

Даний винахід відноситься до способу лікування, зокрема, до способу лікування цукрового діабету, особливо інсуліннезалежного цукрового діабету (NIDDM) (або діабету типу II), і станів, зв'язаних із цукровим діабетом.

Інсулін являє собою першочерговий засіб для лікування діабету типу II (або інсуліннезалежного діабету). Його використовують також у якості антигіперглікемічного агента в лікуванні NIDDM.

Європейська патентна заявка з номером публікації 0 306228, відноситься до деяких похідних тiazолідиндіона, описаних у якості з'єднань, що мають антигіперглікемічну і гіполіпідемічну активність. Один конкретний тiazолідиндіон, описаний в EP 0306228, являє собою 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокс]бензил]tiazолідін-2,4-діон (далі "З'єднання (I)"). У WO94/05659 описані деякі солі З'єднання (I), у тому числі його малеатна сіль.

Міжнародна патентна заявка з номером публікації WO97,05875 описує спосіб зниження кількості екзогенного інсуліну, що вводиться пацієнту, що має NIDEM, шляхом введення терапевтично ефективної кількості похідного тiazолідиндіона і/або спорідненого з'єднання.

Тепер з'ясується, що специфічна кількість З'єднання (I) у сполученні з інсуліном забезпечує особливо сприятливу дію на регуляцію глікемії, отже, таку сполуку можливо застосувати, зокрема, для лікування цукрового діабету, особливо діабету типу II, і станів, зв'язаних із цукровим діабетом.

Таким чином, даний винахід забезпечує спосіб лікування цукрового діабету, зокрема, діабету типу II, і станів, зв'язаних із цукровим діабетом, у ссавця, такого як людина, що передбачає введення ефективної нетоксичної і фармацевтично прийнятної кількості З'єднання (I) та інсуліну ссавцеві, що потребує його.

Переважно, кількість З'єднання (I), що вводиться, дорівнює 12мг, зокрема, при розрахунку введення на день.

Спосіб передбачає або спільне введення З'єднання (I) та інсуліну, або їхнє послідовне введення.

Спільне введення передбачає введення композиції, що містить у собі як сенсibilізатор інсуліну, такий як З'єднання (I), так і інсулін або, більш зручно, по суті одночасне введення окремих композицій кожного агента.

В одному конкретному аспекті цей спосіб передбачає введення 2-12мг З'єднання (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Конкретно, цей спосіб передбачає введення 2-4, 4-8, або 8-12мг З'єднання (I) на день.

Конкретно, цей спосіб передбачає введення 2-4 мг З'єднання (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Конкретно, цей спосіб передбачає введення 4-8мг, таі, щоб увести від більш 4, наприклад, від 4,1, до 8мг З'єднання (I) зокрема, при розрахунку введення на день. Конкретно, цей спосіб передбачає введення 8-12мг З'єднання (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Переважно, цей спосіб передбачає введення 2мг З'єднання (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Переважно, цей спосіб передбачає введення 4мг З'єднання (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Переважно, цей спосіб передбачає введення 8мг З'єднання (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Повинно бути зрозуміло, що З'єднання (I) та інсулін вводяться, кожний, у фармацевтично прийнятній формі, у тому числі у випадку З'єднання (I) у вигляді фармацевтично прийнятних похідних, таких як їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми солей З'єднання (I) містять у собі форми, описані в EP 0306338 і WO94, 05659. Кращою фармацевтично прийнятною сіллю є малеат.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми сольватів. З'єднання (I), містять у собі форми, описані в EP 0306338 і WO94, 05659, зокрема, гідрати.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми інсуліну приведені в стандартних довідниках, таких як Фармакопея Великобританії і Фармакопея Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, див. 31st Edition page 341 і цитовані в ній сторінки).

З'єднання (I) і/або його фармацевтично прийятна сіль або його фармацевтично прийнятний сольват можуть бути отримані з застосуванням відомих способів, наприклад, способів, описаних в EP 0306338 і WO94,05659. Описи EP 0306338 і WO94,05659, включені тут у якості посилання.

З'єднання (I) може існувати в одній із декількох таутомерних форм, усі з яких охоплюються терміном З'єднання (I), у вигляді індивідуальних таутомерних форм або у вигляді їх сумішей. З'єднання (I) містить хіральний атом вуглецю і, отже, може існувати в одній або більш стереоізомерних формах, і термін З'єднання (I) містить у собі всі ці ізомерні форми, як індивідуальні ізомери, так і суміші ізомерів, в тому числі рацемати.

Інсулін одержують відповідними відомими способами, що можуть бути знайдені або на які дані посилання в стандартних довідниках, таких як Фармакопея Великобританії і Фармакопея Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, див. 31st Edition page 341 і цитовані в ній сторінки).

Застосований тут, термін "стани, зв'язані з діабетом" включає в себе стани, зв'язані із самим цукровим діабетом, і ускладнення, зв'язані з цукровим діабетом.

"Стани, зв'язані із самим цукровим діабетом" містять у собі гіперглікемію, інсулінорезистентність, у тому числі придбану інсулінорезистентність і ожиріння. Інші стани, зв'язані із самим цукровим діабетом, містять у собі гіпертензію і серцево-судинне захворювання, зокрема, атеросклероз, і стани, зв'язані з інсулінорезистентністю. Стани, зв'язані з інсулінорезистентністю, містять у собі полікістозний овариальний синдром та індуковану стероїдом інсулінорезистентність і діабет вагітних.

"Ускладнення, зв'язані з цукровим діабетом" містять у собі ниркове захворювання, зокрема, ниркове захворювання, зв'язане з діабетом типу II, невропатію і ретинопатію.

Ниркові захворювання, зв'язані з діабетом типу 2, містять у собі нефропатію, гломерулонефрит, гломерулярний склероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз і термінальну стадію ниркової недостатності (абсолютну недостатність).

Застосований тут, термін "фармацевтично прийнятний" містить у собі як застосування для людини, так і

ветеринарне застосування: наприклад, термін "фармацевтично прийнятний" містить у собі прийнятне у ветеринарії з'єднання.

Щоб уникнути сумніву, при посиланні на скалярні кількості, у тому числі кількості в мг, З'єднання (I) у фармацевтично прийнятній формі, зазначена скалярна кількість дається щодо самого З'єднання (I): наприклад, 2мг З'єднання (I) у формі малеатної солі є кількістю малеатної солі, що містить 2мг З'єднання (I).

Цукровий діабет є переважно діабетом типу II.

Показано, що особливо сприятлива дія на регуляцію глікемії, забезпечувана лікуванням по способу цього винаходу, є синергетичною дією щодо контролю, очікуваного для суми дій індивідуальних активних агентів.

Глікемічна регуляція може бути охарактеризована з використанням загальноприйнятих способів, наприклад, за допомогою виміру звичайно використовуваного показника глікемічної регуляції, такого як утримання глюкози або глікозилизованого гемоглобіну в плазмі при стримуванні від їжі. (HbA_{1c}). Такі показники визначають за допомогою стандартної методології, наприклад, описаної в: Tuescher A, Rjchterich P., Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 and 390 і Frank P., "Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurement", Clinical Products 1088.

У кращому аспекті рівень дози кожного з активних агентів при застосуванні у відповідності зі способом лікування даного винаходу буде меншим, чим це було потрібно б на підставі чисто адитивної дії на регуляцію глікемії.

У способі цього винаходу ці активні лікарські засоби переважно вводять у формі фармацевтичної композиції. Як зазначено вище, такі композиції можуть містити в собі як обидва лікарських засоби, так і тільки один з цих лікарських засобів.

У лікуванні відповідно до даного винаходу, інсулін звичайно вводять ін'єкцією або іншими відомими способами, наприклад, способами, описаними у вищезгаданих довідниках. Таким чином, слідує далі зауваження щодо складів, композицій і способів введення відносяться до складів, композицій; і введення З'єднання (I).

Звичайно ці композиції пристосовані для перорального введення. Однак, вони можуть бути пристосовані для інших способів уведення, наприклад, парентерального введення, під'язичного або черезшкірного введення.

Ці композиції можуть бути у формі таблеток, капсул, порошків, гранул, пастилок, супозиторіїв, реконституованих (відновленням вологовмісту) порошків або рідких препаратів, таких як стерильні парентеральні розчини або суспензії.

Для одержання постійності введення переважно, щоб композиція цього винаходу була у формі стандартної (одичинної) дози.

Форми надання стандартної (одичинної) дози для перорального введення можуть бути таблетками і капсулами і можуть містити загальноприйняті наповнювачі, такі агенти, що як зв'язують, наприклад, сироп, аравійська камедь, желатин, сорбіт, трагакант або полівінілпірролідон; наповнювачі, наприклад, лактозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; речовини, що змащують, що таблетують, наприклад, стеарат магнію; дезинтегратори, наприклад, крохмаль, целюлозу; або фармацевтично прийнятні агенти, що змочують, такі як лаурилсульфат натрію.

Тверді пероральні композиції можуть бути приготовані загальноприйнятими способами змішування, заповнення або таблетування. Повторювані операції змішування можуть бути використані для розподілу активного агента в цих композиціях при використанні великих кількостей наповнювачів. Такі операції є, звичайно, загальноприйнятими в даній області. Таблетки можуть бути покриті у відповідності зі способами, добре відомими в звичайній фармацевтичній практиці, зокрема, ентросолубильним покриттям.

Пероральні рідкі препарати можуть бути у формі, наприклад, емульсій, сиропів або еліксирів або можуть бути погані у вигляді сухого продукту, призначеного для відновлення вологовмісту з водою або іншим прийнятним носієм перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити загальноприйняті добавки, такі як агенти, що суспендують, наприклад, сорбіт, сироп, метилцеллюлоза, желатин, гідроксметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарату алюмінію, гідрогенізовані харчові жири; емульгатори, наприклад, лецитин, моноолеат сорбітану або аравійську камедь; безводні носії (які можуть бути харчовими оліями), наприклад, мигдальна олія, фракціонована кокосова олія, масляні ефіри, такі як складні ефіри гліцерину, пропиленгліколя або етилового спирту, консерванти, наприклад, метил- або пропил-п-гідроксибензоат або сорбінову кислоту; і, якщо бажано, загальноприйняті покращуючі смак і запах або забарвлення агенти.

Для парентерального введення рідкі форми одичинних доз і готуються з використанням цього з'єднання і стерильного носія і, в залежності від використовуваної концентрації, можуть бути або суспендовані, або розчинені в носії. При приготуванні розчинів це з'єднання може бути розчинене у воді для ін'єкцій і стерильно-відфільтроване перед заповненням відповідного флакону або ампули і герметичним закриванням. Переважно, у носії можуть бути розчинені ад'юванти, такі як місцевий анестетик, консервант і буферні агенти. Для підвищення стабільності композиція може бути заморожена після поміщення у флакон і вода може бути видалена під вакуумом. Парентеральні суспензії готують по суті таким же способом, за винятком того, що З'єднання (I) суспендують у носії замість розчинення і стерилізація не може бути виконана фільтруванням. З'єднання може бути стерилізовано експонуванням із етиленоксидом перед суспендуванням у стерильному носії. Переважно, у композицію включають поверхневоактивну речовину або змочувальний агент для полегшення однорідного розподілу з'єднання.

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

Композиції можуть, якщо бажано, бути у формі упаковки, супроводжуваної написаною або надрукованою інструкціями застосування.

Ці композиції готують відповідно до загальноприйнятих способів, такими як описані в стандартних довідниках, наприклад, таких як Фармакопея Великої Британії і Фармакопея Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The

Pharmaceutical Press) (наприклад, див. 31^{se} Edition page 341 і цитовані в ній сторінки) і Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

Ці композиції знаходяться переважно у формі стандартної (одиничної) дози в кількості, придатній для відповідної добової дози.

Придатні дози, у тому числі одиничні дози З'єднання формули (I) містять у собі 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12мг З'єднання (I).

У способах лікування ці два лікарських препарати можуть бути уведені від 1 до 6 разів на день, але найбільше переважно 1 або 2 рази на день.

Прийнятні дози інсуліну, у тому числі стандартні (уніфіковані) дози, містять у собі дози, що описані або на які; даються посилання в довідниках, таких як Фармакопея Великобританії і Фармакопея Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, див. 31^{se} Edition page 341 і цитовані в ній сторінки).

Діапазон 2-4мг містить у собі діапазон 2,1-4, 2,2-4, 2,3-4, 2,4-4, 2,5-4, 2,6-4, 2,7-4, 2,8-4, 2,9-4 або 3-4мг.

Діапазон 4-8мг містить у собі діапазон 4,1-8, 4,2-8, 4,3-8, 4,4-8, 4,5-8, 4,6-8, 4,7-8, 4,8-8, 4,9-8, 5-8, 6-8 або 7-8мг.

Діапазон 8-12мг, містить у собі діапазон 8,1-12, 8,1-12, 8,3-12, 8,4-12, 8,5-12, 8,6-12, 8,7-12, 8,8-12, 8,9-12, 9-12, 10-12 або 11-12мг.

Не були виявлені шкідливі токсикологічні ефекти для композицій або способів цього винаходу у вищезгаданих діапазонах доз.

Наступний приклад ілюструє цей винахід, але ніяким чином не обмежує його.

Композиції З'єднання (I)

A. Приготування концентрату

Приблизно дві третини моногідрату лактози пропускають через відповідне сито і змішують з розмеленою малеатною сіллю З'єднання (I). Гліколат натрій-крохмалю, гідроксипропилметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу та іншу лактозу пропускають через відповідне сито і додають до цієї суміші. Потім продовжують змішування. Потім отриману суміш просівають, сушать у сушарці з псевдорозрідженим шаром і висушені гранули пропускають ще через одне сито і нарешті гомогенізують.

Склад у % гранульованого концентрату

Інгредієнт	Кількість(%)
Розмелене З'єднання (I) у вигляді малеатної солі	13,25 (чистої малеатної солі)
Гліколат натрій-крохмалю	5,00
Гідроксипропилметилцелюлоза 2910	5,00
Мікрокристалічна целюлоза	20,0
Лактоза, моногідрат, звичайної чистоти	до 100
Очищена вода	*

* Видалена під час обробки

B. Приготування таблеток із цього концентрату Гранули з концентрату поміщають у барабанний змішувач. Приблизно дві третини лактози просівають і додають у змішувач. Мікрокристалічну целюлозу, гліколат натрій-крохмалю, стеарат магнію та іншу лактозу просівають і додають у змішувач і цю суміш змішують разом. Потім отриману суміш пресують на роторному таблетувальному пресі до цільової ваги 150мг для таблеток 1, 2 і 4мг і до цільової ваги 300мг для таблеток 8мг.

Потім центральні частини таблеток переносять у таблетувальну машину для нанесення покриттів, попередньо нагріту теплим повітрям (приблизно 65°C), і покривають плівкою доти, поки вага таблетки не збільшиться на 2,0%-3,5%.

Кількість мг (на таблетку)				
Концентрація таблетки	1, 0 мг	2,0 мг	4, 0 мг	8, 0 мг
Активний інгредієнт:				
Гранули концентрату малеату З'єднання (I)	10,0	20,00	40,00	80,00
Інші інгредієнти:				
Гліколат натрій-крохмалю	6,96	6,46	5,46	10,92
Мікрокристалічна целюлоза	27,85	25,85	21,85	43,70
Лактоза, моногідрат	104,44	96,94	81, 94	163,88
Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	1,50
Загальна вага центральної частини таблетки	150,0	150,0	150,0	300,0
Водний матеріал для плівкового покриття	4,5	4,5	4,5	9,0
Загальна вага покритою плівкою таблетки	154,5	154,5	154,5	309,0