

Даний винахід відноситься до способу лікування, зокрема, до способу лікування деяких видів гіперглікемії. Публікація Європейської патентної заявки 0306228 відноситься до деяких тіазолідиндіонових похідних, які, як описано, мають гіпоглікемічну і поліпідемічну активність. Один конкретний тіазолідиндіон, розкритий в ЕР 0306228, представляє собою 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно) етокси] бензил] тіазолідин-2,4-діон (що далі згадується як "сполука (I)"). WO 94/05659 розкриває деякі солі сполуки (I), включаючи малеат.

Сполука (I) є прикладом класу антигіперглікемічних агентів, відомих як "інсулінові сенсibilізатори". Сполука (I), зокрема, представляє собою тіазолідиндіонівий інсуліновий сенсibilізатор.

Публікації Європейських патентних заявок: 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740, Міжнародні патентні заявки, номери публікацій 92/18501, 93/02079, 93/2244 5 і патенти Сполучених Штатів №№5104888 і 5478852 також розкривають деякі тіазолідиндіоніві інсулінові сенсibilізатори.

Інші серії сполук, загальноновизнаних як такі, що мають активність інсулінових сенсibilізаторів, є сполуками, типові приклади яких розкриті в Міжнародних патентних заявках, номери публікацій WO 93/21166 і WO 94/01420. Ці сполуки згадуються в цьому документі як "ациклічні інсулінові сенсibilізатори". Іншими прикладами ациклічних інсулінових сенсibilізаторів є сполуки, які описані в патенті Сполучених Штатів, номер 5232945 і Міжнародних патентних заявках, номери публікацій WO 92/03425 і WO 91/19702.

Прикладами інших інсулінових сенсibilізаторів є сполуки, описані в Європейській патентній заявці, номер публікації 0533933, в Японській патентній заявці, номер публікації 05271204 і в патенті Сполучених Штатів номер 5264451.

В доповіді експертного комітету по діагностиці і класифікації цукрового діабету (Diabetes Care, том 20(7), 1997, 1183-1197) говориться, що діабет 2 типу характеризується рівнями глюкози в плазмі натщесерце; 126мг/дл ("натщесерце" визначається там, як відсутність калорійного прийому, щонайменше, протягом 8 годин). У цій доповіді описано також, яким чином звичайно розвивається діабет протягом періоду декількох років, який характеризується підйомом рівнів сировоткової глікемії натщесерце від рівнів, що звичайно розглядаються як нормальні - рівнів глюкози в плазмі біля 110мг/дл - і далі до встановлених гіперглікемічних рівнів, що характеризують очевидний діабет 2 типу. У цій доповіді розглядаються так само метаболічні стадії, які є проміжними між нормальним гомеостазом глюкози і діабетом, і які включають порушення толерантності до глюкози і порушення рівнів глюкози натщесерце.

З ЕР 030622 8 відомо, що сполука (I) корисна для профілактики гіперглікемії і, отже, для лікування порушень толерантності до глюкози. Міжнародна патентна заявка, номер публікації WO 95/07694 також описує, що тіазолідиндіони можуть застосовуватися для лікування порушень толерантності до глюкози для запобігання або затримки початку цукрового діабету 2 типу. Однак, ЕР 0306228 і WO 95/07694 не згадують про лікування якого-небудь певного ряду глікемічних станів.

Зараз несподівано було знайдено, що сполука (I) особливо сприятливо діє на глікемічне регулювання в межах гіперглікемічних станів від >126мг/дл до 140мг/дл, затримуючи або попереджаючи, тим самим, подальше підвищення гіперглікемії.

Відповідно, даний винахід представляє спосіб лікування гіперглікемії, особливо, гіперглікемії натщесерце, при якій рівні глюкози в плазмі знаходяться в межах від >126мг/дл до 140мг/дл; вказаний спосіб включає введення ефективної нетоксичної і фармацевтично прийнятної кількості інсулінового сенсibilізатора ссавцеві, який має в цьому потребу.

Ще в одному аспекті даний винахід представляє спосіб поліпшення глікемічного регулювання при станах, які характеризуються гіперглікемією, особливо, гіперглікемією натщесерце; при якому вказане поліпшення забезпечується при рівнях глюкози в плазмі в межах від >126мг/дл до 140мг/дл, затримуючи або попереджаючи, тим самим, подальше підвищення гіперглікемії; вказаний спосіб включає введення ефективної нетоксичної і фармацевтично прийнятної кількості інсулінового сенсibilізатора ссавцеві, який в цьому має потребу.

Ще в одному аспекті даний винахід розкриває спосіб профілактики гіперглікемії, особливо, гіперглікемії натщесерце, при якій рівні глюкози в плазмі знаходяться в межах >140мг/дл; вказаний спосіб включає введення ефективної нетоксичної і фармацевтично прийнятної кількості інсулінового сенсibilізатора ссавцеві, який має в цьому потребу.

Одна конкретна група станів, які визначаються в цьому документі, крім того, що вона характеризується гіперглікемією натщесерце з рівнями глюкози в плазмі в межах від >126мг/дл до 140мг/дл, характеризується також гіперглікеміями, при яких рівні глюкози в плазмі після перорального тесту на толерантність до глюкози становлять <140мг/дл.

Ще однією групою станів, які визначаються в даному документі, є такі стани, які крім того, що вони характеризуються гіперглікемією натщесерце з рівнями глюкози в плазмі в межах від >126мг/дл до 140мг/дл, характеризуються також гіперглікемією, при якій рівні глюкози в плазмі після перорального тесту на толерантність до глюкози знаходяться в межах від 140мг/дл до <200мг/дл.

Відповідним чином, гіперглікемією є гіперглікемія, яка пов'язана з синдромом цукрового діабету 2 типу.

Прийнятим інсуліновим сенсibilізатором є тіазолідиндіоновий інсуліновий сенсibilізатор.

Прийнятим тіазолідиндіоновим інсуліновим сенсibilізатором є сполука (I).

Інші прийнятні тіазолідиндіонові інсулінові сенсibilізатори включають (+) -5-[4-[(3,4-дигідро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-1-бензопіран-2-іл)метокси]феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон (або троглітазон), 5-[4-[(1-метилциклогексил)-метокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (або циглітазон), 5-[4-[2-(5-етилпіридин-2-іл) етокси] бензил] тіазолідин-2,4-діон (або пюглітазон) або 5-[(2-бензил-2,3-дигідробензопіран)-5-ілметил]-тіазолідин-2,4-діон (або енглітазон).

В одному конкретному аспекті спосіб включає введення від 2 до 12мг сполуки (I), особливо, при введенні в день.

Зокрема, спосіб включає введення від 2 до 4, від 4 до 8 або від 8 до 12мг сполуки (I) в день.

Конкретно, спосіб включає введення від 2 до 4мг сполуки (I), особливо, при введенні в день.

Конкретно, спосіб включає введення від 4 до 8мг, таких як дози більше за 4, наприклад, від 4,1 до 8мг, сполуки (I), особливо, при введенні в день.

Конкретно, спосіб включає введення від 8 до 12мг сполуки (I), особливо, при введенні в день.

Переважно, спосіб включає введення 2мг сполуки (I), особливо, при введенні в день.

Переважно, спосіб включає введення 4мг сполуки (I), особливо, при введенні в день.

Переважно, спосіб включає введення 8мг сполуки (I), особливо, при введенні в день.

Потрібно розуміти, що інсуліновий сенсibilізатор, такий як сполука (I), вводиться в фармацевтично прийнятній формі, включаючи фармацевтично прийнятні похідні, такі як її фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і сольвати, в такій формі, яка є зручною.

Відповідні фармацевтично прийнятні сольові форми інсулінових сенсibilізаторів, таких як сполука (I), включають форми, що описані у вищезазначених патентах і патентних заявках, таких як EP 0306228 і WO 94/05659, для сполуки (I).

Переважною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки (I) є малеат.

Відповідні фармацевтично прийнятні сольватовані форми інсулінових сенсibilізаторів, таких як сполука (I), включають форми, описані у вищезазначених патентах і патентних заявках, таких як EP 0306228 і WO 94/05659, для сполуки (I), зокрема, гідрати.

Тіазолідиндіонові інсулінові сенсibilізатори, такі як сполука (I), можуть існувати в одній з декількох таутомерних формах, всі з яких охоплюються даним винаходом, або у вигляді окремих таутомерних форм або їх сумішей. Деякі інсулінові сенсibilізатори, такі як сполука (I), містять один або більше хіральних атомів вуглецю і, таким чином, можуть існувати в двох або більше стереоізомерних формах; всі такі форми охоплюються даним винаходом незалежно від того, є вони окремими ізомерами або сумішами ізомерів, включаючи рацемати.

Термін, "фармацевтично прийнятний", що використовується в цьому документі, охоплює застосування як для людини, так і для ветеринарних цілей; наприклад, термін "фармацевтично прийнятний" включає сполуку, прийнятну і для ветеринарних цілей.

Пероральний тест на толерантність до глюкози, що використовується в цьому документі, представляє собою тест, описаний в Diabetes Care, тому 20 (7), 1997, 1183-1197.

Термін, "підвищена нормальна" гіперглікемія, що використовується в цьому документі, повинен тлумачитися в загальноприйнятому значенні, з посиланням на доповідь експертного комітету по діагностиці і класифікації цукрового діабету, але звичайно тлумачиться як глікемії, при яких рівні глюкози в плазмі становлять >110мг/дл.

Відповідним чином, рівнями глюкози в плазмі і рівні глюкози в плазмі натщесерце.

В способі по даному винаходу активні лікарські засоби, переважно, вводять в формі фармацевтичної композиції. Як вказано вище, такі композиції можуть включати як декілька лікарських засобів, так і тільки один з лікарських засобів.

Такі композиції можуть приготуватися шляхом змішування інсулінового сенсibilізатора, такого як сполука (I), і особливо, від 2 до 12мг останньої, і фармацевтично прийнятного для неї носія.

Зазвичай композиції пристосовують для перорального введення. Однак вони можуть бути адаптовані для інших способів введення, наприклад, парентерального введення, сублінгвального або трансдермального введення.

Композиції можуть бути представлені в формі таблеток, капсул, порошків, гранул, пастилок, супозиторіїв, реконститууючих порошків або рідких препаратів, таких як пероральні або стерильні парентеральні розчини або суспензії.

З метою забезпечення постійності введення, переважно, композиція по даному винаходу представлена в формі дозованої одиниці або одиничної дози.

Форми дозованих одиниць для перорального введення можуть представляти таблетки і капсули і можуть містити звичайні ексципієнти або носи, такі як зв'язуючі агенти, наприклад, сироп, арабіський камедь, желатин, сорбіт, трагакант або полівінілпіролідон; наповнювачі, наприклад, лактозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; змащувальні агенти для таблетування, наприклад, стеарат магнію; розпушувачі, наприклад, крохмаль, полівінілпіролідон, гліколят натрій-крохмалю або мікрокристалічну целюлозу; або фармацевтично прийнятні змочувальні агенти, такі як лаурилсульфат натрію.

Композиції, переважно, представлені в формі стандартної одиничної дози з кількістю активного інгредієнту, придатною для відповідної добової дози.

Придатні дозування інсулінового сенсibilізатора включають дозування, описані у вищезазначених патентах і патентних заявках.

Придатні дозування, що включають і одиничні дози сполуки (I), включають 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 мг сполуки (I).

При лікуванні лікарські засоби можуть вводитися з частотою від 1 до 6 разів на день, але найбільш переважно, від 1 до 2 разів на день.

При лікуванні, в якому використовуються сполуки, відмінні від сполуки (I), дозуваннями, що вимагаються і готовими формами композицій є звичайно ті, які описані у вищезгаданих патентних публікаціях, які, як згадувалося вище, включені в цей документ для відомості; приклад включає введення 200-800мг троглітазона, наприклад, 200, 300 або 400мг.

Тверді пероральні композиції можуть бути приготувані звичайними способами змішування, наповнення або таблетування. Повторні операції змішування можуть використовуватися для розподілу активного агента в композиціях, що містять велику кількість наповнювачів. Такі операції, зрозуміло, добре знайомі фахівцям. Таблетки можуть покриватися оболонкою згідно до способів, добре відомим в звичайній фармацевтичній практиці, зокрема, покриватися ентросолюбильною оболонкою.

Рідкі пероральні препарати можуть бути, наприклад, в формі емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть представляти сухий продукт для повторного розчинення у воді або іншому підходящому носі безпосередньо

перед вживанням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, такі як суспензуючі агенти, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлозу, желатин, гідроксметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарата алюмінію, гідровані їстівні жири; емульгатори, наприклад, лецитин, моноолеат сорбітана або аравійську камедь; неводні носи (які можуть включати їстівні масла) , наприклад, .мигдалеве масло, фракціоноване кокосове масло, масляний складний ефір, такий як складний ефір гліцерину, пропіленгліколь або етиловий спирт; консерванти, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксibenзоат або сорбінову кислоту; і при бажанні звичайні смакові або підфарбовуючі агенти.

Для парентерального введення приготавливаються рідкі дозовані форми з використанням сполуки і стерильного носія, і в залежності від концентрації, що використовується, сполука може бути суспендована або розчинена в носі. При приготуванні розчинів сполука може бути розчинена у воді для ін'єкцій і стерилізована фільтруванням перед заповненням відповідних флаконів або ампул і запечатуванням. Має деякі переваги розчинення в носі допоміжних речовин, таких як місцеві анестетики, консерванти і буферні агенти. Для підвищення стабільності композицію можна заморожувати після заповнення нею відповідних флаконів і видаляти воду в умовах вакууму. Парентеральні суспензії приготавливають практично тими ж способами, за винятком того, що сполуку (I) суспензують в носі замість розчинення, а стерилізація не може здійснюватися фільтруванням. Сполука може стерилізуватися шляхом дії оксиду етилену перед суспендуванням в стерильному носі. Має переваги включення в композицію поверхнево-активної речовини або змочуючого агента, щоб полегшити однорідний розподіл сполуки.

Композиції можуть містити від 0,1 до 99мас.%, переважно, 10-60мас.%, активного матеріалу, в залежності від способу введення.

Композиція може при бажанні знаходитися в формі упаковки, яка забезпечена письмовими або друкованими інструкціями по застосуванню.

Композиції виготовляються і складаються в готові препаративні форми згідно із звичайними способами такими, які викладені у стандартних посібниках, наприклад, фармакопеях Великої Британії і США, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) і Harry's Cosmetology (Leonard Hill Books).

Даний винахід відноситься також до застосування інсулінового сенсibilізатора, такого як сполука (I), і особливо від 2 до 12мг, для виробництва лікарського засобу для лікування гіперглікемії, особливо, гіперглікемії натщесерце, при якій рівні глюкози в плазмі знаходяться в межах від > 126мг/дл до 140мг/дл.

Крім цього, даний винахід відноситься також до застосування інсулінового сенсibilізатора, такого як сполука (I), і особливо, від 2 до 12мг, для виробництва лікарського засобу для поліпшення глікемічного регулювання при станах, які характеризуються гіперглікемією, особливо, гіперглікемією натщесерце; вказане поліпшення забезпечується при рівнях глюкози в плазмі в межах від >126мг/дл до 140мг/дл, затримуючи або запобігаючи тим самим, подальшому підвищенню гіперглікемії.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до застосування інсулінового сенсibilізатора, такого як сполука (I), і особливо, від 2 до 12мг, для виробництва лікарського засобу для профілактики гіперглікемії, особливо, гіперглікемії натщесерце, при якій рівні глюкози в плазмі складають > 140мг/дл.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, яка включає інсуліновий сенсibilізатор, такий як сполука (I), і особливо, від 2 до 12мг, і фармацевтично прийнятний для нього носій, для застосування для лікування гіперглікемії, особливо, гіперглікемії натщесерце, при якій рівні глюкози в плазмі знаходяться в межах від > 126 мг/дл до 140 мг/дл або для поліпшення глікемічного регулювання при станах, які характеризуються гіперглікемією натщесерце; вказане поліпшення забезпечується при гіперглікеміях з рівнями глюкози в плазмі в межах від >126мг/дл до 140мг/дл, затримуючи або запобігаючи, тим самим, подальшому підвищенню гіперглікемії, або для профілактики гіперглікемії, особливо, гіперглікемії натщесерце, при якій рівні глюкози в плазмі складають >140мг/дл.

Для композицій або способів за даним винаходом при згаданих вище межах доз немає ніяких підстав чекати які-небудь побічні токсикологічні ефекти.