

Цей винахід відноситься до способу лікування, зокрема, до способу лікування цукрового діабету, особливо інсуліннезалежного діабету (ІНЦД, NIDDM) або діабету Типу II і станів, асоційованих з цукровим діабетом.

Засоби, які стимулюють секрецію інсуліну, являють собою сполуки, які промотують підвищену секрецію інсуліну бета-клітин підшлункової залози.

Похідні сульфонілсечовини є добре відомими прикладами засобів, які стимулюють секрецію інсуліну. Похідні сульфонілсечовини діють як гіпоглікемічні засоби і їх використовують для лікування ІНЦД (або діабету Типу II). Приклади похідних сульфонілсечовини включають глібенкламід, гліпізид, гліклазид, глімепірид, толазамід і толбутамід.

Заявка на Європейський патент, номер публікації 0306228, відноситься до деяких похідних тіазолідиндіона, який розкритий як такий, що має протигіперглікемічну і протигіперліпідемічну активність. Одним конкретним тіазолідиндіоном, який розкритий в EP 0306228, є 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)аміно)етоксі]бензил]-тіазолідин-2,4-діон (надалі "Сполука (1)")- WO94/05659 розкриває деякі солі Сполуки (1), які включають його малеатну сіль, що наведено в прикладі 1.

Сполука (1) представляє приклад класу протигіперглікемічних засобів, відомих як «інсулін-сенситивізуючі речовини». Зокрема, Сполука(1) являє собою тіазолідиндіонову інсулін-сенситивізуючу речовину.

Заявки на Європейські патенти, номери публікацій:

0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; міжнародні заявки на патенти, номери публікацій 92/18501, 93/02079, 93/22445 і патенти США №№5104888 і 5478852, також розкривають деякі тіазолідиндіонові інсулін-сенситивізуючі речовини. Інший ряд сполук, загальноновизнаних як такі, що мають інсулін-сенситивізуючу активність, представляє сполуки, що є типовими представниками сполук, розкритих в міжнародних заявках на патенти, номери публікацій №093/21166 і 1094/01420. Ці сполуки згадуються тут як "ациклічні інсулін-сенситивізуючі речовини". Іншими прикладами ациклічних інсулін-сенситивізуючих речовин є сполуки, що розкриваються в патенті США №5232945 і міжнародних заявках на патенти, номери публікацій M092/03425 і №391/19702.

Прикладами інших інсулін-сенситивізуючих речовин є сполуки, розкриті в заявці на Європейський патент, номер публікації 0533933, заявці на патент Японії номер публікації 05271204 і патенті США №5264451.

Вищезазначені публікації включені тут як посилання.

Несподівано виявлено, що Сполука(1) в комбінації із засобом, який стимулює секрецію інсуліну, забезпечує особливо корисну дію по глікемічному контролю, тому така комбінація, зокрема, корисна для лікування цукрового діабету, особливо діабету Типу II і станів, асоційованих з цукровим діабетом. Також повідомляється про те, що лікування протікає з мінімумом побічних дій.

Відповідно, даний винахід забезпечує спосіб лікування цукрового діабету, особливо цукрового діабету Типу II, і станів, асоційованих з цукровим діабетом, у ссавця, такого як людина, і цей спосіб включає введення ефективної нетоксичної і фармацевтично прийнятної кількості інсулін-сенситивізуючої речовини, такої як Сполука (1), і засоба, який стимулює секрецію інсуліну, ссавцеві, що потребує таке лікування.

У іншому аспекті, винахід забезпечує інсулін-сенситивізуючу речовину, таку як Сполука(1), разом із засобом, який стимулює секрецію інсуліну, для використання в способі лікування цукрового діабету, особливо діабету Типу II, і станів, асоційованих з цукровим діабетом.

Спосіб включає або спільне введення інсулін-сенситивізуючої речовини, такої як Сполука(1), і засоба, який стимулює секрецію інсуліну, або послідовне їх введення.

Спільне введення включає введення складу, який включає як інсулін-сенситивізуючу речовину, таку як Сполука(1), так і біагунидиновий протигіперглікемічний засіб, або одночасне введення окремих складів кожного засобу.

У іншому аспекті, винахід забезпечує використання інсулін-сенситивізуючої речовини, такої як Сполука(1), і засоба, що стимулює секрецію інсуліну, для використання в отриманні композиції для лікування цукрового діабету, особливо діабету Типу II, і станів, асоційованих з цукровим діабетом.

Придатні засоби, які стимулюють секрецію інсуліну, включають похідні сульфонілсечовини.

Придатні похідні сульфонілсечовини включають глібенкламід, гліпізид, гліклазид, глімепірид, толазамід і толбутамід.

Інші похідні сульфонілсечовини включають ацетогексамід, карбутамід, хлорпропамід, гліборнурід, гліквідон, глісентід, глізоламід, глізоксепід, гліклопіамід і гліциламід.

Інші придатні засоби, стимулюючі секрецію інсуліну, включають репаглінід.

Іншою відповідною інсулін-сенситивізуючою речовиною є Сполука(1).

Інші відповідні тіазолідиндіонові інсулін-сенситивізуючі речовини включають (+)-5-[4-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-1-бензоліран-2-іл)метоксі]феніл]-метил-2,4-тіазолідиндіон(або троглітазон), 5-[4-[(і-метилциклогексил)метоксі] бензил]тіазолідин-2,4-діон(або циглітазон), 5-[4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етоксі]бензил]тіазолідин-2,4-діон(або піоглітазон) або 5-[(2-бензил-2,3-дигідробензоліран)-5-ілметил]тіазолідин-2,4-діон (або енглітазон).

У одному конкретному аспекті, спосіб включає введення від 2 до 12кг Сполуки (1), особливо при щоденному введенні.

Зокрема, спосіб включає введення від 2 до 4, від 4 до 8 або від 8 до 12мг Сполуки (1) в день.

Зокрема, спосіб включає введення від 2 до 4, від 4 до 8 або від 8 до 12мг Сполуки (1) в день.

Зокрема, спосіб включає введення від 2 до 4мг Сполуки (1), особливо при щоденному введенні.

Зокрема, спосіб включає введення від 4 до 8мг Сполуки (1), особливо при щоденному введенні.

Зокрема, спосіб включає введення від 8 до 12мг Сполуки (1), особливо при щоденному введенні.

Переважно, спосіб включає введення 2мг Сполуки (1), особливо при щоденному введенні.

Переважно, спосіб включає введення 4мг Сполуки (1), особливо при щоденному введенні.

Переважно, спосіб включає введення 8мг Сполуки (1), особливо при щоденному введенні.

Потрібно мати на увазі, що інсулін-сенситивізуюча речовина, така як Сполука(1), і засіб, який стимулює секрецію інсуліну, кожний, застосовують в фармацевтично прийнятній формі, яка включає фармацевтично

прийнятні похідні, такі як фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і їх сольвати, як доцільно для відповідного фармацевтично активного засобу. У деяких випадках, назви, що використовуються тут для відповідних засобів, які стимулюють секрецію інсуліну, можуть відноситися до конкретної фармацевтичної форми відповідного активного засобу. Потрібно мати на увазі, що всі фармацевтично прийнятні форми активних засобів *per se* охоплюються цим винаходом.

Придатні фармацевтично прийнятні сольові форми Сполуки (1) включають форми, що описані в ЕП 0306228 і 1094/05659. Переважною фармацевтично прийнятною сіллю є малеат.

Відповідні фармацевтично прийнятні сольватовані форми Сполуки(1) включають Сполуки, які описані в ЕП 030 6228 і 1094/05659, зокрема, гідрати.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми інеулін-сенсibilізуючої речовини і засобу, якій стимулює секрецію інсуліну, залежать БД конкретного засобу, що використовується, але включають відомі фармацевтично прийнятні форми конкретного вибраного засобу, який стимулює секрецію інсуліну. Такі похідні знайдені і згадуються в стандартних довідниках-рекомендаціях, таких як British and us Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, дивись 341-ю сторінку 31-го Видання і сторінки, що цитуються там) або є вищезазначених публікаціях.

Сполука(1), або її фармацевтично прийнятна сіль, або її фармацевтично прийнятний сольват, можна отримати, використовуючи відомі способи, наприклад, способи, що описані в ЕП 0306228 і 1094/05659. Описи ЕП 0306228 і 1094/05659 включені тут як рівень техніки.

Сполука(1) може існувати в одній або декількох таутомерних формах, які всі охоплюються терміном Сполука(1), як індивідуальні таутомерні форми або як їх суміші. Сполука(1) містить хіральний вуглецевий атом і, тому, може існувати у двох стереоізомерних формах, термін Сполука(1) охоплює всі ці ізомерні форми, незалежно від того, чи є вони індивідуальними ізомерами, або сумішами ізомерів, включаючи рацемати.

Вибраний засіб, якій стимулює секрецію інсуліну, отримують згідно з відомими способами, такі способи встановлені або згадуються в стандартних довідниках-рекомендаціях, таких як British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, дивись 341-ю сторінку 31-го Видання і сторінки, що цитуються там) або у вищезазначених публікаціях.

Термін "стани, які асоційовані з діабетом", який використаний тут, включає стани, асоційовані з цукровим діабетом як таким, і ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом.

"Стани, які асоційовані з цукровим діабетом, як таким", включають гіперглікемію, інсулінорезистентність, яка включає придбану інсулінорезистентність і ожиріння. Інші "стани, які асоційовані з цукровим діабетом, як таким", включають гіпертонію і серцево-судинні захворювання, особливо атеросклероз і стани, що пов'язані з інсулінорезистентністю. "Стани, які асоційовані з інсулінорезистентністю, включають синдром полікістоза яєчників і інсулінорезистентність що індукована стероїдами і діабет вагітних.

Термін "ускладнення, які асоційовані з цукровим діабетом" включає ниркову хворобу, особливо ниркову хворобу, яка асоційована з діабетом типу II, невропатію і ретинопатію.

Ниркові хвороби, які асоційовані з діабетом Типу II, включають нефропатію, гломерулонефрит, гломерулярний склероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз і ниркову хворобу кінцевої стадії.

Термін "фармацевтично прийнятний", що використовується тут, охоплює обидва використання, як для людини, так і у ветеринарії: наприклад, термін "фармацевтично прийнятний" охоплює сполуки прийнятні у ветеринарії.

Щоб уникнути сумніву, коли тут мова йде про скалярні кількості, включаючи мг-кількості Сполуки (1) в фармацевтично прийнятній формі, то скалярну кількість, на яку посилаються, приводять відносно Сполуки (1) *per se*: наприклад, 2мг Сполуки(1) в формі солі малеата представляє ту кількість солі малеата, яка містить 2мг Сполуки(1). Цукровий діабет переважно є діабетом Типу II. Особливо корисна дія на контроль глікемії, що забезпечується лікуванням згідно з винаходом, як вважають, складається в синергичній дії по відношенню до контролю, як очікуваному для суми дій індивідуальних активних засобів.

Глікемічний контроль може бути охарактеризований, з використанням звичайних методів, наприклад, вимірюванням показника глікемічного контролю, що звичайно використовується, такого як рівень глюкози в плазмі натще або глікозильованного гемоглобіну (Hb Ale). Такі показники визначають з використанням стандартної методології, наприклад, такої, як описано в: Tiescher A, Richterich, P., Schweiz. Med. Wschr. 101(1071), 345 and 390 і Frenk P., "Monitoring the diabetic Patient with Glycosolated Hemoglobin Measurements", Clinical Products 1988.

У переважному аспекті, рівень дози кожного з активних засобів при використанні відповідно до лікування винаходу буде меншим, ніж був би потрібен від цілком аддитивної дії, виходячи з глікемічного контролю.

Є також ознака того, що лікування за винаходом буде більш ефективним, в порівнянні з індивідуальними засобами, по рівнях кінцевих продуктів просуненого глікозильовання (AGEs), лептина і сироваткових ліпідів, які включають сумарний холестерин, ЛПВЩ(HLD)-холестерин, ЛПНЩ(LDL)-холестерин, сюди включають і поліпшення в їх співвідношеннях, зокрема, поліпшення в сироваткових ліпідах, з урахуванням сумарного холестерину, ЛПВЩ-холестерин, ЛПНЩ-холестерин, а також поліпшення в їх співвідношеннях.

У способі винаходу, активні лікарські засоби переважно застосовують в формі фармацевтичної композиції. Як вказано вище, такі композиції можуть включати обидва лікарські засоби або тільки один з лікарських засобів.

Відповідно, в одному аспекті, даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що включає інсулін-сенсibilізуючу речовину, таку як Сполука (1), особливо від 2 до 12мг, і засіб, якій стимулює секрецію інсуліну, і фармацевтично прийнятний носій.

Такі композиції можна отримати шляхом змішування інсулін-сенсibilізуючої речовини, такої як Сполука(1), особливо від 2 до 12мг, засобу, що стимулює секрецію інсуліну, і фармацевтично прийнятного

носія.

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

Композиції можуть бути в формі таблеток, капсул, порошків, гранул, коржиків, супозиторіїв, порошків, що відновлюють, або рідких препаратів, таких як оральні або стерильні парентеральні розчини або суспензії.

Щоб отримати постійність введення, краще, щоб композиція винаходу знаходилася в формі стандартної дози.

Представницькими формами стандартної дози для перорального введення можуть бути таблетки і капсули і вони можуть містити звичайні наповнювачі, такі як зв'язуючі засоби, наприклад, сироп, камедь, желатин, сорбіт, трагакант, або полівінілпіролідон; наповнювачі, наприклад, лактоза, цукор, крохмаль кукурудзи, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; таблетуючі смазки, наприклад, стеарат магнію; дезінтегратори, наприклад, крохмаль, полівінілпіролідон, натрію гліколятокрохмаль або мікрокристалічна целюлоза; або фармацевтично прийнятні зволожуючі засоби, такі як натрій лаурилсульфат.

Композиції знаходяться переважно в стандартній лікарській формі в кількості, яка відповідає відповідному добовому дозуванню.

Відповідне дозування, яке включає одиничне дозування Сполуки формули(1), включає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12мг Сполуки(1).

При лікуванні лікарські засоби можна приймати від 1 до 6 разів на день, але найбільш переважно 1 або 2 рази на день.

Конкретне дозування Сполуки (1) становить 2мг/день, 4мг/день і включає 2мг двічі на день, і 8мг/день яке включає 4мг двічі на день.

Відповідне дозування, яке включає одиничне дозування інсулін-сенсibiliзуючої речовини або засобу, що стимулює секрецію інсуліну, такого як сульфонилсечовина, включає відоме дозування, яке охоплює стандартні дози для цих сполук, як описано або згадується в стандартних довідниках-рекомендаціях, таких як British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, дивись 341-ю сторінку 31-го Видання і сторінки, що цитуються там) або у вищезгаданий\* публікаціях.

Таким чином: типова добова доза глібенкламіда знаходиться в діапазоні від 2,5 до 20мг, наприклад, 10мг двічі на день або 20мг один раз в день; типова добова доза гліпізіда знаходиться в діапазоні від 2,5 до 40мг; типова добова доза гліклазіда знаходиться в діапазоні від 40 до 320мг; типова добова доза толазаміда знаходиться в діапазоні від 100 до 1000мг; типова добова доза толбутаміда знаходиться в діапазоні від 1000 до 3000мг; типова добова доза хлорпропаміда знаходиться в діапазоні від 100 до 500мг; і типова добова доза гліхідона знаходиться в діапазоні від 15 до 180мг.

Приклад лікування за винаходом включає прийом 4мг Сполуки (1), наприклад, що приймається по 2мг двічі на день, і 20мг глібенкламіда, наприклад, що приймається по 10мг двічі в день.

Репаглінід можна приймати в кількостях, які звичайно знаходяться в діапазоні від 0,5мг до 4мг і як правило з прийомом їжі, аж до типової максимальної добової дози 16мг в день.

Тверді композиції для перорального застосування можна отримати за допомогою звичайних способів змішування, наповнення або таблетування. Можна використати повторні операції змішування, щоб розподілити активний засіб по всьому об'єму композицій, в яких використовують великі кількості наповнювачів. Такі операції, як правило, є звичайними в даній області техніки. Таблетки можуть бути покриті згідно з способами, відомими у фармацевтичній практиці, зокрема ентеророзчинним покриттям.

Пероральні рідкі препарати можуть бути в формі, наприклад, емульсій, сиропів, або еліксирів, або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим відповідним розчинником перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити стандартні добавки, такі як суспендуючі засоби, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлоза, желатин, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарата алюмінію, гідровані харчові жири; емульгатори, наприклад, лецитин, моноолеат сорбітана, або камедь; неводні розчинники (які можуть включати харчові масла, наприклад, мигдалеве масло, фракціоноване кокосове масло, жирний складний ефір, такий як складний ефір гліцерину, пропіленгліколя, або етилового спирту; консерванти, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксibenзоат або сорбінова кислота; і, якщо потрібно, звичайні ароматизуючі речовини або барвники. Для парентерального введення, рідкі стандартні лікарські форми отримують, з використанням сполуки і стерильного розчинника, і, в залежності від концентрації, що використовується, сполука може бути або суспендованою, або розчиненою в розчиннику. При отриманні розчинів сполука може бути розчинена у воді для ін'єкції і стерилізована через фільтр перед наповненням у відповідний флакон або ампулу і герметизацією. Переважно можуть бути розчинені в розчиннику ад'юванти, такі як місцевий анестетик, консервант і буферуючий агент. Щоб підвищити стабільність, композицію можна заморозити після наповнення у флакон і воду видалити під вакуумом. Парентеральні суспензії отримують, в основному, тим же самим способом, за винятком того, що Сполуку (1) суспендують в розчиннику замість її розчинення в ньому, і стерилізація не може виконуватися фільтрацією.

Композиції можуть містити від 0,1% до 99%, по масі, переважно 10-60%, по масі, активної речовини, в залежності від способу введення.

Композиція, при необхідності, може бути в формі упаковки, яка супроводжується письмовими або друкарськими інструкціями по використанню.

Композиції отримують і складають згідно із звичайними способами, такими як розкриті в стандартних довідниках-рекомендаціях, таких як British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, дивись 341-ю сторінку 31-го Видання і сторінки, що цитуються там) і Harry's Cosmetology (Leonard Hill Books) або є вищезазначених публікаціях.

Крім того, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає інсулін-сенсibiliзуючу

речовину, таку як Сполука(1), особливо від 2 до 12мг, засіб, який стимулює секрецію інсуліну, і фармацевтично прийнятний носій для нього, для використання в якості активної терапевтичної речовини.

Зокрема, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає інсулін-сенситизуючу речовину, таку як Сполука (1), особливо від 2 до 12мг, засіб, який стимулює секрецію інсуліну, і фармацевтично прийнятний носій, для використання в лікуванні цукрового діабету, зокрема діабету Типу II, і станів, що асоційовані з цукровим діабетом.

Діапазон від 2 до 4 мг включає діапазон від 2,1 до 4, від 2,2 до 4, від 2,3 до 4, від 2,4 до 4, від 2,5 до 4, від 2,6 до 4, від 2,7 до 4, від 2,8 до 4, від 2,9 до 4 або від 3 до 4мг.

Діапазон від 4 до 8 мг включає діапазон від 4,1 до 8, від 4,2 до 8, від 4,3 до 8, від 4,4 до 8, від 4,5 до 8, від 4,6 до 8, від 4,7 до 8, від 4,8 до 8, від 4,9 до 8, від 5 до 8, від 6 до 8 або від 7 до 8мг.

Діапазон від 8 до 12мг включає діапазон від 8,1 до 12, від 8,2 до 12, від 8,3 до 12, від 8,4 до 12, від 8,5 до 12, від 8,6 до 12, від 8,7 до 12, від 8,8 до 12, від 8,9 до 12, від 9 до 12, від 10 до 12 або від 11 до 12мг.

Не було виявлено ніяких шкідливих токсикологічних дій для композицій або способів винаходу у вищезазначених діапазонах дозування.

Наступний приклад ілюструє винахід, але ні в якій мірі не обмежує його.

Композиції

А. Отримання концентрата

Приблизно дві третини моногідрата лактози пропускають через відповідне сито і змішують з подрібненою малеатною сіллю Сполуки (1). Натрію гліколятокромаль, гідроксіпропілметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу і лактозу, що залишилися, пропускають через відповідне сито і додають в суміш. Потім змішування продовжують. Потім отриману суміш піддають вологому гранулюванню очищеною водою. Потім вологі гранули просівають, сушать на сушарці з киплячим шаром, і висушені гранули пропускають через додаткове сито і, нарешті, гомогенізують.

% Склад гранульованого концентрата

Інгредієнт	Кількість (%)
Подрібнена сполука(I) у вигляді малеатної солі	13,25 (чиста малеатна соль)
Натрію гліколят крохмаль	5,00
Гідроксіпропілметилцелюлоза	5,00
Мікрокристалічна целюлоза	20,00
Моногідрат лактози, стандартної якості	до 100
Очищена вода	*

\* видалена під час обробки

В. Приготування таблеток з концентрата

Вищезазначені гранули вміщують в барабаний змішувач.

Приблизно дві третини лактози просівають і додають в змішувач. Мікрокристалічну целюлозу, гліколятокромаль натрію, стеарат магнію і лактозу, що залишилися просівають і додають в змішувач і суміш разом перемішують. Потім отриману суміш пресують на роторному пресі для таблетування до заданої маси 150мг для 1, 2 і 4мг таблеток і до заданої маси 300мг для 8мг таблеток.

Потім ядра таблеток переносять в машину для нанесення покриттів на таблетки, заздалегідь нагрівають теплим повітрям (приблизне 65°C) і наносять плівку доти, поки вага таблетки не збільшиться на від 2,0% до 3,5%.

Склад таблетки	Кількість (мг на таблетку)			
	1,0мг	2,0мг	4,0мг	8,0мг
Активний інгредієнт: гранули концентрата малеата Сполуки (1)	10,00	20,00	40,00	80,00
Інші інгредієнти:				
Натрію гліколятокромаль	6,96	6,46	5,46	10,92
Мікрокристалічна целюлоза	27,85	25,85	21,85	43,70
Моногідрат лактози	104,44	96,94	81,94	163,88
Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	1,50
Сумарна маса ядра таблетки	150,0	150,0	150,0	300,0
Матеріал водного плівкового покриття	4,5	4,5	4,5	9,0
Сумарна маса таблетки з плівковим покриттям	154,5	154,5	154,5	309,0