



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76706** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/155
A61K 31/64
A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТИДІАБЕТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ

1

(21) 2002054480
(22) 13.10.2000
(24) 15.09.2006
(86) PCT/US00/28467, 13.10.2000
(31) 09/432,465
(32) 03.11.1999
(33) US
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.
(72) Пайпер Бет Енн, US
(73) БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US
(56) US, A, 5 922 769, 13.07.1999
WO, A, 99/29314, 17.06.1999
US, A, 5 631 224, 20.05.1997
WO, A, 98/56378, 17.12.1998
WO, A, 98/57634, 23.12.1998
EP, A, 0 749 751, 27.12.1996
WO, A, 99/20275, 29.04.1999
WO, A, 99/43705, 02.09.1999
Hermann L.S. et al.: "Therapeutic Comparison of Metformin and Sulfonilurea, Alone and in Various Combination", Diabetes Care, 1994, 17:1100-1109
Hermann L.S. et al., DIABETIC MEDICINE, 1994, vol. 11, no. 10, pages 953-960
D'Argenzio R. et al., Minerva Endocrinologia, 1996, vol. 21, no. 3, pages 101-110
Aviles-Santa L. et al., Ann. Intern. Med., 1999, vol. 131, no. 3, pages 182-188
(57) 1. Фармацевтичний препарат для терапії першого ряду діабету у хворих, що не приймали раніше препаратів, який містить комбінацію метформіну і принаймні ще одного антидіабетичного агента, який являє собою один або більше агентів з ряду: глібурид, гліпірид, гліпізид, гліклазид, та містить метформін у такій кількості, щоб забезпечити добову дозу приблизно 160-750 мг однією або розділеною дозою по одній або декілька таблеток на день.
2. Фармацевтичний препарат за п.1, який **відрізняється** тим, що вводять в кількості добової дози іншого антидіабетичного агента, що знаходиться в інтервалі від початкової добової дози, що складає приблизно лише одну десяту початкової добової дози зазначеного іншого антидіабетичного агента, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці для терапії першого ряду при лікуванні діабету, аж до підтримувальної добової дози, що

2

складає близько двох третин підтримувальної добової дози зазначеного іншого антидіабетичного агента, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці для терапії першого ряду при лікуванні діабету.

3. Фармацевтичний препарат за п.1, який **відрізняється** тим, що зазначений інший антидіабетичний агент застосовують у добовій дозі, що призначається у загальноприйнятій медичній практиці для терапії першого ряду при лікуванні діабету.

4. Фармацевтичний препарат за п.1, який **відрізняється** тим, що призначений для зниження рівня глюкози в крові хворого, що страждає на гіперглікемію.

5. Фармацевтичний препарат за п.1, який **відрізняється** тим, що призначений для зменшення рівня інсуліну і/або зниження гемоглобіну A1c, і/або підвищення рівня інсуліну після їжі, і/або зниження амплітуди зміни вмісту (рухомості) глюкози у хворих на діабет.

6. Спосіб лікування першого ряду діабету II типу у хворого, що не приймав раніше препаратів, який полягає у введенні хворому, що не приймав раніше препаратів і потребує лікування, як терапію першого ряду терапевтично ефективної дози фармацевтичного препарату, що містить комбінацію метформіну у кількості, що забезпечує його добову дозу приблизно 160-750 мг однією або розділеною дозою по одній або декілька таблеток на день, і принаймні іншого антидіабетичного агента, який являє собою один або більше агентів з ряду: глібурид, гліпірид, гліпізид, гліклазид.

7. Спосіб зниження вмісту глюкози в крові хворого, що страждає на гіперглікемію, який полягає у введенні хворому, що потребує лікування, терапевтично ефективної дози фармацевтичного препарату, що містить комбінацію метформіну у кількості, що забезпечує його добову дозу приблизно 160-750 мг однією або розділеною дозою по одній або декілька таблеток на день, і принаймні іншого антидіабетичного агента, який являє собою один або більше агентів з ряду: глібурид, гліпірид, гліпізид, гліклазид.

8. Спосіб зниження стійкості до інсуліну і/або зниження гемоглобіну A1c, і/або підвищення рівня інсуліну після їжі, і/або зниження амплітуди зміни

(11) **76706** (13) **C2**
(19) **UA**

вмісту (рухомості) глюкози у хворих на діабет, який полягає у введенні хворому, що потребує лікування, фармацевтичного препарату, що містить комбінацію метформіну у кількості, що забезпечує його добову дозу приблизно 160-750мг однією або розділеною дозою по одній або декілька таблеток на день, і принаймні іншого антидіабетичного агента, який являє собою один або більше агентів з ряду: глібурид, гліпірид, гліпізид, гліклазид.

9. Спосіб за п.8, який **відрізняється** тим, що хво-

рий є таким, що не приймав раніше препаратів, а препарат призначають йому як терапію першого ряду.

10. Спосіб за п.9, який **відрізняється** тим, що метформін призначають у кількості приблизно 160-400мг 1-4 рази на день, при цьому максимальна добова доза метформіну складає приблизно 750мг, а мінімальна добова доза метформіну складає приблизно 225мг.

Даний винахід стосується фармацевтичного препарату з малою (зниженою) дозою лікарської речовини для лікування діабету II типу у хворих, що не піддавалися дії ліків, який містить метформін (краще, якщо застосовуваний у менших кількостях порівняно зі звичайно прийнятими у медичній практиці) та інший антидіабетичний агент, такий, наприклад, як сульфонілсечовина, глібурид, причому цей препарат за ефективністю лікування діабету II типу є практично еквівалентним відомим антидіабетичним препаратам, які містять метформін, але характеризується значно зниженою побічною дією. Крім того, винахід стосується способу лікування діабету за допомогою такого препарату.

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

Діагностика і лікування цукрового діабету II типу зазнає дуже швидких змін. Сьогодні широко визнається важливість глікемічного контролю (контролю вмісту глюкози в крові). Як мета лікування діабету при цьому ставиться досягнення і підтримання глікемії на рівні, якомога близькому до нормального для запобігання тривалим 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 додаються три нових класи агентів. Метформін, бігуанід, діє на додаткові механізми гіперглікемії, інгібуючи продукування глюкози в печінці і збільшуючи периферійне поглинання глюкози, знижуючи тим самим стійкість до інсуліну; тіазолідиніони, 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 сульфоніл-

сечовину 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-А1с. 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.) (далі - Barelli et al.), де описана комбінація глібенкламіду і метформіну у масовому співвідношенні 1:100, добова доза якої складає 15мг глібенкламіду 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 глібенкламіду 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 котрих глібурид має особливий розмір часток, як описано нижче.

Посилання, в котрих описані комбінації метформіну і глікозиду, 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, 201 A, 1997), 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 сульфонілсечовини з метформіном;

(8) Ferlito et al., *PROGR. MED. (Roma)* 31/6 (289-301) 1975, де описана зміна глікемічної 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 диметилдигуаніду у 40 випадках діабету.

У нижчеперелічених роботах (посиланнях) описані інші комбінації метформіну з антидіабетичним агентом.

(1) Патент США № 5631224, власник Efendic et al., описує комбінацію метформіну 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 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) В Європейській патентній заявці EP 0749751A2 (Takeda) описана комбінація тіазолідиндіонового енансера (підсилювача) чутливості до інсуліну (такого як піоглітазон) і метформіну.

Жодне з вищеперелічених посилань не припускає застосування діабетичних комбінацій, що міс-

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

Декілька комбінацій метформіну і глібуриду (глібенкламід) постійного складу випускається тепер за межами США. До їх числа входять (1) комбінації 400мг метформіну з 2,5мг глібенкламід (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 з 5мг глібенкламід (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 з 2,5мг глібенкламід (Glucomidе фірми Molteni в Італії; Bi-Euglucon M фірми Lakeside (Roche) в Мексиці) і Dublex фірми Szabo в Уругваї; і (4) комбінації 1г метформіну з 5мг глібенкламід (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 850мг 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 M) і сугуану М (Suguan M), вироблених в Італії, (400мг метформіну/2,5мг глібенкламід) 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 інструкціях до глібомету (Glibomet: 400мг метформіну/2,5мг глібенкламід) і глікоміду (Glycomide: 500мг/2,5мг глібенкламід), вироблених в Італії, зазначається, що ці комбінації лікарських речовин застосовуються в лікуванні діабету II типу, що не регулюється або не піддається

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

В інструкції до глібомету (Glibomet), Італія, зазначається добова доза від 2 таблеток, тобто 800мг метформіну і 5мг глібенкламід у 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 глібенкламід у.

Згідно з даним винаходом створено фармацевтичний препарат з малою (зниженою) дозою лікарської речовини, який містить комбінацію із метформіну і принаймні ще одного антидіабетичного агента, котрим у кращому варіанті здійснення є глібурид, причому ця комбінація забезпечує ефективність лікування діабету у хворих, що не приймали препаратів раніше (препарат першого ряду, первинне лікування), принаймні еквівалентну ефективності терапії із застосуванням комбінації метформіну та іншого антидіабетичного агента, застосовуваних у значно більших дозах, що приписуються у загальноприйнятій медичній практиці для первинного лікування діабету. Проте застосування фармацевтичного препарату зі зниженою дозою за даним винаходом дає значне зменшення побічних ефектів порівняно з комбінацією тих самих агентів, але у більш високих дозах, які зазвичай призначаються.

Слід зазначити, що препарат за даним винаходом зі зниженою дозою агента містить «знижену дозу» принаймні одного активного антидіабетичного компонента, ця доза є нижчою за дозу лікарської речовини, яка звичайно приписується у загальноприйнятій медичній практиці у вигляді препарату першого ряду для лікування діабету. Таким чином, вищезазначений фармацевтичний препарат зі зниженою (малою) дозою містить малу дозу метформіну, як визначено нижче у даному описі, або малу (низьку, мікро) дозу як метформіну, так і іншого антидіабетичного агента, як визначено нижче.

Згідно з даним винаходом ефективність терапії першого ряду при лікуванні діабету у хворих, що не отримували раніше лікування (не приймали лікарських засобів), досягається застосуванням фармацевтичного препарату зі зниженою дозою за даним винаходом, причому може застосовуватися така добова доза метформіну, яка приписується у загальноприйнятій медичній практиці для терапії першого ряду при лікуванні діабету і в кращому варіанті в інтервалі, що включає у себе початкову добову дозу, котра складає близько однієї п'ятої початкової добової дози метформіну, застосовуваної у звичайній медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету, і до добової підтримувальної дози, що складає близько двох третин добової підтримувальної дози метформіну, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету.

Фармацевтичний препарат з малою дозою за даним винаходом у кращому варіанті містить метформін у такій кількості, що добова доза метформіну знаходиться в інтервалі між початковою добою дозою, що складає приблизно 25-60%

початкової добової дози метформіну, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці для терапії першого ряду при лікуванні діабету, до добової підтримувальної дози, що складає приблизно 40-60% підтримувальної дози, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету.

Таким чином, фактично добова доза фармацевтичного препарату за даним винаходом у терапії першого ряду є такою, щоб хворий отримував менше, ніж приблизно 800мг метформіну за день, краще, якщо не більше, ніж приблизно 750мг метформіну за день, ще краще, якщо не більше, ніж приблизно 600мг метформіну за день, а мінімум (початкова доза) складає приблизно 160-225мг метформіну за день у вигляді разової дози або розділеної дози (багатократних доз) у вигляді 1-4 таблеток щоденно.

Добова доза іншого антидіабетичного агента (яким у кращому варіанті є сульфонілсечовина, краще, якщо глібурид) може дорівнювати добовій дозі, приписуваній у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету, і у кращому варіанті знаходиться в інтервалі, від початкової добової дози, що складає приблизно одну десяту початкової добової дози іншого антидіабетичного агента, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету, до добової підтримувальної дози, що складає дві третини добової дози іншого антидіабетичного агента, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду при лікуванні діабету.

інший антидіабетичний агент у кращому варіанті застосовують у формі добової дози в інтервалі між початковою добою дозою, що складає приблизно 20-60% початкової добової дози цього антидіабетичного агента, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці для терапії першого ряду при лікуванні діабету, до добової підтримувальної дози, що складає приблизно 40-60% цього антидіабетичного агента, застосовуваної у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету.

Вищезазначена добова доза іншого антидіабетичного агента (яким у кращому варіанті є глібурид) включає у себе такий антидіабетичний агент від початкової добової дози (наприклад, 0,1-1,5мг глібуриду) до максимальної підтримувальної добової дози, що призначається в загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету. Що стосується глібуриду, то його добова доза у кращому варіанті здійснення складає до двох третин добової дози, приписуваної у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету, тобто приблизно 4,5мг, краще, якщо приблизно до 3,75мг глібуриду за день, у вигляді разової або багатократних (розділених) доз чи одну-чотири таблетки щоденно.

Терміни «комбінований препарат (комбінація) зі зниженою (низькою, малою) дозою», «препарат зі зниженою (низькою, малою) дозою» або «фармацевтичний препарат зі зниженою (низькою, малою) дозою», використовувати у даному описі, у

кращому варіанті здійснення винаходу стосуються препарату, який містить метформін від початкової добової дози, що складає близько однієї п'ятої від початкової добової дози метформіну, приписуваної у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету, до приблизно двох третин добової підтримувальної дози метформіну, приписуваної у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету. Вищезазначена добова доза метформіну включає у себе початкові добові дози метформіну (наприклад, 160мг) і дози метформіну, що титруються до максимальної підтримувальної добової дози, яка складає менше, ніж приблизно 800мг метформіну за день, краще, якщо менше, ніж приблизно 750мг метформіну за день; та інший антидіабетичний агент, що застосовується в кількостях, зазначених у даному описі.

До цього часу комбіновані препарати (комбінації) із метформіну та іншої антидіабетичної лікарської речовини, наприклад, сульфонілсечовини, такої як глібурид, застосовувалися за кількома винятками як препарати для терапії другого ряду при лікуванні діабету II типу. У загальноприйнятій медичній практиці добові дози таких препаратів другого ряду, в яких використовуються комбінації метформіну і глібуриду постійного складу, являють собою 3-4 таблетки, які містять 400-500мг метформіну і 2-2,5мг глібуриду або приблизно 1200мг 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 комбіновані препарати можна застосовувати як засоби терапії першого ряду (для хворих, що не приймали раніше лікарських препаратів) при добовій дозі від 800-1000мг до 2г метформіну і 5мг глібенкламіду (глібуриду). Ця добова доза в даному описі зветься «дозою, що приписується (призначається) у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету» або дозою «відомих комбінованих препаратів», або «відомою добою дозою».

Вищезазначені дози можуть входити у склад виразу («терміну») «دوزи, приписувані у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету».

Як зазначалося вище стосовно бі-еуглюкону М (Bi-Euglucon 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, і ці дози поступово збільшують від 1/2 таблетки до 4 таблеток за день аж до досягнення ефективної дози. Початкова або стартова добова доза 1/2 таблетки або 200мг метформіну і 1,25мг глібенкламіду не розглядалася фірмами Boehringer і Hoechst і лікарями, що призначали ці лікарські речовини у формі «доз, як приписано у загальноприйнятій медичній практиці

(загальноприйнятих доз) 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 сенситизатором 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 сенситизатор 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 терапевтично ефективної малої (зниженої) дози фармацевтичного препарату за даним винаходом, який містить комбінацію метформіну і принаймні ще одного антидіабетичного агента (краще, якщо глібуриду) у дозах, зазначених у даному описі, причому ця комбінація забезпечує ефективність лікування діабету у хворих, що не одержували лікування раніше, яка є принаймні практично еквівалентною ефективності лікування діабету за допомогою комбінації метформіну і зазначеного іншого антидіабетичного агента, застосовуваних у дозах, приписуваних у загальноприйнятій медичній практиці як засіб терапії першого ряду для лікування діабету, але зі значно меншими побічними ефектами.

Крім того, згідно з даним винаходом розроблений спосіб зменшення вмісту глюкози у плазмі натщесерце, зниження резистентності до інсуліну, зменшення гемоглобіну A1c, зменшення вмісту інсуліну після їжі (прийому їжі) і/або зменшення амплітуди коливань (підвищення) рівня глюкози після їжі у хворого на діабет, який (спосіб) включає у себе стадію введення хворому фармацевтичного препарату з низькою дозою за даним винаходом, який містить комбінацію з метформіну та іншого антидіабетичного агента, котрим у кращому варіанті є глібурид. У кращому варіанті здійснення винаходу фармацевтичний препарат з малою дозою застосовується як терапевтичний засіб першого ряду для хворого, який раніше не приймав ліків (не проходив лікування).

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 (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 порівняно з базовим рівнем, зниженням вмісту глюкози в плазмі натщесерце (FPG), підвищенням рівня інсуліну після їжі і зниженням амплі-

туди зміни вмісту глюкози після їжі (PPG), є практично еквівалентною ефективності у вищезазначених хворих, що отримували фармацевтичний препарат з низькою дозою за даним винаходом, і у хворих, що отримували добові дози згідно з відомою практикою або відомі комбіновані препарати, частота випадків гіпоглікемії у первинних хворих, які одержували добові дози згідно з відомою практикою, є більш, ніж у три рази вищою порівняно з хворими, які отримували фармацевтичний препарат зі зниженою дозою за даним винаходом, а частота побічних ефектів з порушенням функції шлунково-кишкового тракту у первинних хворих (що не проходили раніше лікування, не вживали раніше препаратів), які лікувалися за допомогою добових доз згідно з відомою практикою, є більш, ніж на 20% вищою, ніж у хворих, що лікувалися за допомогою фармацевтичного препарату з низькою дозою за даним винаходом.

Кращі добові дози комбінації метформіну і глібуриду знаходяться в інтервалі приблизно 175-600мг метформіну, краще, якщо приблизно 200-500мг метформіну, ще краще, якщо 250-400мг метформіну і приблизно 0,5-4,5мг глібуриду, краще, якщо приблизно 0,625-3,75мг глібуриду і ще краще, якщо 1-1,5мг глібуриду.

Використовуваний у даному описі термін «діабет» стосується діабету II типу (або типу 2) або інсулін-залежного 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 №09/262526, поданій 4 березня 1992р]; гідробромід, п-хлорфеноксиацетат або ембонат та 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, як приписано у загальноприйнятій медичній практиці для лікування діабету.

Використовуваний у даному описі вираз «найменш 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 мен-

ше, 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, як приписано у загальноприйнятій медичній практиці для лікування діабету.

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 містить метформін, що застосовується у комбінації з іншим антидіабетичним агентом (який у даному описі зветься також «інший антигіперглікемічний агент»), котрий можна застосовувати перорально в тій самій лікарській формі або у вигляді роздільних пероральних лікарських форм чи вводити шляхом ін'єкції.

Інший антидіабетичний агент може являти собою один і більше агентів, вибраних серед сульфонілсечовини, інгібітора глюкозидази, тіазолідиндіону, сенсibiliзатора інсуліну, глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), інсуліну, α/γ подвійного агоніста PRAP, меглітиніду і/або інгібітора $\alpha P2$.

Вважається, що застосування метформіну в комбінації з іншим антидіабетичним агентом за даним винаходом дає вищі антигіперглікемічні результати, ніж ті, які б одержувалися при застосуванні кожного з цих медикаментів окремо, і вищий, ніж загальний адитивний антигіперглікемічний ефект, що дають ці лікарські речовини.

У кращому варіанті здійснення іншим антидіабетичним агентом є сульфонілсечовина, така як глібурид (відома також як глібенкламід), глімепірид [описаний у Патенті США №4379785], гліпірид, гліпізид, гліклазид або хлорпропамід і/або інші відомі сульфонілсечовини чи інші антигіперглікемічні агенти, котрі діють на АТР-залежний канал β -клітин, при цьому найкращим серед них є глібурид. Сульфонілсечовину можна застосовувати у вигляді загальної з метформіном пероральної лікарської форми або у вигляді окремої пероральної лікарської форми.

Метформін можна використовувати у масовому співвідношенні з сульфонілсечовиною у межах приблизно від 1000:1 до 10:1, краще, якщо у межах від приблизно 400:1 до 100:1, ще краще, якщо у межах приблизно від 250:1 до 150:1 і оптимально у межах приблизно 200:1.

Пероральним антидіабетичним агентом може бути також інгібітор глюкозидази, такий як акарбоза [описана в Патенті США №4904769], ваглібоза, міглітол [описаний у Патенті США №4639436], які можна вживати у вигляді окремої пероральної лікарської форми або у вигляді однієї, загальної з метформіном лікарської форми.

Метформін можна застосовувати у масовому співвідношенні з інгібітором глюкозидази у межах приблизно 0,01:1-100:1, краще, якщо у межах приблизно 0,5:1-50:1.

Іншим антидіабетичним агентом може бути також меглітинід, наприклад, репаглінід (Prodin®, NovoNordisk) або натаглінід (Starlex®, Novartis), які

можна вживати у вигляді окремої пероральної лікарської форми або у вигляді однієї, загальної з метформіном лікарської форми.

Метформін можна застосовувати у масовому співвідношенні з меглітинідом у межах приблизно 0,01:1-500:1, краще, якщо у межах приблизно 0,5:1-300:1.

Метформін можна застосовувати в комбінації з тiazолідиндіоновим пероральним антидіабетичним агентом або іншими сенсibiliзаторами інсуліну (які підвищують чутливість до інсуліну у хворих на NIDDM), такими як троглітазон [Rezulin[®] фірми Warner-Labert, описаний у Патенті США №4572912], розиглітазон (SKB-Avandia[®]), піоглітазон (Actos[®] фірми Takeda-Lilly), MCC-555 фірми Mitsubishi [заявлений у Патенті США №5594016], GL-262570 фірми Glaxo-Wellcome, енглітазон (CP-68722, Pfizer) або дарглітазон (CP-86325, Pfizer), які можна приймати у вигляді пероральної лікарської форми або у вигляді однієї, загальної з метформіном лікарської форми.

Метформін можна застосовувати у масовому співвідношенні з тiazолідиндіоном в інтервалі приблизно 0,01:1-100:1, краще, якщо в інтервалі приблизно 0,5:1-5:1.

Тiazолідиндіон у кількостях менше, ніж приблизно 150мг перорального антидіабетичного агента можна увести в одну таблетку з метформіном.

Іншим антидіабетичним агентом може бути інгібітор α P2, такий як [описано у попередніх заявках на Патент США №60/100677, поданий 17 вересня 1998 року, і №60/127745, поданий 5 квітня 1999 року], які включені у даний опис як посилання. Застосовувані дози наведені у вищезазначених заявках.

Метформін можна застосовувати у масовому співвідношенні з інгібітором α P2 в інтервалі приблизно 0,01:1-100:1, краще, якщо в інтервалі приблизно 0,5:1-2:1. Інгібітор α P2 і метформін можуть мати вигляд як однієї загальної, так і окремих лікарських форм.

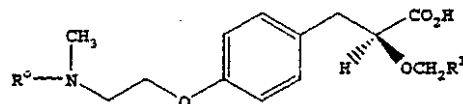
Метформін також застосовувати у комбінації з непероральним антигіперглікемічним агентом, таким як інсулін або глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1), такий як GLP-1 (1-36) амід, GLP-1 (7-36) амід, GLP-1 (7-37) [як описано у Патенті США №5614492], власник Nabepeg, зміст якого включений у даний опис у формі посилання), який можна увести шляхом ін'єкцій, у трансдермальний або трансбукальний способи.

У тому випадку, коли присутня сульфонілсечовина, наприклад, глібурид, глімепірид, гліпірид, гліпізид, хлорпропамід або гліклазид, тiazолідиндіон, такий як троглітазон, розиглітазон або піоглітазон, інгібітор глюкозидази акарбоза або міглітол, меглітинід, такий як репаглінід або натаглінід, чи інсулін, їх можна застосовувати у препаратах у кількостях і дозах згідно з Довідником лікаря.

Якщо присутні пептиди GLP-1, їх можна застосовувати у формі пероральних захисних препаратів, можна увести назальним або парентеральним шляхом, [як описано в Патентах США №5346701 (TheraTech), 5614492 і 5631224], включених у даний опис як посилання.

Іншим антидіабетичним агентом, застосовува-

ним у комбінації з метформіном, може бути також α/γ подвійний агоніст PRAP, такий як похідна N-бензилдіоксотiazолідилбензаміду, розкрита [у Міжнародній заявці WO 96/38428], такий як 5-(2,4-діоксотiazолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-[4-(трифторметил)бензил]-бензамід (KRP-297), розкритий [у Міжнародній заявці WO 98/05531, Ligand Pharmaceutical, Inc.], у котрій описана 2-(4-[2,4-дифторфеніл]-1-гептилурид)етил]фенокси)-2-метил-масляна кислота, і [в Міжнародних заявках WO 97/25042 і WO 96/04260 (SKB)], де заявлені бензоксазолі і піридинові похідні, будова яких виражається формулою:



або їхня фармацевтично прийнятна сіль і/або їхній фармацевтично прийнятний сольват, де R^0 означає 2-бензоксазоліл або 2-піридил, а R^1 означає CH_2OCH_3 або CF_3 , наприклад, (S)-3-[4-[2-N-(бензоксазоліл)-N-метиламіно]етокси]феніл]-2-(метокаетокси)пропанова кислота або (S)-3-[4-[2-N-(бензоксазоліл)-N-метиламіно]етокси]феніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)пропанова кислота; або їхні фармацевтично прийнятні солі і/або їхні фармацевтично прийнятні сольвати. Застосовувані дози наведені у вищезазначених посиланнях.

Метформін застосовують у масовому співвідношенні з α/γ подвійним агоністом PRAP у межах приблизно 0,01:1-100:1, краще, якщо у межах приблизно 0,5:1-5:1.

Якщо метформін застосовують у комбінації з α/γ подвійним агоністом PRAP, то комбінований препарат може вживатися у вигляді пероральної лікарської форми, такої як таблетка або капсула, що є очевидним для фахівців у даній галузі.

Застосовувати бажано комбіновані препарати, які містять низьку дозу метформіну і глібуриду і, у разі необхідності, сенсibiliзатора інсуліну, такого як глітазон, наприклад, розиглітазон, піоглітазон або троглітазон.

При здійсненні даного винаходу застосовують фармацевтичний препарат або композицію з низькою дозою, які містять метформін і принаймні ще один («інший») антидіабетичний агент разом з фармацевтичним носієм або розріджувачем. Фармацевтичний препарат з низькою дозою можна приготувати, використовуючи звичайні тверді або рідкі носії чи розріджувачі і фармацевтичні добавки, що відповідають способу застосування. Фармацевтичний препарат з низькою дозою за даним винаходом можна вводити ссавцям, у тому числі людині, мавпам, собакам, тощо, перорально, наприклад, у формі таблеток, капсул, гранул або порошків, або ж його можна увести парентерально у формі препарату для ін'єкцій. 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 із метформіну або його солі та іншого антидіабетичного агента можна готувати у вигляді окремих препаратів, або, якщо можливо, у вигляді єдиного комбінованого препарату у звичайні способи.

Різнноманітні препарати за даним винаходом у разі необхідності можуть включати у себе один і більше наповнювачів або ексципієнтів, 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, у кількостях приблизно 0-90% (мас), краще, якщо приблизно 1-80% (мас).

Окрім наповнювачів або замість них у склад препарату можуть входити одне і більше зв'язуючих у кількості приблизно 0-35%, краще - у кількості 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 до 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), таке як пальмовий віск (віск карнауби), парафін, спермацет, поліетилен або мікрокристалічний віск.

Якщо композиція повинна мати форму таблеток, то вона містить одне або більше мастил для таблетування, таких як стеарат магнію, стеаринова кислота, пальмітинова кислота, стеарат кальцію, тальк, віск карнауби, тощо у кількості приблизно 0,2-8%, краще приблизно 0,5-2% від маси композиції. У разі необхідності в композиції можуть бути наявними інші інгредієнти, наприклад, консерванти, стабілізатори, антиадгезиви або поліпшувачі текучості двоокису кремнію, або ж 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 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, такий як гідроксипропілметилцелюлоза і/або гідрофобний полімер, такий як нейтральний полімер ефірів метакрилової кислоти, етилцелюлоза, ацетат целюлози, співполімери полівінілового спирту і малеїнового ангідриду, полімери β-пінену, гліциринові ефіри деревних смол, тощо, і один або більше пластифікаторів, таких як триетиленцитрат, діетилфталат, пропіленгліколь, гліцерин, бутилфталат, касторова олія і т.і. 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.

Якщо фармацевтичний препарат з малою дозою за даним винаходом містить комбінацію метформіну і глібуриду, то його вживають таким чином, щоб забезпечити приблизно 55-500мг метформіну 1-4 рази на день при мінімумі приблизно 160мг метформіну на день і максимумі менше, ніж приблизно 800мг, краще, якщо приблизно до 750мг метформіну на день. Глібурид краще приймати в кількості приблизно 0,5-3,75мг 1-4 рази на день при максимумі близько 4,5мг на день.

У кращому варіанті здійснення фармацевтичний препарат з низькою (зниженою) дозою містить метформін і глібурид і застосовується як засіб початкової терапії, яка разом з дієтою і фізичним навантаженням поліпшує глікемічний контроль у хворих на цукровий діабет II типу.

ADA пропонує як мету (завдання) лікування $HbA_{1c} < 7\%$ (ADA, Diabetes Care 21 [Suppl. 1]: S23-S31, 1998), щоб знизити ризик ускладнень цукрового діабету II типу, включаючи коронарні 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 HbA_{1c} (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 FPG, вмісту глюкози в плазмі після їжі і HbA_{1c} до нормального або якомога близького до нормального рівня. Хворих перевіряють («титрують») до досягнення ADA-мети - $HbA_{1c} < 7\%$, 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) $HbA_{1c} > 9\%$ 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 адек-

ватного глікемічного контролю. Для хворих, що потребують додаткового глікемічного контролю, доза 250мг/1,25мг може бути замінена дозою 500мг/2,5мг. Проте, як зазначено вище, краща максимальна добова доза для метформіну складає 600-750мг, а краща максимальна добова доза для глібуриду складає 3,75мг.

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.

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

Характер продукту	Кількість інгредієнту, мг на таблетку
Інгредієнт	250/1,25
Метформінгідрохлорид	250,0
Глібурид	1,25
Натрієвкроскармелоза	3,0-15,0
Мікрокристалічна целюлоза	15,0-60,0
Полівінілпіролідон	3,0-18,0
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 склади препарату метформін-глібурид з малою дозою.

Характер продукту	Кількість інгредієнту, мг на таблетку
Інгредієнт	250/1,25
Метформінгідрохлорид	250,0
Глібурид	1,25
Натрієвкроскармелоза	7,0
Мікрокристалічна целюлоза	28,25
Полівінілпіролідон	10,0
Стеарат магнію	0,6-6,0
Плівкове покриття*	4,5-12,0

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

Фармацевтичний препарат з низькою дозою за даним винаходом у вигляді твердої форми для внутрішнього вживання, наприклад, у формі таблетки у кращому варіанті здійснення 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 про-

сіюванням або роздрібненням у повітроструминному млині.

У другому варіанті здійснення винаходу тверда пероральна лікарська форма з низькою дозою містить комбінацію метформіну і глібуриду, в котрій 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 ніж 23мкм.

Найкращою є комбінація метформіну і глібуриду, в котрій розподіл часток глібуриду за розміром є таким, що приблизно 25% просіюваного матеріалу має розмір не більше 6мкм, приблизно 50% просіюваного матеріалу має розмір 7-10мкм і приблизно 75% просіюваного матеріалу не перевищує 23мкм.

Фармацевтичний препарат з низькою дозою за даним винаходом у формі таблеток можна одержувати у спосіб, 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) 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.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 кількості 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 і 2

Таблетки, які містили комбінації метформін/глібурид, готували так, як описано нижче.

Склад таблеток метформінгідрохлорид-глібурид 250мг/1,25мг і 500мг/2,5мг

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

* Застосовують плівкове покриття на основі НРМС.

Таблетки метформінгідрохлорид-глібуриду у співвідношеннях компонентів 250мг/1,25мг і 500мг/2,5мг 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 (НРМС). 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.

Натрієвкроскармелозу 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 просувувалася 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 НРМС 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, порівняно з Мікроназою. Розподіл часток за розміром у даній партії глібуриду описувався трьома сумарними (кумулятивними) критеріями розміру: 25% нижньої (підгрозотної) 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 у 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

^А Розмір часток визначали за методом розсіювання лазерного випромінювання, посилання 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) і 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 клінічними 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 3

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) Місця 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 добром. 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 тижнів 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 ОБГРУНТУВАННЯ

Метформін і сульфонілсечовини, такі як глібурид, є відомими й ефективними комбінованими засобами лікування цукрового діабету другого типу. Обидві ці лікарські речовини виказують 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 глікемічний контроль можна досягти за нижчих доз, ніж ті, що використовуються у монотерапії, при порівняннях 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 20 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 застосування одного лише метформіну.

2. Оцінити за 20 тижнів і за 32 тижні співвідношення хворих зі сприйманістю 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 проведено багатоцентрове, 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 добором. 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 достатньої калорійної, підтримуючої вагу, розумної дієти при діабеті, що узгоджується з нормами ADA, або збалансованої дієти, котра містить приблизно 55% вуглеводнів, 20% білків і 25% жирів. Переносність прийому численних капсул і таблеток оцінювали за допомогою плацебо. Хворих забезпечували побутовими вимірювачами 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

3 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 прийому 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 стадію 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 C, 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 C. Хворих перевіряли, щоб припинити прийом довільно призначеного для них у ході досліджень препарату внаслідок його недостатності з боку глікемічного контролю, починаючи з візиту C1 і закінчуючи візитом C85. Відсутність достатньої ефективності перевіряли у хворих під час візиту C113 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 відвідування C1 (тиждень 0, період C).

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 виведення їх із програми, що задовольняли глікемічним критеріям періоду A, відбирали для участі у періоді A.

Період A

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 включа-

ли у себе чотири флакони з плацебо, що відповідали препарату для досліджень.

Тиждень 0 (Візит A1) - Хворих інструктували як приймати 1 капсулу чи таблетку з кожного флакону під час першого сніданку.

Тиждень 1 (Візит A8) - 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 B

По завершенні сліпої вступної стадії (період A) починалося лікування «кваліфікованих» хворих відповідно до рандомізованої двічі сліпої стадії (період B). Під час візиту A15/B1 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 C

По завершенні 4-тижневої стадії з однократною постійною добою дозою (період B) хворі продовжували ту саму рандомізовану (довільно призначену) терапію у ході 28-тижневої стадії лікування: титрування/постійна доза (період C). Дію лікарської терапії перевіряли (титрували) під час візитів C1, C15 і C29. 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 C хворі продовжували приймати постійну дозу випробуваного медикаменту решту часу періоду C.

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 хімічний контроль, що досягається, є принаймні практично еквівалентним глікемічному контролю при прийомі препарату з високою дозою метформін/глібуриду (500/2,5), про що свідчить таке:

(1) реакція на терапію (терапевтичний відгук) вмісту гемоглобіну A1c, 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/1,25мг 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 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 альтернативної 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

зустрічалось 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 (Fig.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 найчастіше 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 діагнованим 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 короткоточасних 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 А1с (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%) або по двічі сліпій терапії нижче терапевтичної цілі 7% (Fig.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 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 696мг/3,48мг.

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 метформіном (Fig.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 А1с 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, 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.8А і 8В. 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). Спостерігалася статистично значуща підвищення реакції інсуліну при наявності глюкозного навантаження в обох групах, що одержували комбінований препарат постійного складу (24-28,8мкОд/мл), порівняно з плацебо. Спостерігалася більш суттєве підсилення реакції інсуліну при наявності глюкозного навантаження у групі, що одержувала низьку дозу комбінованого препарату постійного складу (14,6мкОд/мл), порівняно з глібурид-монотерапією і більш суттєве підсилення реакції інсуліну при наявності глюкозного навантаження в обох групах, що одержували комбінований препарат постійного складу (21-25,8мкОд/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. Спостерігалася 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 $HbA1c \leq 7\%$ порівняно з 60% у випадку монотерапії сульфонілсечовиною, 50% при метформін-монотерапії і 20% при прийомі плацебо за 20 тижнів двічі щодня 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 імовірністю дозволяє пацієнту досягти терапевтичної цілі незалежно від того, наскільки високим є фоновий рівень 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. 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 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%.

У всіх 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 скоріше зберігаються, ніж втрачаються за рахунок поганого метаболічного контролю. Оскільки у даній клінічній програмі глікемічний контроль поліпшується, мінімальне раніше збільшення ваги приблизно на 1-2 кг спостерігається у випадках «фіксованої» комбінованої терапії; воно є порівняним зі збільшенням ваги на 2 кг, 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 терапії 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 сьогодні 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 комбіно-

ваного 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 є 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) постадійної терапії перед тим, як прийняти більш інтенсивну, але клінічно значущу стратегію лікування. Хоча у даному короткочасному 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 ліпідів 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 більш гнучким.

Низька доза (250/1,25 мг) комбінованого препарату 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 таке.

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 250 мг/1,25 мг порівняно з його співвідношенням 500 мг/2,5 мг 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 дослідженнях з відкритим міченням тривалий час одержували «фіксовану» комбінацію метформін/глібурид, не спостерігалось ніяких нових несподіваних побічних явищ і 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

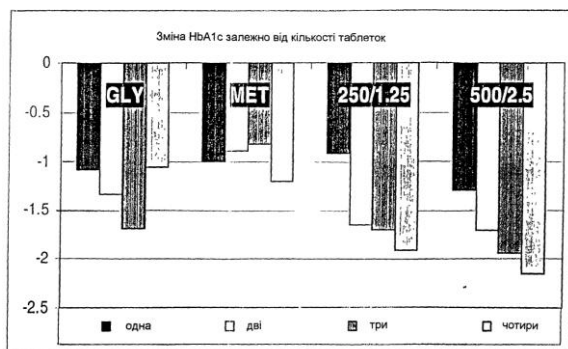
величин, що відповідають терапевтичним цілям, для будь-якої базової (початкової) величини HbA1c порівняно з терапією плацебо, глібуридом і метформіном. Показано, що при застосуванні як засобу початкової терапії глібурид і метформін дають плоску ділянку (плато) глікемічної реакції на початкових рівнях (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, порівняне з монотерапією глібуридом, проте вага з часом залишається постійною.

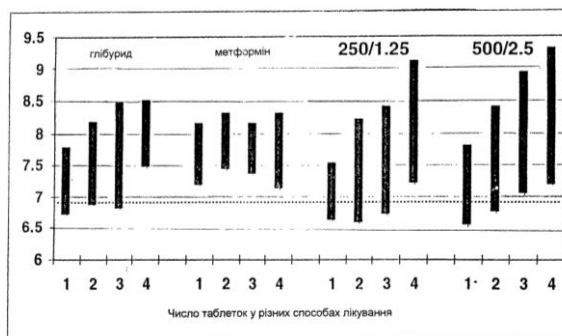
Терапія за допомогою комбінованого препарату постійного складу (фіксованої комбінації) не діє шкідливо на профіль ліпідів (сумарний холестерин, LDL, HDL і тригліцериди) і не має помітних відмін від плацебо або глібурид- і метформін-монотерапії.

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

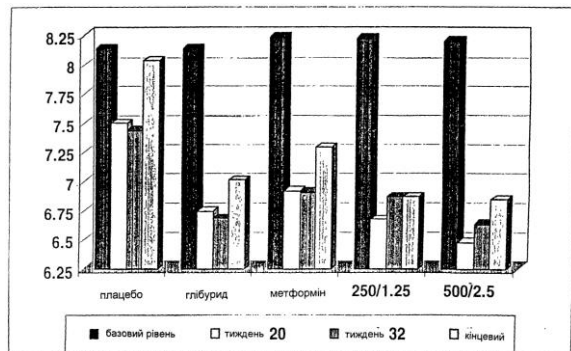
Вищеразглянуті результати ясно показують, що лікування діабету за допомогою препарату метформін/глібурид з низькою дозою згідно з даним винаходом (250мг/1,25мг) є принаймні еквівалентним за ефективністю лікуванню за допомогою лікарської форми з більшою дозою (500мг/2,5мг), але дає слабкіші побічні ефекти.



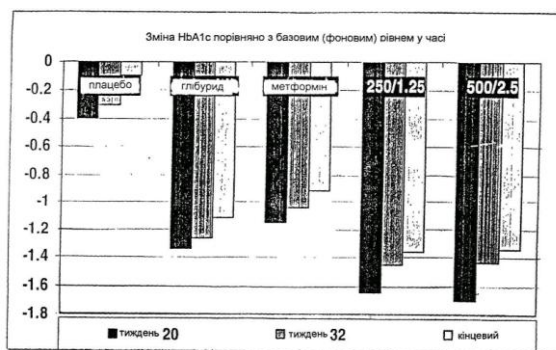
Фіг. 1



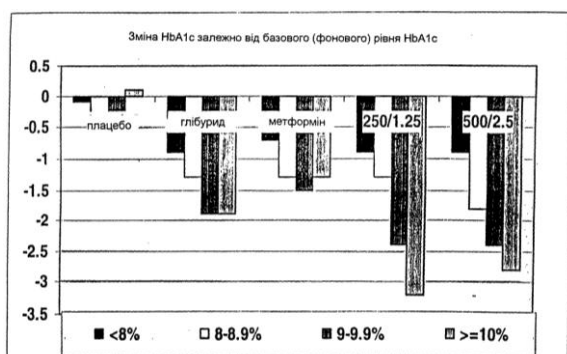
Фіг. 2



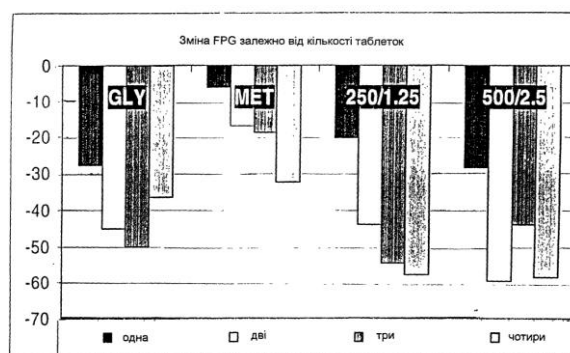
Фіг. 3



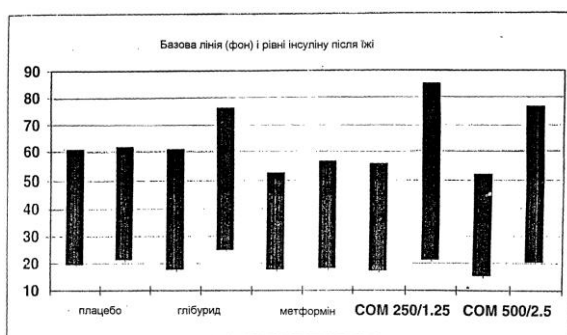
Фіг. 4



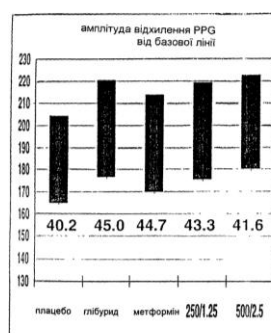
ФІГ. 5



ФІГ. 6



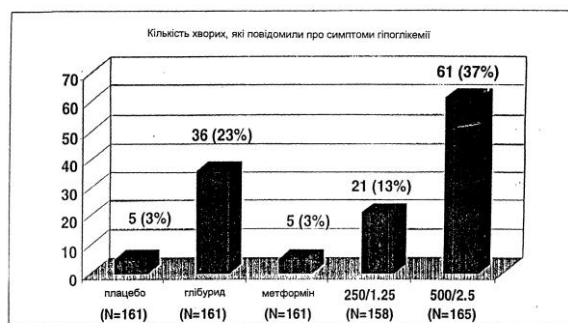
ФІГ. 7



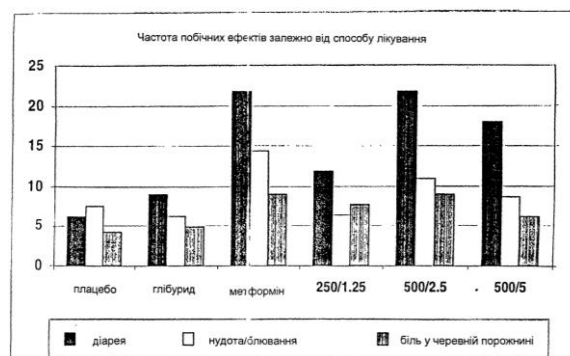
ФІГ. 8A



ФІГ. 8B



ФІГ. 9



ФІГ. 10