль протягом перших 4 тижнів, після чого дозу підтримували на постійному рівні протягом 24-тижневого періоду лікування. Аналіз на первинний результат, зміну порівняно з базовим рівнем HbA1c у випадку лікування двома комбінованими препаратами (Приклади 1 і 2) відносно плацебо проводили на 16 тижні періоду С, тобто через 20 тижнів рандомізованого, двічі сліпого лікування. Аналіз проводили саме в цей період, по-перше, з погляду на достатність відведеного на нього часу для стабілізації рівня HbA1c і, по-друге, з погляду на безпеку, оскільки очікувалося, що у випадку великого числа хворих, що приймали плацебо, виникне потреба припинити рандомізоване медичне дослідження внаслідок недостатнього глікемічного контролю у міру збільшення тривалості експерименту. Хворі, котрі не припиняли рандомізоване дослідження препаратом у зв'язку з недостатньою ефективністю, продовжували приймати постійні дози в цілому 24 тижні з метою оцінки тривалості ефективності і з метою збору додаткових даних щодо безпеки і переносності. Дослідження залишалися сліпими, а хворі, що припинили приймати довільно призначений для них у процесі досліджень препарат, внаслідок його недостатньої ефективності, мали право почати тривалу стадію відкритого міченого лікування комбінованим препаратом постійного складу.

Ця 28-тижнева стадія включала у себе початковий 4-тижневий відтинок титрування з метою підвищення глікемічного контролю і наступну, 24-тижневу стадію з постійною дозою. Аналіз для одержання первинного, основного результату проводили на 16 тижні періоду С. Хворих перевіряли, щоб припинити прийом довільно призначеного для них у ході досліджень препарату внаслідок його недостатності з боку глікемічного контролю, починаючи з візиту С1 і закінчуючи візитом С85. Відсутність достатньої ефективності перевіряли у хворих під час візиту С113 і всіх подальших відвідувань аж до завершення рандомізованого лікування. Призначення довільного препарату для досліджень і надалі здійснювалося всліпу. У хворих, які продовжували приймати довільно призначений для них препарат, стадія прийому постійної дози тривала у цілому 28 тижнів, що дозволяло оцінювати тривалість ефективності (тривалість дії) і збирати додаткові дані щодо безпеки і переносності. Хворих перевіряли з приводу припинення експериментального лікування внаслідок недостатності глікемічного контролю під час або після від-

відування С1 (тиждень 0, період С).

Дозування

Досліджуваними у цьому експерименті препаратами (препарати для досліджень) були плацебо, глібурид, метформін, метформін/глібурид 250мг/1,25мг і метформін/глібурид 500мг/2,5мг. З метою проведення сліпого експерименту дане дослідження включало у себе «почетверену» холосту програму. Хворих, що відповідали критерію включенню в програму і не мали ніяких ознак для виключення їх із програми, і що задовольняли глікемічним критеріям періоду А, відбирали для участі у періоді А.

Період А

Цей період був сліпим із застосуванням плацебо з метою випробувань того, як переноситься проковтування численних капсул і таблеток, окрім оцінки узгодженості з «почетвереною» холостою програмою. Хворі отримували набори, які включали у себе чотири флакони з плацебо, що відповідали препарату для досліджень.

Тиждень 0 (Візит А1) - Хворих інструктували як приймати 1 капсулу чи таблетку з кожного флакону під час першого сніданку.

Тиждень 1 (Візит А8) - Хворих інструктували як приймати 1 капсулу чи таблетку з кожного флакону під час сніданку і другу капсулу чи таблетку з кожного флакону під час вечері.

Період В

По завершенні сліпої вступної стадії (період А) починалося лікування «кваліфікованих» хворих відповідно до рандомізованої двічі сліпої стадії (період В). Під час візиту А15/В1 хворих довільно розділяли на групи, які отримували один раз під час сніданку плацебо, глібурид 2,5мг, метформін 500мг, метформін/глібурид 250мг/1,25мг або метформін/глібурид 500мг/2,5мг. Однократна добова доза залишалася постійною в цілому протягом 4 тижнів.

Період С

По завершенні 4-тижневої стадії з однократною постійною добою дозою (період В) хворі продовжували ту саму рандомізовану (довільно призначену) терапію у ході 28-тижневої стадії лікування: титрування/постійна доза (період С). Дію лікарської терапії перевіряли (титрували) під час візитів С1, С15 і С29. Дозу препаратів давали під час першого прийому їжі вранці і під час вечері. Досягнуті потенціальні максимальні дози містили 10мг глібуриду, 2000мг метформіну, 1000мг/5мг препарату метформін/глібурид і 2000мг/10мг препарату метформін/глібурид. Після 4-тижневого «відтинку титрування» під час періоду С хворі продовжували приймати постійну дозу випробуваного медикаменту решту часу періоду С.

Якщо досягався адекватний (достатній) глікемічний контроль або максимальна доза, то кількість лікарської речовини не збільшували, а тільки зменшували у випадку документованої гіпоглікемії.

Результати досліджень

Результати, одержані в ході вищеописаних досліджень, показують, що при прийомі препарату метформін/глібурид з низькою дозою (250/1,25) згідно з даним винаходом глікемічний контроль, що досягається, є принаймні практично еквівалентним глікемічному контролю при прийомі препара-

ту з високою дозою метформін/глібуриду (500/2,5), про що свідчить таке:

(1) реакція на терапію (терапевтичний відгук) вмісту гемоглобіну А1с, а саме зменшення рівня HbA1c нижче 7% (від середнього базового рівня 8,2%) на 20 тижні (Фіг.1, 2 і 3), на 20 і 32 тижнях і при останньому візиті (Фіг.4 і 5);

(2) реакція на терапію (терапевтичний відгук) вмісту глюкози у плазмі натщесерце (FPG), а саме зменшення FPG нижче 126мг/дл через 20 тижнів (від базового рівня близько 175мг/дл), як показано на Фіг.6;

(3) терапевтична реакція рівнів інсуліну після їжі, а саме підвищення рівнів інсуліну після їжі до 19-25мкОд/мл (міжнародні мікроодиниці/мл), Фіг.7;

(4) терапевтична реакція амплітуди зміни вмісту глюкози після їжі (PPG) (яка являє собою різницю рівнів глюкози після їжі і натщесерце у плазмі), а саме зниження відхилення рівня глюкози після їжі на 20 тижні до 17,7 для комбінованого препарату («комбо») 500мг/2,5мг і до 20,8 для «комбо» 250мг/1,25 мг порівняно з 15,2 для метформіну і 6,8 для глібуриду (Фіг.8А і 8В).

У той же час вищеописані результати, що характеризують ефективність при дослідженні препарату з низькою дозою згідно з даним винаходом (Приклад 1), досягаються за зниженої частоти побічних ефектів (Фіг.9 і 10).

Як можна бачити на Фіг.9, частота гіпоглікемії при застосуванні препарату з низькою дозою за даним винаходом (Приклад 1) складає менше приблизно 1/3 від частоти гіпоглікемії у відомому випадку вживання препарату з високою дозою (Приклад 2), застосовуваного у загальноприйнятій медичній практиці для лікування діабету.

Як можна бачити на Фіг.10, частота шлунково-кишкових побічних ефектів при застосуванні препарату з низькою дозою за даним винаходом (Приклад 1) складає менше 20% від частоти цих ефектів у випадку вживання препарату з високою дозою (Приклад 2), застосовуваного у загальноприйнятій медичній практиці для лікування діабету.

Розглянемо тепер вищенаведені результати більш докладно.

Обговорення результатів досліджень

Для розвинення клінічного діабету II типу потрібні час і наявність численних фізіологічних порушень, які вже спостерігалися до того моменту, коли у більшості хворих було поставлено діагноз - діабет. Вибір пероральних терапевтичних засобів для лікування діабету II типу ще кілька років тому був дуже обмеженим. Крім того, передбачається, що при поступовому розвиненні захворювання з часом усі пероральні антигіперглікемічні засоби стають менш ефективними, що призводить до недостатнього для хворого глікемічного контролю.

Комбінована терапія традиційно була показана як терапія II ряду, якщо виявлялося, що лікування одним первинним агентом є неефективним, тобто призводить до так званої «первинної невдачі (недостатності)», або після того, як ефективні спочатку агенти стають неефективними у підтриманні контролю рівня глюкози - явище, що зветься «вторинною невдачею (недостатністю)». Не доведено, що перехід від однієї невдалої монотерапії до аль-

тернативної монотерапії є ефективним на шляху досягнення глікемічного контролю; було продемонстровано, що лише додавання другого агента з відмінним механізмом дії дає поліпшення глікемічного контролю. Якщо прийняти до уваги, що поєднання стійкості до інсуліну і відносної недостатності секреції інсуліну є патофізіологічною основою діабету II типу, то слід очікувати, що комбінації агентів мають більші терапевтичні можливості. Тобто як клінічний досвід, так і патофізіологічні ознаки підтверджують застосування комбінованого лікування на більш ранній стадії захворювання.

Хоча комбінований препарат з метформіну і глібуриду постійного складу не є новим і, як згадувалося вище, за межами США випускаються різноманітні його форми для терапії першого і другого ряду, застосування комбінованого терапевтичного препарату з низькою або помірною дозою як засобу терапії першого ряду для хворих, що не приймали препаратів раніше (первинних хворих), дотепер в широких контрольованих клінічних дослідженнях не вивчалось. Лікування до досягнення майже нормальної глікемії, з $HbA_{1c} < 7\%$, рекомендованої ADA, є завданням будь-якої антигіперглікемічної терапії. Проте при тривалому захворюванні на діабет і розвиненні захворювання один агент може не забезпечити ефективність, необхідну для здійснення основного завдання, навіть якщо діагноз «діабет» у цих хворих поставлений уперше. Дані, наведені у цьому описі, доводять, що комбінований препарат (продукт) метформін/глібурид постійного складу з низькою дозою є безпечним і гарантує ефективний вміст антигіперглікемічних речовин, необхідний для того, щоб досягти при лікуванні рекомендованої ADA глікемічної мети у хворих, що раніше лікування не отримували.

Як засіб терапії першого ряду один єдиний склад комбінованого препарату метформін/глібурид зі співвідношенням метформін/глібурид = 200/1 оцінювали, використовуючи дві дози різної сили - низьку дозу (метформін/глібурид = 250мг/1,25мг) і середню дозу (метформін/глібурид = 500мг/2,5мг). Дві дози різної сили комбінованого препарату метформін/глібурид постійного складу порівнювали з плацебо у двічі сліпому дослідженні, монотерапією за допомогою глібуриду і монотерапією за допомогою метформіну. Середні кінцеві дози, що досягалися у кожному з напрямків досліджень (за допомогою кожного із засобів), складали близько 5,3мг глібуриду, 1307мг метформіну, 557/2,78мг комбінованого препарату метформін/глібурид постійного складу з низькою дозою (250мг/1,25мг) і 818мг/4,1мг комбінованого препарату метформін/глібурид постійного складу з середньою дозою (500мг/2,5мг). При застосуванні як засобу терапії першого ряду комбінований препарат метформін/глібурид постійного складу давав статистично значуще поліпшення глікемічного контролю порівняно з метформіном, глібуридом або плацебо. Проміжні дані лікування з відкритим міченням підтверджують клінічну корисність лікування за допомогою комбінованого препарату постійного складу більш різноманітної з точки зору глікемії популяції хворих і протягом більш тривалого часу.

Безпека

Як засіб терапії першого ряду оцінювали дві дози різної сили препарату метформін/глібурид; сили низької дози (250мг/1,25мг) і середньої дози (500мг/2,5мг) порівнювали з плацебо, глібуридом і метформіном. На стадії двічі сліпого дослідження діарея була найбільш поширеним зворотним ефектом (АЕ) у тих хворих, які піддавалися монотерапії з метформіном або комбінованій терапії. Проте важливо, що частота шлунково-кишкових АЕ була нижчою в групі, що отримувала комбінований препарат постійного складу з низькою дозою, ніж у групі метформін-монотерапії (як це можна бачити на Фіг.10). Припинення експерименту через АЕ також траплялося рідше в групі, що приймала комбінований препарат постійного складу з низькою дозою, порівняно з іншими активними лікарськими засобами. Припинення експерименту внаслідок недостатнього глікемічного контролю найрідше зустрічалося в обох групах з комбінованим препаратом постійного складу, а важка гіпоглікемія в таких дослідженнях не спостерігалася. Частота скарг на випадки гіпоглікемії була найвищою в групі, що приймала комбінований препарат постійного складу з середньою дозою, тоді як у групі з низькою дозою спостерігалася нижча частота (гіпоглікемії), ніж у випадку глібурид-монотерапії (Фіг.9). Невелике підвищення рівнів лактату спостерігалось в усіх групах, що приймали метформін, але у цьому дослідженні не було виявлено жодного випадку молочнокислого ацидозу.

На стадії досліджень з відкритим міченням хворих можна було безпосередньо включати в число піддослідних, якщо за глікемічними показниками вони не підходили для двічі сліпої стадії. Хворих можна було включати у стадію з відкритим міченням, якщо вони передчасно припиняли експеримент на двічі сліпій стадії через брак глікемічного контролю або після того, як вони завершували двічі сліпу стадію. На стадії дослідження з відкритим міченням графік АЕ був аналогічним графіку АЕ, що спостерігався на двічі сліпій стадії, причому найчастіші АЕ відбувалися в системах того самого складу. У групі, що приймала комбінований препарат з низькою дозою, також спостерігався найбільш сприятливий щодо загальної безпеки графік порівняно з групою, яка приймала середню дозу.

Як у хворих з уперше діагностованим діабетом, так і в хворих з недостатнім (неадекватним) контролем повна діаграма безпеки і переносності, що спостерігалася в двічі сліпих дослідженнях, була такою, як очікувалося на основі клінічного досвіду застосування метформіну і глібуриду. У цій клінічній програмі не спостерігалось ніяких нових або несподіваних випадків чи лабораторних аномалій. Проміжні аналізи тривалих досліджень з відкритим міченням додатково підтверджували сприятливий для безпеки профіль, що спостерігався на короткочасних стадіях досліджень. Зокрема у випадках комбінованого препарату з низькою дозою графік безпеки/переносності був найбільш сприятливим порівняно з іншими схемами, що використовувалися в цій програмі.

Ефективність

Двічі сліпа терапія першого ряду показала статистично значуще середнє зниження вмісту гемоглобіну A1c (HbA1c) 1,3% порівняно з плацебо в обох групах, що приймали комбінований препарат постійного складу, - середнє зменшення порівняно з базовим рівнем складало близько 1,5%. Хоча в усіх групах, що одержували активні лікарські речовини, досягався прийнятний глікемічний контроль, в обох групах з комбінованим препаратом постійного складу досягалося велика середня величина зниження рівня HbA1c порівняно з метформін-терапією або глібурид-терапією. Тривалість антигіперглікемічної дії спостерігалася в усіх групах активного лікування (глібурид, метформін, метформін/глібурид 250мг/1,25мг, метформін/глібурид 500мг/2,5мг), що видно по збереженню середнього рівня HbA1c, починаючи з 20 тижня (6,64%, 6,79%, 6,68%, 6,44%) аж до 32 тижня (6,78%, 6,96%, 6,87%, 6,68%) двічі сліпої терапії нижче терапевтичної цілі 7% (Фіг.3 і 4).

Проміжні дані терапії першого ряду з відкритим міченням показують, що у безпосередньо відібраних хворих середня величина HbA1c (базовий рівень) складала 10,6%, а для хворих з підходящими даними середня величина зниження рівня HbA1c 3,5% досягалася при величині HbA1c 7,1% за 26 тижнів. Серед хворих, безпосередньо зарахованих для участі у терапії з відкритим міченням, 87% одержували середню дозу 500мг/2,5мг комбінованого препарату постійного складу як засіб початкової терапії і до часу проміжного протоколу середня доза комбінованого препарату постійного складу метформін/глібурид становила 1569мг/7,85мг. У хворих з даними, підходящими для стадії лікування з відкритим міченням, які завершували двічі сліпу стадію лікування і продовжували його на стадії з відкритим міченням, середнє значення HbA1c 3,5% на базовому рівні складало 8,32. В усіх хворих, що отримували лікування протягом 13 тижнів, досягалася середня величина зниження рівня HbA1c 1,76% при середній величині HbA1c 6,56%. Із числа хворих, що завершували двічі сліпу стадію досліджень і продовжували лікування на стадії з відкритим міченням, 78% одержували низьку дозу (250мг/1,25мг) і 22% одержували середню дозу (500мг/2,5мг) комбінованого препарату постійного складу як засобу початкової терапії. Середня доза комбінованого препарату постійного складу метформін/глібурид становила 696 мг/3,48 мг.

У жодній із субпопуляцій (вік, стать, раса) не відмічено жодного клінічно значущого прикладу підвищеного або зниженого ефекту в тому, що стосується відхилення (реакції) HbA1c від базового рівня в жодному двічі сліпому тесті з комбінованим препаратом метформін/глібурид постійного складу як засобом терапії першого ряду.

У цій клінічній програмі також оцінювався вміст глюкози натщесерце як показник швидкого експрес-глікемічного контролю. Результати FPG у двічі сліпих тестах збігаються з результатами, що стосуються HbA1c. Як терапія першого ряду статистично і клінічно значущі, більш високі середні величини зниження рівня FPG досягалися в обох групах, що одержували комбінований препарат постійного складу, порівняно з плацебо і метфор-

міном (Фіг.6). Спостерігалася більш рання реакція на лікування комбінованим препаратом постійного складу; відмінності в піддослідних групах ставали очевидними на другому тижні двічі сліпої терапії - у часі, коли хворі ще проходили початкове титрування і одержували половину потенційної максимальної дози. Ця ранішня стадія резистентної популяції хворих при половині дози від максимальної для монотерапії демонструє перевагу комбінованої терапії для хворого і застосування комбінованого препарату на більш ранній стадії хвороби.

Гемоглобін A1c є поширеним стандартним критерієм повного глікемічного контролю і являє собою глікемічний маркер, котрий, як виявилось, корелює з тривалими ускладненнями. Хоча вміст глюкози в плазмі натщесерце, сучасний стандарт для діагностики діабету, є більш вигідним маркером, таким, що перевіряється швидше, він не дає оптимальної оцінки циркадного глікемічного контролю. Показано й інтуїтивно зрозуміло, що вміст глюкози в плазмі після їжі є при діабеті II типу кращим показником діабетичного контролю, ніж FPG. Цей показник також краще корелює з HbA1c. Гіперглікемія після прийому їжі є раннім показником метаболічних порушень, що виявляються при діабеті II типу, і робить внесок у дисфункцію бета-клітин. Показаний важливий зв'язок між рівнями глюкози після їжі і серцево-судинним захворюванням. Якщо нормальна глікемія є метою при запобіганні тривалим ускладненням діабету, то моніторинг і зниження рівня глюкози після їжі являє собою розумну стратегію поліпшення метаболічної функції і встановлення повного контролю над рівнем глюкози.

Як терапія першого ряду статистично значуща, більш висока середня величина зниження абсолютного вмісту глюкози після їжі (63-65мг/дл) спостерігається в обох групах, що одержували комбінований препарат постійного складу, порівняно з групою плацебо. Одержують також більш високі середні значення зниження абсолютного PPG порівняно з монотерапією глібуридом (16-18мг/дл) і метформіном (18-20мг/дл) (Фіг.8A і 8B). Відхилення рівнів глюкози через 2 години після їжі від базового рівня натщесерце в обох групах, що отримували низьку дозу (22,5мг/дл) і середню дозу (23,9мг/дл) комбінованого препарату постійного складу, становить лише 56-59% від плацебо (40,3мг/дл), 59-63% від глібуриду (38,2мг/дл) і 75-81% від метформіну (29,5мг/дл). Величина відхилення краще за абсолютне значення демонструє, що глібурид є аналогічним плацебо, метформін краще знижує рівні глюкози після їжі, ніж глібурид і плацебо, і що комбінований препарат з низькою дозою найбільш ефективно знижує амплітуду рівня глюкози після їжі. Оскільки немає опублікованих клінічних даних щодо комбінованої терапії в популяції первинних (що не одержували раніше лікування) хворих, ці результати дозволяють по-новому дивитися на з'ясування впливу вибору способу лікування на цій стадії захворювання. Дійсно, результати неможливо було передбачити, виходячи зі змін, що спостерігалися у популяції в ході багатьох досліджень терапії другого ряду.

В дослідженнях терапії першого ряду оцінювалися рівні інсуліну натщесерце і після їжі (Фіг.7).

Спостерігалось статистично значуще підвищення реакції інсуліну при наявності глюкозного навантаження в обох групах, що одержували комбінований препарат постійного складу (24-28,8мкМОд/мл), порівняно з плацебо. Спостерігалось більш суттєве підсилення реакції інсуліну при наявності глюкозного навантаження у групі, що одержувала низьку дозу комбінованого препарату постійного складу (14,6мкМОд/мл), порівняно з глібурид-монотерапією і більш суттєве підсилення реакції інсуліну при наявності глюкозного навантаження в обох групах, що одержували комбінований препарат постійного складу (21-25,8мкМОд/мл) порівняно з метформін-монотерапією. Якщо розглядати середні дози активних лікарських речовин у піддослідній групі, реакцію інсуліну неможливо пояснити впливом однієї сульфонілсечовини при комбінованій терапії. Ці клінічні дані підтверджують результати передклінічного дослідження з ізольованими інсулоцитами підшлункової залози, коли було висловлене припущення, що метформін запобігає гіперглікемічній гіпосенсибілізації інсулоцитів. Поєднання нормальної і підходящої підвищеної реакції інсуліну з відповідним великим зниженням амплітуди (відхилення) вмісту глюкози передбачає, що комбінація підвищує ефективність підшлункової залози у відповідь на глюкозне навантаження, підтримуючи функцію бета-клітин і поліпшуючи чутливість інсуліну.

Основним завданням надання допомоги хворим на діабет II типу, окрім енергійного лікування підвищеного артеріального тиску і підвищеного вмісту ліпідів, є встановлення якомога близького до нормального вмісту глюкози (глікемічного рівня) або досягнення глікемічних терапевтичних цілей. Спостерігалась більш сильна реакція на комбінований препарат постійного складу, яка виражається в тому, що більша кількість хворих досягає терапевтичних цілей і більш суттєвого зниження абсолютного значення HbA1c. Як засіб терапії першого ряду комбінований препарат постійного складу дозволяє більшому числу об'єктів лікування (66-71%) досягти глікемічної цілі HbA1c<7% порівняно з 60% у випадку монотерапії сульфонілсечовиною, 50% при метформін-монотерапії і 20% при прийомі плацебо за 20 тижнів двічі сліпій терапії. Приблизно у 28% хворих у кожній групі, що приймали комбінований препарат постійного складу, HbA1c знижувався порівняно з базовим рівнем більше, ніж на 2,0% у порівнянні з 16-17% у кожній групі, що піддавалася монотерапії, і 3% у групі плацебо. Слід зауважити, що зазначені цілі досягаються не при простому підвищенні сумарних доз препаратів, а при нижчих дозах додаткових компонентів. Середні кінцеві дози кожного терапевтичного засобу першого ряду складають приблизно: глібуриду 5,3мг, метформіну 1307мг, комбінованого препарату з низькою дозою 557мг/2,78мг і комбінованого препарату з середньою дозою 818мг/4,1мг. У випадку зміни HbA1c зі збільшенням числа таблеток картина, що спостерігається при комбінованій терапії, не є неочікуваною з точки зору патофізіології. Це означає, що існує чітка реакція на "об'єкт" при всіх дозах, і що необхідність у більш високих дозах корелює з вищим базовим рівнем (фоном) HbA1c. Подібну картину

можна виявити для глібуриду аж до сумарної дози 7,5мг; для метформіну чіткої картини не спостерігається.

Наведені дані підтверджують те, що комбінований препарат метформін/глібурид як засіб терапії першого ряду з найбільшою ймовірністю дозволяє пацієнту досягти терапевтичної цілі незалежно від того, наскільки високим є фоновий рівень (базова лінія) HbA1c. Для обох комбінованих препаратів з постійною дозою середня величина зниження порівняно з базовим рівнем HbA1c є вищою у хворих з більш високими рівнями фону (базовою лінією). Це явище не спостерігається у випадках глібуриду, метформіну або плацебо, і навряд чи воно може мати місце при іншій монотерапії. Це демонструє внесок компонентів, необхідних для досягнення терапевтичної глікемічної цілі, коли фоновий (базовий) рівень HbA1c перевищує 9%. Показано, що при монотерапії спостерігається полого ділянка на кривій глікемічної реакції для фонових рівнів HbA1c<9%, тоді як при комбінованій «фіксованій» терапії мають місце додаткові інкрементні зниження HbA1c для фонових рівнів HbA1c<9%.

В усіх хворих, включених у «відкриту» стадію терапії першого ряду з підходящими даними принаймні для двох часових точок середнє значення HbA1c на базовому рівні складало 9,45%. На 13, 26 і 39 тижнях приблизно у 50-55% хворих HbA1c досягав рівня нижче 7%, а ще у 30% він складав менше 8%. Таку швидкість реакції і величину зміни при зниженні рівня HbA1c можна очікувати при комбінованій терапії, але її рідко можна спостерігати при монотерапії за допомогою антигіперглікемічних агентів. Фундаментальним питанням є те, при якому початковому антигіперглікемічному лікуванні буде досягнута глікемічна ціль HbA1c<7% у найбільшій кількості хворих. Ці дані роблять ще більш необхідними переоцінку сучасних поглядів на лікування діабету II типу і перехід до застосування комбінованої терапії на більш ранній стадії розвинення хвороби.

Збільшення ваги звичайно спостерігається при застосуванні будь-яких антигіперглікемічних агентів, за винятком одного метформіну (монотерапії). За поліпшеного глікемічного контролю дійсно очікується збільшення ваги хворого, оскільки калорії швидше зберігаються, ніж втрачаються за рахунок поганого метаболічного контролю. Оскільки у даній клінічній програмі глікемічний контроль поліпшується, мінімальне раніше збільшення ваги приблизно на 1-2кг спостерігається у випадках «фіксованої» комбінованої терапії; воно є порівняним зі збільшенням ваги на 2кг, що спостерігається при монотерапії із застосуванням глібуриду як терапевтичного засобу першого ряду. При двічі сліпій терапії після початкового мінімального збільшення вага залишається стабільною і з часом не збільшується.

В цілому не спостерігається клінічно або статистично значущої різниці між будь-якими групами, досліджуваними у тому, що стосується змін профілю ліпідів у плазмі. Оскільки найбільш важкі хворі були вилучені із плацебо-контрольованого випробування, менші зміни реакції (відгуку) на терапію могли не виявлятися. Популяція хворих при тера-

пії першого ряду мала недостатній глікемічний контроль, але дієта і фізичне навантаження дозволили довести середнє значення HbA1c до 8,2%. У хворих, які одержували комбінований препарат постійного складу, профіль ліпідів у плазмі не мав побічних ефектів (сумарний холестерин, LDL, HDL і тригліцериди) або значних відмін порівняно з плацебо або глібурид- і метформін-монотерапіями.

Краще розуміючи зв'язок між діабетичним контролем і швидкістю тривалого ускладнення, можна сказати, що метою медичної допомоги при діабеті сьогордні є досягнення і підтримання якомога близької до нормальної глікемії (рівня глюкози). Націлюючись на численні порушення за допомогою терапевтичних засобів зі синергічними або комплементарними механізмами дії, інтуїтивно прагнуть досягти терапевтичної глікемічної цілі. Більш глибоке розуміння природи діабету II типу дозволяє сказати, що сучасні погляди на лікування, які дозволяють «порушенню» виникнути раніше, ніж застосовується більш енергійне лікування, слід переглянути. Більш раннє застосування комбінованого препарату з низькою дозою, особливо при використанні нижчих доз, дає кращу переносність, а отже є, очевидно, важливим терапевтичним способом, якщо ціль є досяжною, а режим дотримується. Комбінований препарат, оцінюваний у даному дослідженні, дозволяє вживати нижчі дози і використовувати лікувальний засіб у вигляді однієї загальної форми.

Комбінований препарат метформін/глібурид постійного складу з низькою дозою з безпечним і ефективним для досягнення і підтримання глікемічного контролю у хворих на діабет II типу, у яких дієта і фізичне навантаження не забезпечують достатнього глікемічного контролю. Застосування комбінованої терапії на більш ранніх стадіях захворювання (на діабет), вочевидь, є клінічно успішною альтернативою класичному погляду на лікування і допускає недостатність (невдачу) поетапної терапії перед тим, як прийняти більш інтенсивну, але клінічно значущу стратегію лікування. Хоча у даному короткотривалому дослідженні це не розглядається, але стратегія досягнення якомога близьких до нормальних глікемічних цілей, очевидно, впливає на сповільнення процесу розвитку захворювання на діабет і затримує початок тривалих ускладнень діабету. У популяції хворих, резистентних до монотерапії, комбінований препарат метформіну і глібуриду постійного складу викликає клінічно значуще поліпшення глікемічного контролю за відсутності ознак пагубних метаболічних ефектів або таких, що стосуються безпеки. Не спостерігалось також клінічно значущої гіпоглікемії, негативного впливу на ліпіди у плазмі, а вага після обмеженого раннього збільшення з часом ставала постійною. Фактор синергізму комбінації метформіну із сульфонілсечовною добре встановлений, а «фіксована» комбінація метформіну і глібуриду ефективно поліпшує глікемічний контроль і являє собою розумний вибір в антигіперглікемічному «оснащенні». Припускається, що «фіксована» комбінація спрощує дозування, є більш вигідною, а отже лікування є гнучкішим.

Низька доза (250/1,25мг) комбінованого пре-

парату постійного складу може бути початковою дозою як засіб терапії першого ряду у первинних (що не одержували раніше лікування) хворих. Далі її слід коректувати («титрувати»), як зазначено, до досягнення HbA1c<7%.

Загальні висновки

Дані, що стосуються безпеки й ефективності в цій клінічній програмі і дозволяють оцінити комбінований препарат метформін/глібурид постійного складу («фіксований») як засіб терапії першого ряду для хворих на діабет II типу, підтверджують наступне.

Відсоток хворих, що припиняють лікування через гіпоглікемію, є нижчим у випадку «фіксованої» комбінації метформін/глібурид порівняно з метформіном, глібуридом і плацебо.

Гіпоглікемія і симптоми гіпоглікемії зустрічаються рідше при застосуванні як терапевтичного засобу першого ряду (Фіг.9) препарату метформін/глібурид у співвідношенні 250мг/1,25мг порівняно з його співвідношенням 500мг/2,5мг і порівняно з глібуридом.

Частота шлунково-кишкових порушень (побічних явищ), викликаних комбінованим препаратом постійного складу, є найнижчою у випадку застосування як терапевтичного засобу першого ряду метформін/глібуриду 250мг/1,25мг порівняно з метформін/глібуридом 500мг/2,5мг і метформіном (Фіг.10).

У хворих, які в дослідженні з відкритим міченням тривалий час одержували «фіксовану» комбінацію метформін/глібурид, не спостерігалось ніяких нових несподіваних побічних явищ або лабораторних аномалій.

Комбінований препарат метформін/глібурид постійного складу за будь-якого вмісту активної речовини має значно вищу ефективність, що підтверджується більш суттєвим зниженням величин усіх глікемічних параметрів (HbA1c, вмісту глюкози після їжі, вмісту глюкози натщесерце і вмісту фруктозаміну) порівняно з терапією плацебо, глібуридом і метформіном.

Синергічний ефект комбінованого препарату з низькою дозою, спрямований на численні метаболічні порушення, приводить до підсилення функції бета-клітин і підвищення чутливості до інсуліну, як про це свідчить вміст глюкози в плазмі після їжі і амплітуди (відхилення) вмісту інсуліну, а також до підсилення метаболічної функції і поліпшення глікемічного контролю.

Більша кількість хворих, що приймають комбінований препарат метформін/глібурид постійного складу, досягають глікемічної терапевтичної цілі HbA1c<7%.

Має місце ефективне глікемічне зниження до величин, що відповідають терапевтичним цілям, для будь-якої базової (початкової) величини HbA1c порівняно з терапією плацебо, глібуридом і метформіном. Показано, що при застосуванні як засобу початкової терапії глібурид і метформін дають плоску ділянку (плато) глікемічної реакції на початкових рівнях (базовому рівні) HbA1c>9%, тоді як у випадку терапії «фіксованою» комбінацією метформін/глібурид мають місце додаткові інкрементні зниження рівнів HbA1c для базових рівнів HbA1c>9%.

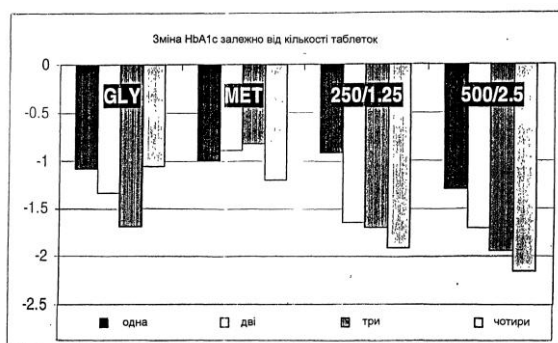
Має місце обмежене раннє збільшення ваги одночасно (паралельно) з поліпшенням глікемічного контролю, порівнянє з монотерапією глібуридом, проте вага з часом залишається постійною.

Терапія за допомогою комбінованого препарату постійного складу (фіксованої комбінації) не діє шкідливо на профіль ліпідів (сумарний холестерин, LDL, HDL і тригліцериди) і не має помітних відмін від плацебо або глібурид- і метформін-монотерапії.

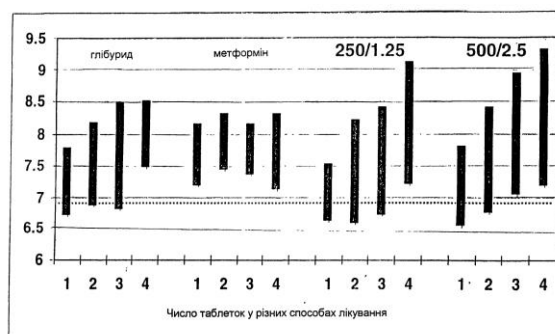
Підходяща ефективність і переносність комбі-

нованого препарату постійного складу метформін/глібурид (250мг/1,25мг) підтверджують можливість його застосування як початкової дози в терапії першого ряду.

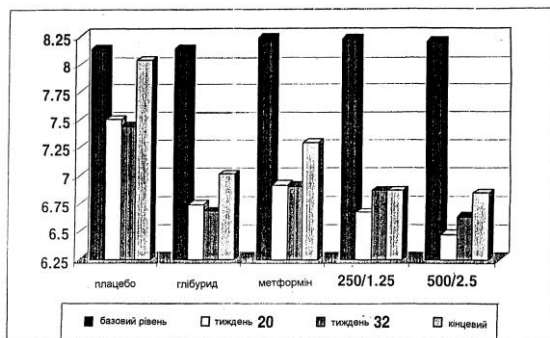
Вищезрозглянуті результати ясно показують, що лікування діабету за допомогою препарату метформін/глібурид з низькою дозою згідно з даним винаходом (250мг/1,25мг) є принаймні еквівалентним за ефективністю лікуванню за допомогою лікарської форми з більшою дозою (500мг/2,5мг), але дає слабкіші побічні ефекти.



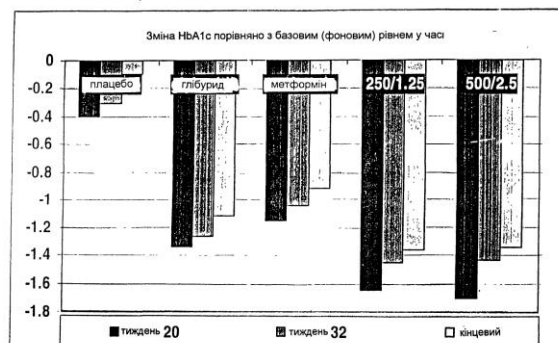
ФІГ. 1



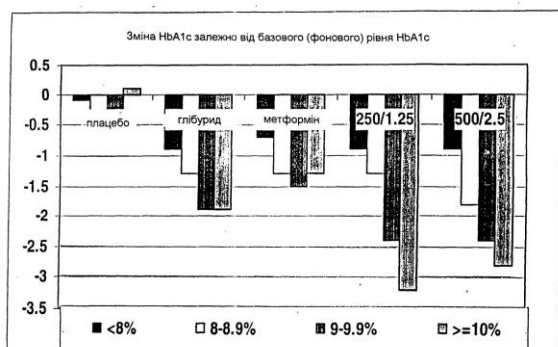
ФІГ. 2



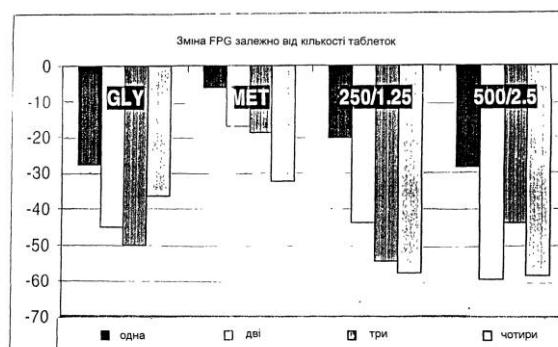
ФІГ. 3



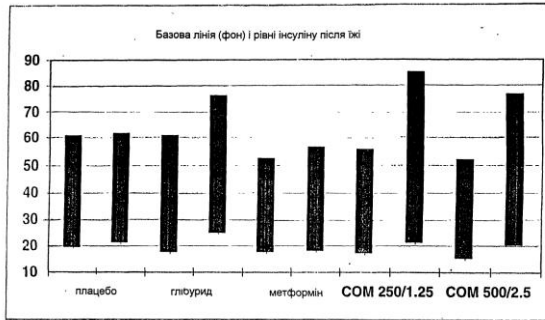
ФІГ. 4



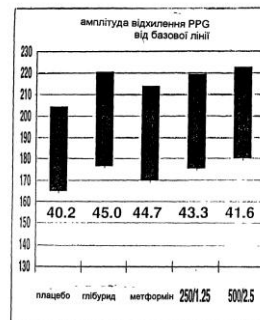
ФІГ. 5



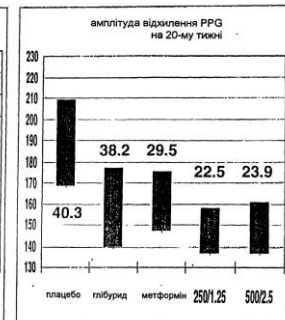
ФІГ. 6



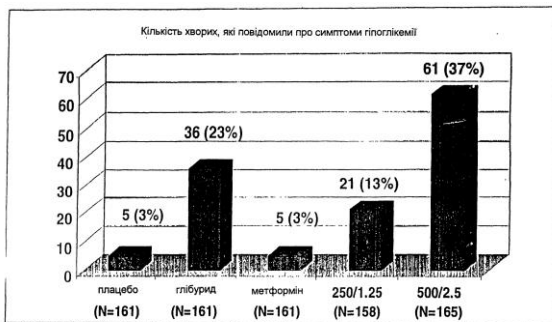
ФІГ. 7



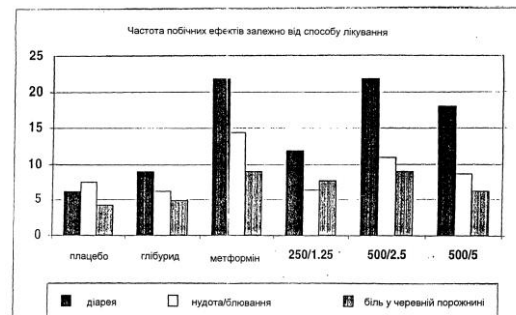
ФІГ. 8А



ФІГ. 8В



ФІГ. 9



ФІГ. 10