

(19)



(10) **LT 5025 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **5025** (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2002 062**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2002 05 24**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 03 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2003 06 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: **—**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/28467**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 10 13**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 05 24**
- (30) Prioritetas: **09/432,465, 1999 11 03, US**
- (72) Išradėjas:
Beth Anne PIPER, US
- (73) Patent savininkas:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, NJ 08543-4000, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:

Mažos dozės priešdiabetinė farmacinė kompozicija

- (57) Referatas:

Išradime yra pateikta farmacinė kompozicija, skirta panaudoti II tipo diabeto gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams, į kurią įeina metformino (naudojamas sumažintas kiekis (mažiau nei 800 mg metformino per dieną), lyginant su kiekiu, naudojamu bendrai priimtoje medicinos praktikoje), ir bent vieno kito priešdiabetinio agento, tokio kaip sulfonilkarbamidas, pavyzdžiui gliburidas, derinys. Šis derinys duoda bent jau iš esmės ekvivalentinį efektyvumą, gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams, kaip ir priešdiabetinės kompozicijos, turinčios metformino, naudojamo dozėmis, skiriamomis bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabeto gydymui, bet turi iš esmės sumažintus šalutinius poveikius, tokius kaip hipoglikemija ir/arba skrandžio ir žarnyno sutrikimai. Be to, naudojant aukščiau aprašytą kompoziciją diabeto gydymui, sumažėja rezistentiškumas insulinui ir/arba gliukozės kiekio kitimas pavalgįs, ir/arba hemoglobino A1C kiekis, ir/arba padidėja insulino kiekis pavalgįs.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su mažos dozės kompozicija, skirta gydyti 2 tipo diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams, į kurią įeina metforminas (pageidautina naudoti jo sumažintus kiekius, lyginant su įprasta gydymo praktika) ir kitas priešdiabetinis agentas, toks kaip sulfonilkarbamidas, pavyzdžiui, gliburidas; ši vaisto kompozicija turi bent jau iš esmės ekvivalentinį veiksmingumą, lyginant su ankstesnėmis priešdiabetinėmis metformino turinčiomis kompozicijomis, bet turi žymiai sumažintus šalutinius poveikius, ir su diabeto gydymo būdu, naudojant tokias kompozicijas.

Išradimo kilmė

Biguanidinį priešhiperglikeminį agentą metforminą, aprašytą JAV patente No. 3174901, dabartiniu metu JAV parduoda Bristol-Myers Squibb kompanija jo hidrochlorido forma (Glucophage®).

Antrojo tipo cukrinio diabeto diagnozavimas ir gydymas greitai patiria vis didėjančius pokyčius. Dabar yra plačiai priimta, kad didelę reikšmę turi glikemijos kontrolė. Šiandieninės terapijos tikslas yra pasiekti ir palaikyti kiek galima artimesnę normaliai glikemiją, kad būtų galima išvengti ilgalaikių padidinto gliukozės kiekio kraujyje sukeltų mikrovaskulinių ir makrovaskulinių komplikacijų. Diabeto diagnozavimas patyrė žymius pokyčius, ką rodo nauji ADA diagnostikos ir klasifikacijos principai. Peroralinių vaistų pasirinkimas 2 tipo cukriniam diabetui gydyti iki šiol buvo labai ribotas. Prieš 1995 metus sulfonilkarbamidai buvo pagrindiniai peroraliniai diabetiniai agentai Jungtinėse Valstijose. Sulfonilkarbamidai veikia per vieną hiperglikemijos mechanizmą, didindami insulino sekreciją iš beta-ląstelių. Nuo 1995 metų prie priešdiabetinės ginkluotės hiperglikemijai kontroliuoti prisidėjo trys naujos agentų klasės. Metforminas (biguanidas) veikia per papildomą hiperglikemijos mechanizmą, inhibuodamas kepenų gliukozės produkciją ir stiprindamas periferinį gliukozės sunaudojimą, ir todėl sumažina rezistentiškumą insulinui; tiazolidindionai, tokie kaip troglitazonas, roziglitazonas ir pioglitazonas,

mažina periferinį rezistentiškumą insulinui; o alfa-gliukozidazės inhibitoriai, tokie kaip akarbozė ir miglitolis, padeda kontroliuoti gliukozės kiekio kitimą pavalgius, uždelsdamas maistinio karbohidrato sunaudojimą. Visi šie agentai buvo pasiūlyti monoterapijai, o kai kurie buvo pasiūlyti naudoti kombinuotoje terapijoje, paprastai po to, kai nustatoma, kad monoterapijos nepakanka.

1995 metais prie sulfonilkarbamido terapijos buvo pridėtas metforminas pacientams, kurie su sulfonilkarbamido monoterapija nepasiekė glikemijos kontrolės, ir buvo rasta, kad abu agentai duoda žymų poveikį į glikemijos kontrolę arba hemoglobino-A1c kiekio sumažinimą. Skirtingi poveikio į hiperglikemiją mechanizmai vienas kitą papildo, ir todėl derinio naudojimas yra labai patraukli ir racionali veikimo kryptis. Receptų duomenys rodo, kad apie 60 % metformino yra naudojama derinyje su sulfonilkarbamidu.

Metformino ir sulfonilkarbamido gliburido (taip pat vadinamas glibenklamidu) derinių pavyzdžiai yra aprašyti šiuose šaltiniuose:

(1) WO 97/17975, publikuotoje 1997 m. gegužės 22 d. (Barelli et al., Istituto Gentili S.P.A.) (toliau Barelli et al) aprašo glibenklamido ir metformino derinį 1:100 masių santykiu, kad būtų gaunama 15 mg glibenklamido ir 1500 mg metformino dienos dozė, naudojama nuo diabeto atsiradimo iki pačių sunkiausių atvejų, ypač antrinio rezistentiškumo, gydant glibenklamido-metformino HCl deriniu, kuris yra didesnis nei 1:100 masių santykiu, atvejais.

(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, *Diabete & Metabolisme*, 1991, 17, 232-234, aprašomas 1,5 g/per dieną metformino ir 15 mg/per dieną gliburido naudojimas gydyti NIDDM pacientams, turintiems antrinį rezistentiškumą, gydant 15 mg/per dieną gliburido.

(3) Higinbotham et al., Double-Blind Trial of Metformin in the Therapy of Non-Ketotic Diabetes, *The Medical Journal of Australia*, August 11, 1979, 154-156, aprašo diabetinių pacientų gydymą, kurie jau yra gavę nuo 10 mg iki 20 mg per dieną glibenklamido, 500 mg metformino du kartus per dieną doze. Higginbotham et al. daro išvadą, kad "kai kuriems diabetikams, kurių būklė yra nepakankamai kontroliuojama sulfonilkarbamido terapija, žymus diabetinės

kontrolės pagerėjimas gali būti gaunamas pridėjus mažą 500 mg du kartus per dieną metformino dozę”.

(4) JAV paraiškoje Ser. No. 09/353141, paduotoje 1999 m. liepos 14 d. (paremta Europos paraiška No. 98401781.4, paduota 1998 m. liepos 15 d.) aprašomos kompozicijos, turinčios metformino ir gliburido, kuriose gliburidas yra ypatingo dalelių dydžio, kas aprašyta toliau.

Literatūros šaltiniai, kuriuose yra aprašyti metformino ir glipizido deriniai yra šie:

(1) Combination of glipizide/metformin treatment reduces low density lipoprotein binding to arterial proteoglycans in DIDDIM, Edwards et al., *Diabetes*, (46, Suppl.1, 45A, 1997).

(2) Combination of glipizide/metformin treatment normalizes glucose and improves insulin sensitivity in hyperinsulinemia moderately well controlled. Cefalu et al., *Diabetes*, (45, Suppl. 2, 201A, 1996).

(3) Effects of combination of glipizide/metformin treatment on oxidizability of LDL in NIDDIM, Crouse et al., *Circulation*, (94, No.8, Suppl., 1508, 1996).

(4) Insulin sensitivity is improved after glipizide monotherapy and combination with metformin, Cefalu et al., *Diabetologia*, (39, Suppl. 1, A231, 1996).

(5) Combined Metformin-Sulfonyl urea Treatment of Patients with NIDDM in Fair to Poor Glycemic Control, Reaven et al., *J. Clin. Endocrin. Metab.* (74, No.5, 1020-26, 1992).

(6) Combination of Glipizide/Metformin Treatment in NIDDM, Hollenbeck et al., *Diabetes*, (39, Suppl.1, 108A, 1990).

(7) Oral Antidiabetic Combination Therapy with Sulfonyl ureas and Metformin, Haupt et al., *Med. Welt*. (40, No.5, 118-23 1989).

(8) Variations of the lipemic pattern in diabetic subjects after treatment with a combination of glipizide and metformin, Ferlito et al., *Progr. Med. (Roma)* 31/6 (289-301) 1975.

(9) Results with a combination of glipizide and dimethylbiguanide in 40 cases of diabetes, Parodi et al., *Gazz. Med. Ital.*, 132/5 (226-235), 1973.

Kiti metformino ir kito priešdiabetinio agento dariniai yra aprašyti šiuose literatūros šaltiniuose:

(1) JAV patente No.5631224 Efendic et al. aprašytas metformino derinys su GLP-1(7-36) amidu arba GLP-1(7-37) arba jo fragmentu.

(2) WO 98/57634 (SKB) aprašytas diabeto gydymo būdas, naudojant tiazolidendiono ir metformino derinį. Tiazolidendionu gali būti troglitazonas, ciglitazonas, pioglitazonas arba englitazonas ir gali būti naudojamos jo 2-12 mg per dieną dozės, tuo tarpu naudojamos metformino dienos dozės yra "iki 3000 mg per dieną vienetinėmis 500 mg (pavyzdžiui, 2-3 kartus per dieną) arba 850 mg dozėmis (2 kartus per dieną); vienas metformino dozės pavyzdys yra 500 mg iki 5 kartų per dieną".

(3) EP 0749751A2 (Takeda) aprašytas tiazolidendioninio jautrumo insulinui stiprintojo (tokio kaip pioglitazonas) ir metformino derinys.

Nei viename iš aukščiau duotų literatūros šaltinių nėra siūloma naudoti metformino turinčius diabetinius derinius vaistų mažai gavusių pacientų pirmosios eilės gydymui.

Keletas apibrėžtų metformino ir gliburido (glibenklamido) derinių dabar yra prekyboje už JAV ribų. Tokie deriniai yra: (1) 400 mg metformino/2,5 mg glibenklamido deriniai (Boehringer'io Bi-Euglucon Argentinoje ir Bi-Euglikon M Italijoje; Guidotti/Menarini'o Glibomet Dominikos Respublikoje ir Italijoje; HMR'o Normell Graikijoje ir Hoechst'o Suguan-M Italijoje; Sun Pharma'os Glucored Indijoje; Monsanto (Searle) Benclamet Indijoje; Guidotti'o Glibomet Libane; Berlin Chemie/Menarini'o Glibomet Slovakijos Respublikoje ir Roche's B-Euglucon Urugvajuje); (2) 500 mg metformino/5 mg glibenklamido deriniai (Sun Pharma'os Glucored Indijoje; Monsanto (Searle'os) Benclamet Indijoje, USV'o Duotrol Indijoje ir Lakeside'o (Roche) B-Euglucon Meksikoje); (3) 500 mg metformino/2,5 mg glibenklamido deriniai (Molteni'o Glucomide Italijoje, Lakeside's (Roche) Bi-Euglucon M Meksikoje ir Szabo Dublex Urugvajuje); ir (4) 1 g metformino/5 mg glibenklamido (Silanes'o Sil-Norboral Meksikoje).

Glucophage® (Bristol-Myers Squib'o metforminas) etiketėje, Physicians Desk Reference 1999, skyrelyje "Indikacijos ir naudojimas" nurodoma, kad Glucophage gali būti naudojamas kartu su sulfonilkarbamidu. Be to, skyrelyje "Dozavimas ir vartojimas" "Vienalaikė Glucophage ir peroralinė sulfonilkarbamido terapija" nurodoma tada, kai "jeigu pacientai nedavė atsako į maksimalios dozės keturių savaičių Glucophage monoterapiją, turi būti svarstoma ar nereikia laipsniškai pridėti peroralinių

sulfonilkarbamidų toliau duodant maksimalią Glucophage dozę.....Naudojant kartu Glucophage ir sulfonilkarbamido terapiją gali būti pasiekama norimo gliukozės kiekio kraujyje kontrolė suregulius kiekvieno vaisto dozę. Tačiau turi būti dedamos pastangos nustatyti maksimalią veiksmingą kiekvieno vaisto dozę šiam tikslui pasiekti". Rekomenduojamas Glucophage dozavimo režimas yra pradinė 500 mg dozė du kartus per dieną arba 850 mg vieną kartą per dieną, didinant dozes po 500 mg kas savaitę arba po 850 mg kas 2 savaites iki pasiekama iš viso 2000 mg per dieną.

Italijos B-Euglucon M ir Suguan M (400 mg metformino/2,5 mg glibenklamido) informaciniuose lapeliuose nurodoma, kad šie vaistų deriniai yra naudojami pirminio arba antrinio rezistentiškumo sulfonilkarbamidams atvejais (tai yra kaip antrosios arba trečiosios eilės terapija) ir kad vartojama 1/2 tabletės per dieną dozė, didinant po 1/2 tabletės kartas nuo karto pagal glikeminius pokyčius iki 4 tablečių per dieną.

Italijos Glibomet (400 mg metformino/2,5 mg glibenklamido) ir Glucomide (500 mg metformino/2,5 mg glibenklamido) informaciniuose lapeliuose nurodoma, kad šie vaistų deriniai yra naudojami 2 tipo diabetui, kuris yra nekontroliuojamas arba negali būti kontroliuojamas vien tik dieta arba dieta ir sulfonilkarbamidu, gydyti (tai yra pirmosios eilės terapijoje arba antrosios eilės terapijoje).

Italijos Glibomet informaciniame lapelyje nurodoma 2 tablečių dienos dozė, tai yra 800 mg metformino ir 5 mg glibenklamido, iki 2 gramų metformino. Italijos Glucomide informaciniame lapelyje nurodoma 2 kapsulių dienos dozė, tai yra 1000 mg metformino iki 2 gramų metformino ir 5 mg glibenklamido.

Išradimo aprašymas

Šiame išradime yra pateikiama mažos dozės farmacinė kompozicija, į kurią įeina metformino ir bent vieno kito priešdiabetinio agento, geriausia gliburido, derinys; šis derinys turi bent jau iš esmės ekvivalentinį veiksmingumą gydant vaistų mažai gavusius pacientus (pirmosios eilės terapija) kaip ir metformino ir kito priešdiabetinio agento deriniai, naudojami žymiai didesnėmis dozėmis kaip bendrai priimta medicinos praktikoje

pirmosios eilės diabetui gydyti. Tačiau šio išradimo mažos dozės farmacinės kompozicijos naudojimas duoda žymiai sumažintus šalutinius poveikius, lyginant su tokiu pačiu deriniu, naudojamu paprastai skiriamomis didesnėmis dozėmis.

Reikia suprasti, kad į mažos dozės šio išradimo kompozicijas įeina "maža dozė" bent vieno iš veikliųjų priešdiabetinių vaistų komponentų, tai yra mažesnė dozė nei tokių vaistų dozė, skiriama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės diabeto terapijoje. Taigi, aukščiau minėta mažos dozės farmacinė kompozicija apims mažą aukščiau apibūdintą metformino dozę arba mažą aukščiau apibūdintą dozę kito priešdiabetinio agento, arba aukščiau apibūdintą mažą dozę ir metformino, ir kito priešdiabetinio agento.

Pagal šį išradimą, efektyvumas pirmosios eilės terapijoje, gydant diabetą mažai vaistų vartojusiems pacientams, yra pasiekiamas naudojant mažos dozės šio išradimo kompoziciją, kurioje vartojama metformino dienos dozė gali būti tokia, kaip paprastai skiriama medicinos praktikoje gydant diabetą pirmosios eilės pacientams, ir pageidautina, kad ji būtų ribose nuo pradinės dienos dozės, kuri yra maždaug $1/5$ pradinės bendrai medicinos praktikoje naudojamos dienos dozės pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti, iki dienos palaikomosios dozės, kuri yra maždaug $2/3$ palaikomosios dozės paprastai naudojamos per dieną pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

Geriausia, kai šio išradimo mažos dozės kompozicijoje metformino dienos dozė yra nuo pradinės dienos dozės, kuri yra tik 25-60 % pradinės bendrai medicinos praktikoje naudojamos dienos dozės diabetui gydyti pirmosios eilės terapijoje, iki dienos palaikomosios dozės, kuri yra maždaug 40-60 % palaikomosios dozės bendrai naudojamos per dieną pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

Taigi, iš tikrųjų šio išradimo mažos dozės kompozicija bus naudojama pirmosios eilės terapijoje dienos dozėmis, kurios yra mažesnės nei maždaug 800 mg metformino per dieną, geriau ne didesnės nei maždaug 750 mg metformino per dieną, dar geriau ne didesnės nei maždaug 600 mg metformino per dieną, o geriausiai (pradinė dozė) nuo maždaug 160 iki maždaug 225 mg per dieną, kaip viena dozė arba padalintomis dozėmis 1-4 kartus per dieną.

Kitas priešdiabetinis agentas (geriausia sulfonilkarbamidas, pageidautina gliburidas) gali būti naudojamas dienos dozėmis, kurios yra bendrai skiriamos gydant diabetą pirmosios eilės terapijoje, ir pageidautina, kad jos būtų ribose nuo pradinės dienos dozės, kuri yra maždaug $1/10$ kito priešdiabetinio agento pradinės dienos dozės, bendrai naudojamos medicinos praktikoje diabetui gydyti kaip pirmosios eilės terapija, iki dienos palaikomosios dozės, kuri yra maždaug $2/3$ kito priešdiabetinio agento palaikomosios dozės, bendrai naudojamos pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

Geriausia, kai kitas priešdiabetinis agentas bus naudojamas dienos dozėmis, kurių intervalas yra nuo pradinės dienos dozės, kuri yra tik 20-60 % pradinės bendrai medicinos praktikoje naudojamos tokio priešdiabetinio agento dienos dozės pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti, iki dienos palaikomosios dozės, kuri yra maždaug 40-60 % tokio kito priešdiabetinio agento palaikomosios dozės, bendrai naudojamos pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

Aukščiau minėta kito priešdiabetinio agento (pageidautina gliburido) dienos dozė apima intervalą nuo tokio priešdiabetinio agento pradinės dienos dozės (pavyzdžiui, 0,1-1,5 mg gliburido) iki maksimalios palaikomosios dienos dozės, skiriamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti. Gliburido atveju pageidautina, kad dienos dozė būtų iki $2/3$ dienos dozės, skiriamos priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti, tai yra iki maždaug 4,5 mg, geriau iki maždaug 3,75 mg gliburido per dieną, vartojant kaip vienkartinę dozę arba padalintomis dozėmis 1-4 tabletės per dieną.

Čia naudojamas terminas "mažos dozės derinys", "mažos dozės kompozicija" arba "mažos dozės farmacinė kompozicija", aprašant tinkamiausią išradimo kompoziciją, reiškia kompoziciją, į kurią įeina metformino pradinė dozė, kuri yra maždaug $1/5$ pradinės bendrai medicinos praktikoje naudojamos pradinės dienos dozės pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti, iki maždaug $2/3$ metformino palaikomosios dienos dozės, paprastai skiriamos pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti. Aukščiau minėtos metformino dienos dozės apima pradinės metformino dienos dozės (pavyzdžiui, tik 160 mg) ir metformino dozės, nustatytas titruojant iki

maksimalios palaikomosios dozės, kuri yra mažesnė nei maždaug 800 mg per dieną, geriau mažesnė nei 750 mg per dieną; o kitas priešdiabetinis agentas yra vartojamas čia nurodytais kiekiais.

Iki šiol metformino ir kito priešdiabetinio vaisto, pavyzdžiui, sulfonilkarbamido, tokio kaip gliburidas, deriniai su keletu išimčių buvo paprastai naudojami kaip antrosios eilės terapija gydant 2 tipo diabetą. Bendrai priimtoje medicinos praktikoje dienos dozės tokiai antrosios eilės terapijai, naudojant apibrėžtus metformino ir gliburido derinius, yra nuo 3 iki 4 tablečių, turinčių nuo 400 iki 500 mg metformino ir nuo 2 iki 2,5 mg gliburido, arba nuo maždaug 1200 iki 2000 mg metformino ir nuo 6 iki 10 mg gliburido per dieną.

Kaip nurodyta aukščiau apie Italijoje pardavinėjamus Glibomet ir Glucomide (fiksuoti metformino ir gliburido deriniai), šie deriniai gali būti naudojami kaip pirmosios eilės terapija (vaistų mažai gavusiems pacientams) 800-1000 mg iki 2 gramų metformino ir 5 mg glibenklamido (gliburido) dienos dozėmis. Ši dienos dozė čia yra vadinama "bendrai įprastoje medicinos praktikoje priimta dozė pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti" arba "anksčiau naudojamos dozės" arba "ankstesnės dienos dozės".

Aukščiau minėtos dozės gali būti apimamos terminu "dozės, skiriamos įprastoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijai diabetui gydyti".

Kaip nurodyta aukščiau apie Italijoje pardavinėjamus Boehringer'io Bi-Euglucon M ir Hoechst'o Suguan M (fiksuoti metformino ir glibenklamido deriniai), šie deriniai gali būti naudojami kaip antrosios eilės terapija, pradedant nuo 1/2 tabletės, tai yra 200 mg metformino ir 1,25 mg glibenklamido. Pradinės arba startinės mažos dozės yra naudojamos norint nustatyti, ar pacientas gali pernešti šiuos vaistus, ir šios dozės yra palaipsniui didinamos po 1/2 tabletės iki 4 tablečių per dieną, kol pasiekama veiksminga dozė. Pradinės arba startinės 1/2 tabletės arba 200 mg metformino ir 1,25 mg glibenklamido dienos dozės nėra nagrinėjamos Boehringer'io ir Hoechst'o ir gydytojų, prirašančių šiuos vaistus kaip "bendrai priimtoje medicinos praktikoje prirašomos dozės diabetui gydyti".

Netikėtai buvo rasta, kad metformino ir gliburido derinio pagal šį išradimą naudojimas duoda tokius privalumus. Maža metformino dozė yra insulino sensibilizatorius ir mažina rezistentiškumą insulinui kepenyse,

raumenyse ir kasoje. Mažos dozės metformino-gliburido derinys veikia į kasą kaip gliukozės sensibilizatorius; jis mažina gliukozės toksiškumą kasoje ir gerina kasos funkciją.

Be to, šiame išradime yra pateikiamas diabeto, ypač 2 tipo diabeto, gydymo būdas vaistų mažai naudojusiems pacientams, į kurį įeina terapiškai efektyvios mažos dozės šio išradimo kompozicijos, turinčios metformino ir bent vieno kito priešdiabetinio agento (geriausia gliburido) skyrimo čia aprašytomis dozėmis, kur ši kompozicija duoda bent jau iš esmės tokį patį efektyvumą gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams kaip ir metformino ir minėto kito priešdiabetinio agento, naudojamo bendrai priimtoje medicinos praktikoje priimtomis dozėmis pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti, bet turinčios iš esmės sumažintus šalutinius poveikius, stadija gydymo reikalingam vaistų mažai vartojusiam pacientui pirmosios eilės terapijoje.

Be to, šiame išradime yra pateikiamas gliukozės kiekio plazmoje nevalgius sumažinimo, rezistentiškumo insulinui sumažinimo, hemoglobino A_{1c} kiekio sumažinimo, insulino kiekio padidinimo pavalgius ir/arba gliukozės kiekio kitimo pavalgius sumažinimo diabetiniam pacientui būdas, apimantis mažos dozės šio išradimo farmacinės kompozicijos, turinčios metformino/kito priešdiabetinio agento, geriausia gliburido, derinį, skyrimą pacientui-žmogui. Geriau, kad ši mažos dozės farmacinė kompozicija būtų skiriama kaip pirmosios eilės terapija ir kad pacientas-žmogus būtų vaistų mažai vartojęs pacientas.

Įgyvendinant šio išradimo būdą naudojant tinkamiausią mažos dozės šio išradimo farmacinę kompoziciją, į kurią įeina metforminas ir gliburidas, vaistų mažai vartojusių pacientų diabetui gydyti, buvo rasta, kad gydymo efektyvumas gydant vaistų mažai vartojusius pacientus yra bent jau iš esmės toks pats, o šalutinių efektų (šalutiniai poveikiai į skrandį ir žarnyną ir hipoglikemija) apimtis yra stebėtinai smarkiai ir iš esmės sumažinta, lyginant su pacientais, vartojusiais ankstesnes metformino ir gliburido dienos dozes, bendrai priimtas medicinos praktikoje gydant diabetą. Taigi, kadangi gydymo efektyvumas vaistų mažai vartojusiems pacientams, matuojant jį hemoglobino A_{1c} kiekio sumažėjimu, lyginant su bazine linija laikui bėgant, gliukozės kiekio plazmoje nevalgius (FPG) sumažėjimu, insulino kiekio padidėjimu pavalgius ir gliukozės kiekio kitimo pavalgius (PPG) sumažėjimu, yra iš esmės vienodas

kaip ir aukščiau aprašytiems pacientams, naudojant mažos dozės šio išradimo farmacinę kompoziciją ir ankstesnes dienos dozes arba ankstesnius derinius, hipoglikemijos apimtis vaistų mažai vartojusių pacientų gydymo ankstesnėmis dozėmis atveju yra daugiau nei 3 kartus didesnė nei pacientų, gydytų šio išradimo mažos dozės farmacine kompozicija, o skrandžio ir žarnyno šalutinių poveikių apimtis vaistų mažai vartojusių pacientų gydymo ankstesnėmis dozėmis atveju yra daugiau nei 20 % didesnė nei pacientų, gydytų šio išradimo mažos dozės farmacine kompozicija.

Tinkamiausios metformino ir gliburido derinio dienos dozės bus nuo maždaug 175 iki maždaug 600 mg metformino, geriau nuo maždaug 200 mg iki maždaug 500 mg metformino, dar geriau nuo maždaug 250 iki maždaug 400 mg metformino ir nuo maždaug 0,5 iki maždaug 4,5 mg gliburido, geriau nuo maždaug 0,625 iki maždaug 3,75 mg gliburido, o dar geriau nuo maždaug 1 iki maždaug 1,5 mg gliburido.

Smulkus išradimo aprašymas

Čia naudojamas terminas "diabetas" reiškia 2 tipo (arba II tipo) diabetą arba ne nuo insulino priklausantį cukrinį diabetą (NIDDM).

Čia naudojamas terminas "metforminas" reiškia metforminą arba jo farmaciškai priimtina druską, tokią kaip hidrochloridas, metformino (2:1) fumaratą ir metformino (2:1) sukcinatą, aprašytus JAV paraiškoje Ser. No.09/262526, paduotoje 1999 m. kovo 4 d., hidrobromidą, p-chlorfenoksiacetatą arba embonatą ir kitas žinomų mono- ir dibazinių karboksirūgščių druskas, įskaitant aprašytas JAV patente No. 3174901; visos jos yra vadinamos metforminu. Pageidautina, kad čia naudojamas metforminas būtų metformino hidrochloridas, būtent, metforminas, parduodamas kaip Microphage® (Bristol-Myers Squibb kompanijos prekės ženklas).

Čia naudojamas terminas "iš esmės sumažinti šalutiniai poveikiai" reiškia sumažintą apimtį hipoglikemijos ir nepalankių poveikių į skrandį ir žarnyną, įskaitant viduriavimą, pykinimą/vėmimą ir/arba pilvo skausmą, atsirandančius naudojant šio išradimo mažos dozės farmacinę kompoziciją vaistų mažai vartojusiems pacientams, lyginant su pacientais, vartojančiais

tuos pačius šio išradimo kompozicijos veikliuosius komponentus, bet didesnėmis dozėmis, kaip yra skiriama įprastoje medicinos praktikoje gydant diabetą.

Čia naudojamas terminas "bent jau iš esmės vienodas efektyvumas" gydant 2 tipo diabetą reiškia šio išradimo mažos dozės kompozicijos efektyvumą sumažinti ir/arba palaikyti hemoglobina A_{1c} (glikozilintas hemoglobinas) 7 % arba mažiau, sumažinti rezistentiškumą insulinui (padidinant insulino kiekį pavalgius) ir/arba padidinti gliukozės kiekio pavalgius (PPG) kitimą, gydant vaistų mažai vartojusius pacientus, lyginant su pacientais, gydytais tais pačiais šio išradimo kompozicijos veikliaisiais komponentais, bet didesnėmis dozėmis, kaip yra skiriama įprastoje medicinos praktikoje gydant diabetą.

Čia naudojamas terminas "kitimas pavalgius" reiškia skirtumą tarp gliukozės kiekio pavalgius (PPG) ir gliukozės kiekio plazmoje nevalgius (FGP).

Šio išradimo mažos dozės kompozicijoje bus metformino, naudojamo derinyje su kitu priešdiabetiniu agentu (taip pat čia vadinamu "kitas priešdiabetinis agentas"), kuris gali būti vartojamas peroraliniu būdu, tokia pačia dozuota forma arba atskiromis dozuotomis formomis arba injekcijomis.

Kitu priešdiabetiniu agentu gali būti vienas arba daugiau iš šių agentų: sulfonilkarbamidas, gliukozidazės inhibitorius, tiazolidindionas, insulino sensibilizatorius, panašus į gliukagoną peptidas-1 (GLP-1), insulinas, PPAR α/γ dvigubasis antagonistas, meglitinidas ir/arba $\alpha P2$ inhibitorius.

Manoma, kad metformino naudojimas derinyje su kitu priešdiabetiniu agentu pagal šį išradimą duoda priešhiperglikeminius efektus, kurie yra didesni nei galima pasiekti su kiekvienu iš šių vaistų atskirai ir didesni nei bendri suminiai priešhiperglikeminiai efektai, kuriuos duoda šie vaistai.

Pageidautina, kad kitu priešdiabetiniu agentu būtų sulfonilkarbamidas, toks kaip gliburidas (taip pat žinomas kaip glibenklamidas), glimepridas (aprašytas JAV patente No. 4379785), glipridas, glipizidas, gliklazidas arba chlorpropamidas, ir/arba kiti žinomi sulfonilkarbamidai arba kiti priešhiperglikeminiai agentai, kurie veikia į nuo ATP priklausantį β -ląstelių kanalą; geriausias yra gliburidas. Sulfonilkarbamidas gali būti vartojamas toje

pačioje peroralinėje dozuotoje formoje su metforminu arba atskiroje peroralinėje dozuotoje formoje.

Metforminas su sulfonilkarbamidu bus naudojamas masių santykiu nuo maždaug 1000:1 iki maždaug 10:1, geriau nuo maždaug 400:1 iki maždaug 100:1, dar geriau nuo maždaug 250:1 iki maždaug 150:1, o optimaliausia yra 200:1.

Peroraliniu priešdiabetiniu agentu taip pat gali būti gliukozidazės inhibitorius, toks kaip akarbozė (aprašyta JAV patente No.4904769), vaglibozas, miglitolis (aprašytas JAV patente No.4639436), kuris gali būti vartojamas atskira peroraline dozuota forma arba toje pačioje su metforminu dozuotoje formoje.

Metforminas su gliukozidazės inhibitoriumi bus naudojamas masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 50:1.

Kitu priešdiabetiniu agentu gali būti naudojamas meglitinidas, pavyzdžiui, repaglinidas (Prondin®, NovoNordisk) arba nataglinidas (Starlex®, Novartis), kurie gali būti vartojami atskira peroraline dozuota forma arba toje pačioje su metforminu dozuotoje formoje.

Metforminas su meglitinidu bus naudojamas masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 500:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 300:1.

Metforminas gali būti naudojamas derinyje su tiazolidindioniniu peroraliniu priešdiabetiniu agentu arba kitais insulino sensibilizatoriais (kurie turi įtaką į insulino jautrumą NIDDM pacientams), tokiais kaip troglitazonas (Warner-Labert'o Rezulin®, aprašytas JAV patente 4572912, roziglitazonas (SKB-Avandia®), pioglitazonas (Takeda-Lilly-Actos®), Mitsubishi'io MCC-555 (aprašytas JAV patente No.5594016), Glaxo-Welcome GL-262570, englitazonas (CP-68722, Pfizer) arba darglitazonas (CP-86325, Pfizer), kurie gali būti vartojami atskira peroraline dozuota forma arba toje pačioje su metforminu dozuotoje formoje.

Metforminas su tiazolidindionu bus naudojamas masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 5:1.

Tiazolidindionas mažesniais nei maždaug 150 mg peroralinio priešdiabetinio agento kiekiais gali būti įterpiamas į vieną tabletę su metforminu.

Kitu priešdiabetiniu agentu gali būti aP2 inhibitorius, toks kaip aprašytas JAV atskirtojoje paraiškoje No.60/100677, paduotoje 1998 m. rugsėjo 17 d., ir No.60/127745, paduotoje 1999 m. balandžio 5 d., kurių aprašymai yra čia pridedami kaip literatūros šaltiniai. Naudojamos dozės yra nurodytos šiose paraiškose.

Metforminas su aP2 inhibitoriumi bus naudojamas masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 2:1. aP2 inhibitorius ir metforminas gali būti įterpiami į tą pačią arba atskiras dozuotas formas.

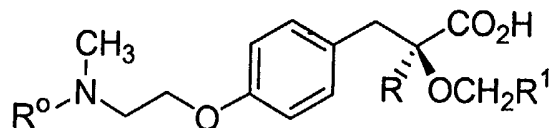
Metforminas taip pat gali būti naudojamas derinyje su neperoraliniu priešhiperglikeminiu agentu, tokiu kaip insulinas arba panašus į gliukagoną peptidas-1 (GLP-1), kaip antai GLP-1(1-36)amidas, GLP-1(7-36)amidas, GLP-1(7-37) (kaip aprašyta JAV patente No.5614492, Habener, kurio aprašymas yra pridedamas kaip literatūros šaltinis), kurie gali būti vartojami injekcijomis arba panaudojant transderminius arba burninius įtaisus.

Jeigu yra, sulfonilkarbamidas, toks kaip gliburidas, glimepridas, glipiridas, glipizidas, chlorpropamidas arba gliklazidas, tiazolidindionas, toks kaip troglitazonas, roziglitazonas arba pioglitazonas, gliukozoksidazės inhibitorius akarbozė arba miglitolis, meglitinidas, toks kaip repaglinidas arba nataglinidas, arba insulinas gali būti naudojami aukščiau aprašytais kompozicijomis ir Physicians' Desk Reference nurodytomis kompozicijomis, kiekiais ir dozėmis.

Jeigu yra, GLP-1 peptidai gali būti vartojami peroralinėmis burininėmis vaisto formomis, per nosį arba parenteriniu būdu, kaip aprašyta JAV patentuose Nos. 55346701 (TheraTech), 5614492 ir 5631224, kurie yra pridedami kaip literatūros šaltiniai.

Metforminas gali būti naudojamas derinyje su kitu priešdiabetiniu agentu, kuris gali būti PPAR α/γ dvigubasis antagonistas, kaip antai N-benzildioksotiazolidilbenzamido darinys, toks kaip aprašytas WO 96/38428 5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoksi-N-[4-(trifluormetil)benzil]benzamid

(KRP-297), WO 98/05531 (Ligand Pharmaceuticals, Inc.), kuriame aprašyta 2-(4-[2,4-difluorfenil]-1-heptilureido)etil]fenoksi-2-metilsviesto rūgštis, ir WO 97/25042 bei WO 96/04260 (SKB), kuriuose aprašyti benzoksazolo ir piridino dariniai, kurių formulė:



arba jo farmaciškai priimtina druska, ir/arba jo farmaciškai priimtinas solvatas, kuriuose R^0 reiškia 2-benzoksazolilą arba 2-piridilą, o R^1 reiškia CH_2OCH_3 arba CF_3 , kaip antai (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoksazolil)-N-metilamino)etoksi]fenil]-2-(2-metoksi-etoksi)propano rūgštis arba (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoksazolil)-N-metilamino)etoksi]fenil]-2-(2,2,2-trifluoretoksi)propano rūgštis arba jos farmaciškai priimtina druska ir/arba jos farmaciškai priimtinas solvatas. Naudojamos dozės yra duotos aukščiau nurodytuose literatūros šaltiniuose.

Metforminas su PPAR α/γ dvigubuoju antagonistu bus naudojamas masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 5:1.

Kai metforminas yra naudojamas derinyje su PPAR α/γ dvigubuoju antagonistu, derinys gali būti naudojamas peroraline dozuota forma, tokia kaip tabletė arba kapsulė, kas yra suprantama specialistams.

Tinkamesni yra mažos dozės metformino ir gliburido deriniai, ir esant reikalui, insulino sensibilizatorius, toks kaip glitazonas, pavyzdžiui, roziglitazonas, pioglitazonas arba troglitazonas.

[gyvendinant šį išradimą, bus naudojama mažos dozės farmacinė kompozicija, turinti metformino ir bent vieno kito priešdiabetinio agento kartu su farmaciniu tirpikliu arba skiedikliu. Mažos dozės farmacinė kompozicija gali būti paruošiama naudojant įprastus kietus arba skystus tirpiklius arba skiediklius ir norimam vartojimo būdui tinkančius farmacinius priedus. Šio išradimo mažos dozės kompozicija gali būti skiriama žinduoliams, įskaitant žmones, beždžiones, šunis ir t.t., peroraliniu būdu, pavyzdžiui, tablečių,

kapsulių, granulių arba miltelių forma, arba ji gali būti skiriama parenteriniu būdu injekcijoms skirtų preparatų forma. Dozės mažai vaistų vartojusiems pacientams yra aprašytos aukščiau, kurios gali būti skiriamos kaip vienkartinė dozė arba atskiromis dozėmis 1-4 kartus per dieną.

Aukščiau aprašytose dozuotose formose taip pat gali būti reikiamo fiziologiškai priimtino nešiklio, pagalbinės medžiagos, tepalo, buferio, priešbakterinio agento, turį suteikiančios medžiagos (tokios kaip manitolis), antioksidantų (askorbo rūgšties arba natrio bisulfito) arba panašių.

Skiriama dozė turi būti kruopščiai pritaikoma atsižvelgiant į paciento amžių, svorį ir būklę bei į vartojimo būdą, dozuotą formą ir režimą ir į norimą pasiekti rezultatą.

Metformino arba jo druskos ir kito priešdiabetinio agento derinys gali būti sukomponuojamas atskirai, arba, jeigu galima, vienoje vaisto formoje, naudojant įprastas sukomponavimo metodikas.

Į įvairias šio išradimo kompozicijas taip pat gali įeiti vienas arba daugiau užpildų arba pagalbinių medžiagų, kurių kiekis yra nuo maždaug 0 iki maždaug 90 % pagal masę, geriau nuo maždaug 1 iki maždaug 80 % pagal masę, tokių kaip laktozė, cukrus, kukurūzų krakmolai, modifikuotas kukurūzų krakmolai, manitolis, sorbitolis, neorganinės druskos, tokios kaip kalcio karbonatas, ir/arba celiuliozės dariniai, tokie kaip medžio celiuliozė ir mikrokristalinė celiuliozė.

Kaip priedas prie užpildų arba vietoj jų gali būti vienas arba daugiau rišiklių, kurių kiekis yra nuo maždaug 0 iki maždaug 35 %, geriau nuo maždaug 0,5 iki maždaug 30 %, skaičiuojant pagal kompozicijos masę. Tokių rišiklių, kurie yra tinkami šiame išradime, pavyzdžiais yra polivinilpirolidonai (molekulinė masė nuo maždaug 5000 iki maždaug 80000, geriau apie 40000), laktozė, krakmolai, tokie kaip kukurūzų krakmolai, modifikuotas kukurūzų krakmolai, cukrūs, gumiarabikas ir panašūs, o taip pat labai susmulkinto (mažiau nei 500 mikronų) vaško tipo riškis, toks kaip karnaubo vaškas, parafinas, spermacetis, polietileninis arba mikrokristalinis vaškas.

Kai kompozicija turi būti tabletės formos, į ją įeis vienas arba daugiau tabletavimo tepalų, kurių kiekis bus nuo maždaug 0,2 iki maždaug 8 %, geriau nuo maždaug 0,5 iki maždaug 2 % nuo kompozicijos masės, tokių kaip magnio stearatas, stearino rūgštis, palmitino rūgštis, kalcio stearatas, talkas,

karnaubo vaškas ir panašūs. Kiti įprasti ingredientai, kurie, esant reikalui, taip pat gali būti vaisto formoje, yra konservantai, stabilizatoriai, sukibimą mažinančios medžiagos arba silicio dioksido tipo slydimą didinantys kondicionieriai arba slydikliai, tokie kaip Syloid rūšies silicio dioksidas, o taip pat ir FD&C pigmentai.

Šio išradimo tabletės taip pat gali turėti dengiantį sluoksnį, kuris gali sudaryti nuo 0 iki maždaug 15 % nuo tabletės kompozicijos masės. Padengiantis sluoksnis, kuris yra uždedamas ant išorinės kietos fazės, kurioje yra įterptos vidinės kietos fazės dalelės, gali būti bet kokia įprasta padengimo kompozicija ir susidėti iš vieno arba daugiau plėvelę sudarančių medžiagų arba rišiklių, tokių kaip hidrofilinis polimeras, kaip antai hidroksipropilmetilceliuliozė, ir/arba hidrofobinis polimeras, kaip metakrilo rūgšties esterio neutralusis polimeras, etilceliuliozė, celiuliozės acetatas, polivinilo alkoholio-maleino rūgšties anhidrido kopolimerai, β-pineno polimerai, medžio dervų glicerilesteriai ir panašūs, ir vienas arba daugiau plastifikatorių, tokių kaip trietilcitratas, dietilftalatas, propilenglikolis, glicerolis, butilftalatas, ricinos aliejus ir panašūs. Ir tabletės šerdyje, ir dangos kompozicijose gali būti aliuminio dažalų spalvai suteikti.

Plėvelę sudarančios medžiagos yra uždedamos ant tabletės iš tirpiklių sistemos, kurioje yra vienas arba daugiau tirpiklių, įskaitant vandenį, alkoholius, kaip antai metilo alkoholį, etilo alkoholį arba izopropilo alkoholį, ketonus, kaip antai acetoną, etilmetilketoną, chlorintus angliavandenilius, kaip antai metileno chloridą, dichloretaną ir 1,1,1-trichloretaną.

Kai yra naudojami pigmentai, pigmentai bus uždedami kartu su plėvelę sudarančios medžiagos, plastifikatoriaus ir tirpiklio kompozicijomis.

Užbaigta dozuota forma yra arba presuota tabletė, arba kieta želatininė kapsulė, geriau tabletė. Ši tabletė gali būti padengta plėvele. Bendras vaisto kiekis dozuotoje formoje bus toks, kad dozuotos formos dydis būtų patogus pacientams.

Kai šio išradimo farmacinėje kompozicijoje yra metformino ir gliburido derinys, kompozicija bus vartojama taip, kad būtų pateikiama nuo maždaug 55 iki maždaug 500 mg metformino nuo vieno iki keturių kartų per dieną, mažiausiai 160 mg metformino per dieną ir daugiausiai mažiau nei maždaug

800 mg, geriausia iki maždaug 750 mg metformino per dieną. Gliburidą tinkamiausia vartoti nuo maždaug 0,5 iki maždaug 3,75 mg nuo vieno iki keturių kartų per dieną, daugiausia iki 4,5 mg per dieną.

Tinkamiausia mažos dozės šio išradimo kompozicija yra sudaryta iš metformino ir gliburido ir yra naudojama kaip pradinė terapija, tai yra kaip maisto papildas ir panaudojama glikemijos kontrolei pacientams, turintiems 2 tipo cukrinį diabetą.

ADA rekomenduoja gydymo tikslu laikyti $HbA_{1c} < 7\%$ (ADA. *Diabetes Care* 21 [Suppl.1]:S23-S31, 1998), kad būtų sumažinama 2 tipo cukrinio diabeto sukiamų komplikacijų, įskaitant vainikinę širdies ligą ir mikrovaskulines komplikacijas, rizika.

Tinkamiausio šio išradimo metformino-gliburido derinio dozavimas turi būti individualizuotas, remiantis efektyvumu ir pernešimu. Geriausia jį vartoti su valgiais ir reikia pradėti nuo mažos dozės, laipsniškai ją didinant. Idealiu atveju atsakas į gydymą turėtų būti įvertinamas nustatant HbA_{1c} (gliukozilintas hemoglobinas), kuris yra geresnis ilgalaikės glikemijos kontrolės indikatorius nei vien tik FPG. Visų 2 tipo cukrinį diabetą turinčių pacientų terapinis tikslas turėtų būti glikemijos kontrolės pagerinimas, įskaitant FPG, gliukozės kiekį pavalgius ir HbA_{1c} kiekius, pasiekiant normalų arba kiek galima artimesnį normaliam lygį. Pacientams turi būti atliekamas vaisto titravimas, kad būtų galima pasiekti ADA tikslą - $HbA_{1c} < 7\%$, pagal dozavimo rekomendacijas iki maksimalios rekomenduojamos dozės (ADA, *Diabetes Care* 21 [Suppl.1]:S23-S31, 1998).

Kaip pradinis gydymas, tinkamiausia šio išradimo metformino-gliburido derinio startinė dozė yra 250/1,25 mg vieną kartą per dieną valgant. Pacientams, kurių bazinės linijos $HbA_{1c} > 9\%$ arba gliukozės kiekis nevalgius yra $> 200\text{mg/dl}$, tinkamiausia rekomenduojama pradinė dozė yra 250/1,25 mg du kartus per dieną ryte ir vakare valgant. Geriausia dozę didinti 250/1,25 mg inkrementais kas 2 savaites iki minimalios efektyvios dozės, reikalingos pakankamai glikemijos kontrolei pasiekti. Pacientams, kuriems reikalinga papildoma glikemijos kontrolė, 250 mg/1,25 mg dozė gali būti padidinta iki 500/2,5 mg. Tačiau, kaip buvo nurodyta, tinkamiausia maksimali metformino

dienos dozė yra 600-750 mg, o tinkamiausia maksimali gliburido dienos dozė yra 3,75 mg.

Šio išradimo metformino-gliburido mažos dozės farmacinė kompozicija geriausiai bus sukomponuojama pagal nurodymus, aprašytus JAV paraiškoje Ser. No.09/353141, paduotoje 1999 m. liepos 14 d., kuri skelbia prioritetą pagal Europos paraišką No.98401781.4, paduotą 1998 m. liepos 15 d.; JAV paraiška yra pridedama kaip literatūros šaltinis.

Žemiau duodamos tinkamiausios mažos dozės metformino-gliburido kompozicijos.

Produkto tapatybė	Ingrediento kiekis, mg/tabletei 250/1,25
Ingredientas	
Metformino hidrochloridas	250,0
Gliburidas	1,25
Natrio kroskarmeliozė	3,0-15,0
Mikrokristalinė celiuliozė	15,0-60,0
Polivinilpirolidonas	3,0-18,0
Magnio stearatas	0,3-7,5
Plėvelinė danga*	4,5-12,0

*naudojama prekyboje esanti plėvelinė danga, tokia kaip Opadry (Colorcon, UK).

Ypatingai tinkamos mažos dozės metformino-gliburido kompozicijos yra tokios:

Produkto tapatybė	Ingrediento kiekis, mg/tabletei 250/1,25
Ingredientas	
Metformino hidrochloridas	250,0
Gliburidas	1,25
Natrio kroskarmeliozė	7,0
Mikrokristalinė celiuliozė	28,25
Polivinilpirolidonas	10,0
Magnio stearatas	0,6-6,0
Plėvelinė danga*	4,5-12,0

*naudojama prekyboje esanti plėvelinė danga, tokia kaip Opadry (Colorcon, UK).

Geriau, kad šio išradimo mažos dozės farmacinėse kompozicijose kietos peroralinės formos pavidale būtų metformino ir gliburido derinys, kuriame gliburido dalelių dydis būtų toks, kad daugiausiai 10 % smulkiųjų dalelių būtų didesnės nei 60 μ m. Pageidautina, kad gliburido dalelių dydis

būtų toks, kad daugiausiai 10 % smulkiųjų dalelių būtų mažesnės nei 3 μm ir daugiausiai 10 % smulkiųjų dalelių būtų didesnės nei 40 μm . Šis konkretus dalelių dydžių intervalas gali būti gaunamas sijoant arba malant oro srovės malūnu.

Antrajame įgyvendinimo variante šio išradimo mažos dozės kieta peroralinė dozuota forma turės metformino ir gliburido derinį, kuriame gliburido dalelių dydis yra toks, kad daugiausiai 25 % smulkiųjų dalelių yra mažesnės nei 11 μm ir daugiausiai 25 % smulkiųjų dalelių yra didesnės nei 46 μm .

Geriausia, kad 50 % smulkiųjų dalelių būtų mažesnės nei 23 μm .

Pats tinkamiausias yra metformino ir gliburido derinys, kuriame gliburido dalelių dydžių pasiskirstymas yra toks, kad apie 25 % jų reikšmių yra ne mažiau nei 6 μm , maždaug 50 % jų reikšmių yra 7-10 μm ir apie 75 % jų reikšmių yra ne daugiau nei 23 μm .

Mažos dozės šio išradimo farmacinė kompozicija tablečių formoje gali būti gaunama būdu, kuris apima tokias stadijas:

- a) šlapiojo granuliavimo būdu suformuojamos metformino ir gliburido granulės,
- b) granulės sumaišomos su tabletavimo priedais ir skiedikliais ir
- c) tokiu būdu gautas mišinys tabletuojamas tabletėmis.

Granulėms gauti naudojamas mišinys turi granuliavimo rišiklio. Geriausia, kai granuliavimo rišiklis yra polivinilpirolidonas, toks kaip, pavyzdžiui, polivinilpirolidonas, kurio molekulinė masė 45000. Polivinilpirolidono gali būti naudojama 2-4 % pagal masę galutinės tabletės masės atžvilgiu.

Po granuliavimo stadijos granulės gali būti sijoamos ir džiovinamos.

Po to granulės sumaišomos su skiedikliu ir tabletavimo priedais. Skiedikliu gali būti įprastas tabletėms gauti naudojamas užpildas, toks kaip mikrokristalinė celiuliozė. Tabletavimo priedu gali būti įprasta medžiaga, tokia kaip magnio stearatas.

Tada tokiu būdu gautos tabletės, esant reikalui, gali būti padengiamos hidrofiliniu celiuliozės polimeru ir talku. Geriausias hidrofilinis celiuliozės polimeras yra 2-hidroksipropilmetilceliuliozė.

Brėžinių aprašymas

Fig.1 ir 2 yra stulpeliniai grafikai, kuriuose pavaizduota hemoglobino A_{1c} (HbA_{1c}) pokytis nuo tablečių skaičiaus, veikiant fiksuotais metformino/gliburido deriniais, naudojamais pirmosios eilės terapijoje, lyginant su monoterapija, veikiant gliburidu arba metforminu.

Fig.3, 4 ir 5 yra stulpeliniai grafikai, kuriuose pavaizduota HbA_{1c} pokytis nuo laiko, veikiant fiksuotais metformino/gliburido deriniais, naudojamais pirmosios eilės terapijoje, lyginant su monoterapija, veikiant gliburidu arba metforminu.

Fig.6 yra stulpelinis grafikas, kuriame pavaizduotas gliukozės kiekio plazmoje nevalgius (FPG) pokytis nuo tablečių skaičiaus, veikiant fiksuotais metformino/gliburido deriniais, naudojamais pirmosios eilės terapijoje, lyginant su monoterapija, veikiant arba gliburidu, arba metforminu.

Fig.7 yra stulpelinis grafikas, kuriame pavaizduota bazinė linija ir insulino kiekiai pavalgius, veikiant fiksuotais metformino/gliburido deriniais, naudojamais pirmosios eilės terapijoje, lyginant su monoterapija, veikiant arba gliburidu, arba metforminu.

Fig.8A ir 8B yra stulpeliniai grafikai, kuriuose pavaizduota PPG pokytis nuo bazinės linijos ir po 20 savaičių, veikiant fiksuotais metformino/gliburido deriniais, naudojamais pirmosios eilės terapijoje, lyginant su monoterapija, veikiant arba gliburidu, arba metforminu.

Fig.9 yra stulpelinis grafikas, kuris vaizduoja hipoglikeminius simptomus subjektuose, veikiant fiksuotais metformino/gliburido deriniais, naudojamais pirmosios eilės terapijoje, lyginant su monoterapija, veikiant arba gliburidu, arba metforminu.

Fig.10 yra stulpelinis grafikas, kuris vaizduoja skrandžio-žarnyno šalutinių poveikių dažnį subjektams, veikiant fiksuotais metformino/gliburido deriniais, naudojamais pirmosios eilės terapijoje, lyginant su monoterapija, veikiant arba gliburidu, arba metforminu.

Toliau duodami pavyzdžiai atstovauja tinkamiausius išradimo įgyvendinimo variantus.

1 ir 2 pavyzdžiai

Metformino/gliburido turinčios tabletės gali būti pagamintos žemiau aprašytu būdu.

Metformino hidrochlorido-gliburido derinio tabletės
250mg/1,25 mg ir 500 mg/2,5 mg

Ingredientas	1 pavyzdys	2 pavyzdys
	Kiekis vienai tabletei (mg) 250 mg/1,25 mg	500 mg/2,5 mg
Metformino hidrochloridas	250,0	500,0
Gliburidas	1,25	2,5
Natrio kroskarmeliozė	7,00	14,0
Povidonas	10,00	20,0
Mikrokristalinė celiuliozė	28,25	56,5
Magnio stearatas	2,25	4,5
Plėvelinė danga*	6	12

*naudojama plėvelinė danga HPMC pagrindu

Metformino hidrochlorido/gliburido tabletetuoti produktai, 250 mg/1,25 mg ir 500 mg/2,5 mg, buvo supresuoti iš to paties granuliavimo. Mažesnės dozės tabletė buvo supresuota iš pusės metformino-hidrochlorido 500 mg/2,5 mg tabletės masės. Klinikiniams tikslams pagamintos tabletės buvo padengtos plėveline danga, naudojant hidroksipropilmetilceliuliozės (HPMC) plėvelinę dangą. Ši plėvelinė danga buvo nefunkcionaliai ir uždėta estetiniais tikslais. Plėvelinė danga, uždėta ant klinikinio produkto, buvo skaidri.

Klinikinių produktų gamybos procesas buvo toks:

Natrio kroskarmeliozė ir gliburidas buvo disperguoti kartu, po to sumaišyta su metformino hidrochloridu/magnio stearatu (99,5%;0,5 % pagal masę) didelės šlyties maišyklėje. Gautas sausas mišinys buvo granuluotas didelės šlyties maišyklėje su vandeniniu povidono tirpalu ir išdžiovintas "verdanciojo" sluoksnio džiovykloje apytikriai 60 °C temperatūroje pasiekiant specifinį drėgmės kiekį, nustatomą pagal nudžiuvimo nuostolius. Džiovintas granuliatas smulkinamas atrenkamuoju malūnu ir sumaišomas su mikrokristaline celiulioze naudojant vartojamą maišyklę. Naudojant šią maišyklę, įterpiamas magnio stearatas ir gaunamas galutinis mišinys.

Galutinis mišinys, naudojant tinkamą presą, yra presuojamas tabletėmis norimos masės, kuri buvo sureguliuota remiantis drėgmės nustatymais proceso metu. Teorinė tabletės masė (remiantis kompozicijos sudėtimi, neatsižvelgiant į drėgmę) 250 mg/1,25 mg dozės tabletei buvo 300 mg, o 500 mg/2,5 mg dozės tabletei – 600 mg.

Tabletės buvo dengiamos plėvele perforuotoje padengimo lėkštėje, naudojant atitinkamą nefunkcionalią plėvelinę padengimo sistemą HPMC pagrindu, kol buvo uždėta reikiamo storio danga. Tipiškas ant tablečių uždėtos plėvelinės dangos kiekis buvo 2 % pagal masę.

Prototipo derinio tablečių kompozicijos *in vivo* įvertinime buvo identifiкуotas dalelių dydžių pasiskirstymas, skirtas naudoti klinikinėje programoje palyginamam su Micronase bioprieinamumui iš derinio-produkto pasiekti. Bet kurios gliburido partijos dalelių dydžių pasiskirstymas buvo aprašytas trimis kumuliaciniais dydžių kriterijais: 25 % smulkiosios medžiagos, 50 % smulkiosios medžiagos (taip pat žinoma kaip masinis vidutinis dalelių dydis, MMPS) ir 75 % smulkiosios medžiagos reikšmių. Į klinikinę programą įėjo iš viso šešios gliburido vaistinės substancijos partijos su 25 % smulkiosios medžiagos, turinčios daleles 4-7 µm ribose, 50 % smulkiosios medžiagos, turinčios daleles 8-14 µm ribose ir 75 % smulkiosios medžiagos, turinčios daleles 17-26 µm ribose. Visos šešios gliburido partijos buvo sintezuotos to paties prekiautojo Profarmaco; keturias iš jų Profarmaco mikronizavo. Šių keturių pagamintų partijų dalelių dydžių pasiskirstymas detalizuotas tolimesnėje lentelėje.

Klinikinėje programoje naudotų gliburido vaistinės substancijos partijų dalelių dydžių duomenys

Partijos Nr.	Dalelės dydis ^A (vienetai yra ekvivalentiški rutulio skersmeniui, µm)		
	25 % smulkiosios medžiagos	50 % smulkiosios medžiagos	75 % smulkiosios medžiagos
1	5	9	21
2	5	9	21
3	4	8	18
4	5	9	18

^A Dalelių dydis matuotas pagal lazerio šviesos sklaidą, metodo etalonas #CRM 8532(#SM 248533)

Pasiūlyta dalelių dydžių specifikacija apima tris aukščiau aprašytus kumuliacinius dydžių kriterijus: priimtina masinį vidutinį dalelių dydį (50 % smulkiosios medžiagos), žemesniojo ketvirčio viršutinę ribą (25 % smulkiosios medžiagos) ir aukštesnįjį ketvirtį (75 % smulkiosios medžiagos). Ši gliburidui nustatyta dalelių dydžių specifikacija buvo paremta bioprieinamumo tyrimais iš įvairių klinikinių partijų patirties, dėl labai artimo pramonėje gaminamo gliburido dydžių pasiskirstymo ir dalelių dydžių nustatymo metodo tikslumo. Žemiau aprašyti dalelių dydžių kriterijai užtikrino gliburido ištirpimo ir bioprieinamumo iš metformino hidrochlorido-gliburido tablečių rezultatų reprodukciją.

25 % smulkiosios medžiagos dalelių dydžio reikšmė – ne daugiau nei 6 μm ;

50 % smulkiosios medžiagos dalelių dydžio reikšmė – 7-10 μm ;

75 % smulkiosios medžiagos dalelių dydžio reikšmė – ne daugiau nei 23 μm .

3 pavyzdys

A. 5 KLINIKINIŲ PROTOKOLŲ SANTRAUKA

(1) Tikslas

Šis tyrimas buvo vykdomas norint palyginti 2 dozuotų skirtingos dozės fiksuoto metformino/gliburido derinio produktų (aprašytų 1 ir 2 pavyzdžiuose) glikeminę kontrolę su placebo vaistų mažai gavusiems pacientams, turintiems 2 tipo cukrinį diabetą, kurie turėjo nepakankamą glikemijos kontrolę dieta ir pratimais. Tirtuose fiksuotuose skirtingos dozės dozuotuose deriniuose buvo 250 mg metformino su 1,25 mg gliburido ir 500 mg metformino su 2,5 mg gliburido. Glikemijos kontrolė buvo sekama naudojant hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) - ilgalaikį glikemijos kontrolės matavimą su aukso standartu. Buvo lyginamas vidutinis HbA_{1c} pokytis nuo bazinės linijos po 20 savaičių gydymo laikotarpio (4 savaitės stabili dozė vieną kartą per dieną, 4 savaitės dozės titravimas ir 12 savaičių stabili dozė). Gydymo fazė buvo tęsiama dar 12 savaičių, kad būtų galima įvertinti efektyvumo trukmę.

Atskirų fiksuoto derinio produkto komponentų įnašas buvo vertinamas lyginant derinio produkto trumpalaikės glikemijos parametrus su monoterapiniais vaistais po 4 savaičių stabiliojo periodo vartojant dozes vieną kartą per dieną. Buvo pasiekta glikemijos kontrolė su panašiu hipoglikemijos laipsniu naudojant fiksuotos dozės derinius, lyginant su vienu sulfonilkarbamidu arba šalutinių poveikių į skrandį ir žarnyną mažėjimo tendencija lyginant su vienu metforminu. Glikemijos kontrolė buvo pasiekta, esant šalutinių poveikių į skrandį ir žarnyną mažėjimo tendencijai lyginant su bet kuriuo vienu agentu. Buvo vertinama hipoglikemijos, skrandžio ir žarnyno simptomų ir laktato kiekių kitimo tendencija.

(2) Tyrimo vietos ir subjektai

Parinktieji subjektai buvo mažai vartoję vaistų arba nenaudoję peroralinio priešhiperglikeminio gydymo 2 mėnesius prieš atrinkimą. Buvo verbuojama maždaug 100 vietovių JAV ir parinkta iki daugiausiai maždaug 800 subjektų. Parinktieji subjektai buvo ir vyrai, ir moterys tarp 30 ir 78 metų amžiaus su diagnozuotu 2 tipo cukriniu diabetu, sumažintu gliukozės pernešimu arba sumažintu gliukozės kiekiu nevalgius, kurie turėjo nepakankamą glikemijos kontrolę maistu ir pratimais.

(2) Tyrimo planas ir trukmė

Šis tyrimas buvo 34 savaičių trukmės, daugiacentris, atsitiktinio parinkimo, kontroliuojamas pagal placebą, dvigubo aklumo, lygiagretus tyrimas, turintis, jeigu reikia, ilgalaikę, atviro žymėjimo gydymo fazę.

(4) Pasekmių matai

Pasekmių matų analizė B ir C laikotarpiuose buvo atlikta po to, kai buvo gauti visi duomenys iš 32 savaičių atsitiktinai parinkto gydymo laikotarpio.

Svarbiausia pasekmė - efektyvumo kitimas – buvo HbA_{1c} pokytis nuo bazinės linijos gydant dviem deriniais, lyginant su placebo, po 20 savaičių atsitiktinai parinkto gydymo.

Antrinės pasekmės apėmė tokias:

- Buvo lyginamas nepalankių atsitikimų mastas, ypačiai hipoglikemija ir šalutiniai poveikiai į skrandį ir žarnyną, tarp gydymo priemonių grupių po 20 ir 32 savaitių atsitiktinai parinkto gydymo.
- Buvo įvertinamas skaičius ir dalis subjektų, pasiekusių terapinį atsaką į gliukozę, tarp gydymo priemonių grupių po 20 ir 32 savaitių atsitiktinai parinkto gydymo.
- Buvo įvertinamas gliukozės kiekio sumažėjimas nevalgius ir praėjus 2 valandoms po valgio tarp gydymo priemonių grupių po 20 ir 32 savaitių atsitiktinai parinkto gydymo.

B. PAGRINDIMAS

Metforminas ir sulfonilkarbamidas, toks kaip gliburidas, yra žinomi ir yra veiksmingi gydant 2 tipo cukrinį diabetą. Šie du vaistai parodė sinergetinį poveikį į gliukozės kiekio mažinimą, naudojant juos derinyje. Kiekvienas iš šių vaistų gali būti naudojamas vienas kaip pirmosios eilės terapija. Jie taip pat gali būti naudojami derinyje vienas su kitu, jeigu monoterapija kiekvienu šių vaistų yra nepakankama. Šiuo metu nėra duomenų apie mažos dozės derinio terapiją pirmosios eilės naudojimui.

Buvo laukiama, kad gydymas fiksuotos dozės derinio tabletėmis pagerins glikemijos kontrolę pirmosios eilės terapijoje subjektams, turintiems 2 tipo cukrinį diabetą, kurie nepasiekia pakankamos kontrolės dieta ir pratimais. Buvo laukiama, kad glikemijos kontrolė bus pasiekama mažesnėmis dozėmis nei monoterapijoje, esant palyginamiems arba mažiau išreikštiems šalutiniams poveikiams nei atskirų agentų poveikiai, ir derinį bus patogiau vartoti.

Šis atsitiktinio parinkimo dvigubo aklumo, kontroliuojamas placebo subjektų, turinčių 2 tipo cukrinį diabetą, kurie nepasiekė pakankamos glikemijos kontrolės dieta ir pratimais, tyrimas tikrino tokias hipotezes:

1. Fiksuotos dozės metformino/gliburido derinio produkto vartojimas 20 savaitių laikotarpyje (4 savaitės pastovi vienkartinė dozė per dieną B laikotarpiu ir 16 savaitių gydymo C laikotarpiu) subjektams, turintiems 2 tipo cukrinį diabetą, kurie nepasiekė pakankamos glikemijos kontrolės dieta ir pratimais, duos žymų HbA_{1c} kiekio sumažėjimą, lyginant su placebo.

- ... 2. Fiksuotos dozės metformino/gliburido derinio produkto vartojimas 32 savaičių laikotarpyje subjektų, turinčių 2 tipo cukrinį diabetą, kurie nepasiekė pakankamos glikemijos kontrolės dieta ir pratimais, bus gerai pernešamas.

C. TIKSLAI

(1) Svarbiausias tikslas

Palyginti 2 dozuotų skirtingų dozių fiksuoto metformino/gliburido derinio tablečių (1 ir 2 pavyzdžiai), kurios buvo titruotos glikeminei kontrolei, po 20 savaičių peroralinio vartojimo įtaką į HbA_{1c} kiekių sumažinimą su placebo.

(2) Antriniai tikslai (apima tokius)

1. Įvertinti saugumą ir toleruojamumą tarp gydymo priemonių po 20 ir 32 savaičių atsitiktinio parinkimo terapijos. Glikemijos kontrolė gali būti pasiekta esant panašaus masto hipoglikemijai, su fiksuotos dozės deriniais, lyginant su vienu sulfonilkarbamidu, arba sumažinti šalutiniai poveikiai į skrandį ir žarnyną, lyginant su vienu metforminu.
2. Nustatyti po 20 savaičių ir nustatyti po 32 savaičių dalį subjektų, duodančių atsaką į glikemijos kontrolę peroraliniu būdu vartojamo kiekvieno metformino/gliburido derinio režimą, lyginant su terapiniu atsaku, gaunamu metformino monoterapijos, gliburido monoterapijos ir placebo režimuose. Terapinis plazmos gliukozės atsakas bus nustatytas kaip FPG < 126 mg/dl (remiantis dabartinėmis ADA nuorodomis FPG). Terapinis HbA_{1c} atsakas bus apibrėžiamas kaip HbA_{1c} < 7 %.
3. Nustatyti po 20 savaičių ir nustatyti po 32 savaičių gliukozės kiekio nevalgius ir gliukozės kiekio praėjus 2 valandoms po valgio sumažėjimą ir insulino kiekius po peroraliniu būdu vartojamo kiekvieno metformino/gliburido derinio režimo, lyginant su gliukozės kiekio nevalgius ir gliukozės kiekio praėjus 2 valandoms po valgio

sumažėjimu ir insulino kiekiais, gaunamais metformino monoterapijoje, gliburido monoterapijoje ir vartojant placebo.

4. [vertinti HbA_{1c} kiekių sumažėjimo trukmę po 32 savaičių fiksuoto metformino/gliburido derinio produkto vartojimo.
5. [vertinti fiksuotų metformino/gliburido derinio produktų ilgalaikį saugumą ir efektyvumą.

D. TYRIMO PLANAS

Tai buvo daugiacentris, atsitiktinio parinkimo, penkių skirtingų gydymo priemonių grupių, lygiagerčių grupių, dvigubo aklumo, kontroliuojamas pagal placebo fiksuoto metformino/gliburido derinio tablečių tyrimas kaip pirmosios eilės terapija subjektams, turintiems 2 tipo cukrinį diabetą, kurie nepasiekė pakankamos glikemijos kontrolės (HbA_{1c} < 7 %) dieta ir pratimais. Pacientai buvo mažai vartoję vaistų arba prieš atrinkimą nebuvo gydyti peroraliniais priešhiperglikeminiais vaistais 2 mėnesius. Į bandymą buvo įtraukta apie 100 JAV vietovių iki daugiausiai 800 pacientų, turinčių 2 tipo cukrinį diabetą, kurie nepasiekė pakankamos glikemijos kontrolės, apibrėžiamos HbA_{1c} tarp 7 ir 11 %, dieta ir pratimais. Minimalus pacientų skaičius, kurio reikia svarbiausiam rezultatui gauti, yra iš viso 500 pacientų arba 100 pacientų kiekvienai gydymo priemonės grupei. Tačiau buvo verbuojama iki 6 mėnesių, kad būtų užverbuota iki mažiausiai 150 pacientų kiekvienai gydymo priemonės grupei, norint gauti papildomą informaciją apie saugumą. Planas apėmė tris laikotarpius:

(1) **A laikotarpis** – Dvi savaitės dietos ir placebo

[vadinė fazė

[šią pradinę fazę įeina instrukcijos apie eukalorinę, svorį palaikančią diabetikams tinkamą dietą, atitinkančią ADA nurodymus, arba subalansuotą dietą iš maždaug 55 % angliavandenių, 20 % baltymų ir 25 % riebalų. Daugybės kapsulių ir tablečių vartojimo pernešimas buvo kontroliuojamas pagal placebo. Buvo išdalinti gliukozės matuokliai į namus su jų naudojimo instrukcija.

- (2) **B laikotarpis** – 4 savaitių trukmės dvigubo aklumo, vartojimo vieną kartą per dieną stabilios dozės fazė

B laikotarpis pradėjo atsitiktinio parinkimo, dvigubai akla, lygiagrečiai, susidedančią iš keturių dalių imitacinę gydymo fazę. Parinktieji pacientai buvo atsitiktinai paskirti į vieną iš 5 gydymo priemonės tyrimo grupių, kuriose buvo duodamas placebo, gliburido monoterapija, metformino monoterapija ir dviejų skirtingų dozių fiksuoto metformino/gliburido derinio produktas (1 ir 2 pavyzdys). Subjektams buvo duodama dozė vieną kartą per dieną 4 savaites taip, kad produkto-derinio atskirų komponentų įnašas galėtų būti vertinamas pagal trumpalaikės glikemijos parametrus.

Šis 4 savaitių laikotarpis, imant pastovią vienkartinę dienos dozę, parodė produkto-derinio atskirų komponentų įnašą, naudojant trumpalaikės glikemijos parametrus. Glikemijos kontrolė buvo vertinama pagal gliukozaminą ir gliukozės kiekį nevalgius.

- (3) **C laikotarpis** – 28 savaitių dvigubo aklumo titravimo ir stabilios dozės fazė

C laikotarpis buvo atsitiktinio parinkimo, dvigubo aklumo gydymo fazės tęsinys. Subjektams buvo titruojama glikemijos kontrolė pirmąsias keturias savaites, po to buvo palaikomas pastovios dozės 24 savaitių trukmės gydymo režimas. Dviejų derinio (1 ir 2 pavyzdys) terapijų svarbiausiojo duomens – HbA_{1c} pokyčio nuo bazinės linijos - analizė buvo atliekama C laikotarpio 16 savaitę, kuri buvo praėjus 20 atsitiktinio parinkimo dvigubo aklumo gydymo savaitių. Tai buvo daroma šiuo laiku, nes tokio laiko pakanka, kad nusistovėtų HbA_{1c}, ir saugumo sumetimais, kad didelis skaičius placebo gydytų pacientų nenutrauktų atsitiktinai parinkto gydymo vaistais dėl nepakankamos glikemijos kontrolės, kai pailgėja gydymo trukmė. Subjektai, nenutraukę atsitiktinio parinkimo vaisto tyrimo dėl efektyvumo stokos, buvo palikti vartoti pastovią dozę iš viso 24 savaites, kad būtų galima įvertinti efektyvumo trukmę ir surinkti papildomus saugumo ir vaisto pernešimo duomenis. Tyrimas liko aklas, ir tiems subjektams, kurie nutraukė atsitiktinio parinkimo vaisto tyrimą dėl efektyvumo stokos, buvo pasiūlyta pradėti ilgalaikę atviro žymėjimo gydymo fazę fiksuotu derinio produktu.

[Šią 28 savaičių fazę įėjo pradinė 4 savaičių titravimo dalis glikemijos kontrolei pagerinti, po to 24 savaičių pastovios dozės fazė. Svarbiausiojo duomens analizė buvo atliekama C laikotarpio 16 savaitę. Subjektai buvo vertinami pagal atsitiktinio parinkimo vaisto tyrimo nutraukimą dėl glikemijos kontrolės stokos pradedant nuo C1 vizito iki C85. Subjektai buvo vertinami pagal efektyvumo stoką per C113 vizitą ir visus tolimesnius vizitus iki atsitiktinio parinkimo gydymo pabaigos. Atsitiktinio parinkimo vaisto tyrimas liko aklas. Subjektai, kurie liko atsitiktinio parinkimo vaisto tyrime, tęsė pastovios dozės fazę iš viso 28 savaites, kad būtų galima įvertinti efektyvumo trukmę ir surinkti papildomus saugumo ir vaisto pernešimo duomenis. Subjektai buvo vertinami pagal vaisto tyrimo nutraukimą dėl glikemijos kontrolės nebuvimo per C1 vizitą (C laikotarpio 0 savaitė).

DOZAVIMAS

Šiame eksperimente tiriami vaistai buvo pažymėti: placebo, gliburidas, metforminas, metforminas/gliburidas 250/1,25 mg ir metforminas/gliburidas 500/2,5 mg. Dėl aklumo išlaikymo šiame eksperimente buvo panaudotas susidedantis iš keturių dalių mokomasis planas. Pacientai, patenkinantys priklausymo kriterijų, nepatenkinantys pašalinimo kriterijaus, patenkinantys A laikotarpio glikemijos kontrolę, buvo parinkti įregistravimui į A laikotarpį.

A laikotarpis:

Šis laikotarpis buvo viengubo aklumo, placebinis, įvadinis, kad būtų nustatyta, ar pacientai toleruoja daugelio kapsulių ir tablečių rijimą, o taip pat sutikimo su keturių eilių mokomuoju planu įvertinimas. Pacientai gavo rinkinius, kuriuose buvo keturi buteliukai placebo, atitinkančio tiriamąjį vaistą.

Nulinė savaitė (A1 vizitas) – Subjektams buvo liepta priimti 1 kapsulę arba tabletę iš kiekvieno buteliuko su jų pirmuoju valgiu ryte.

1 savaitė (A8 vizitas) – Subjektams buvo liepta priimti 1 kapsulę arba tabletę iš kiekvieno buteliuko su pirmuoju valgiu dieną ir antrą kapsulę arba tabletę iš kiekvieno buteliuko su valgiu vakare.

B laikotarpis:

Pasibaigus viengubo aklumo įvadinei fazei (A laikotarpiui), įgiję patyrimo subjektai pradėjo atsitiktinio parinkimo, dvigubo aklumo gydymo fazę (B laikotarpis). A15/B1 vizito metu subjektai buvo atsitiktinai paskirstyti gauti vieną kartą per dieną su pusryčiais placebo, gliburido 2,5 mg, metformino 500 mg, metformino/gliburido 250/1,25 mg arba metformino/gliburido 500/2,5 mg. Vienkartinė dienos dozė buvo pastovi iš viso 4 savaites.

C laikotarpis:

Pasibaigus 4 savaičių pastovios vienkartinės dienos dozės fazei (B periodui), subjektai tęsė tą patį atsitiktinio parinkimo gydymą 28 savaičių titravimo/pastovios dozės gydymo fazėje (C laikotarpis). Tiriamieji vaistai buvo titruojami C1, C15 ir C21 vizitų metu. Vaistų dozė buvo duodama su pirmuoju ryto valgiu ir su vakaro valgiu. Pasiektos veiksmingos maksimalios dozės buvo: gliburido 10 mg, metformino 2000 mg, metformino/gliburido 1000/5 mg, metformino/gliburido 2000/10 mg. Po 4 savaičių titravimo atkarpos C laikotarpiu subjektai tęsė tiriamojo vaisto vartojimą pastovia doze likusį C laikotarpio laiką.

Kai buvo pasiekta pakankama glikemijos kontrolė arba maksimali dozė, tiriamojo vaisto kiekis nebuvo didinamas ir buvo tik mažinamas, jei užregistruota hipoglikemija.

REZULTATAI

Aukščiau aprašytų tyrimų rezultatai rodo, kad šio išradimo mažos dozės metformino-gliburido (250/1,25) derinys leido pasiekti glikemijos kontrolę, bent jau iš esmės ekvivalentinę kontrolei, gautai vartojant didelės dozės metformino-gliburido (500/2,5) derinį, ką patvirtina:

(1) hemoglobino A1c terapinis atsakas, būtent HbA_{1c} sumažėjimas žemiau 7 % (nuo 8,2 % bazinės linijos) 20 savaitę (fig. 1, 2 ir 3), 20 ir 32 savaitę ir galutinio vizito metu (fig.4 ir 5);

(2) gliukozės kiekio plazmoje nevalgius (FPG) terapinis atsakas, būtent FPG sumažėjimas iki mažiau nei 126 mg/dl po 20 savaičių (nuo maždaug 175 mg/dl bazinės linijos) (kaip parodyta fig.6);

(3) insulino kiekių pavalgius terapinis atsakas, būtent 19-25 μ U/ml (mikrotarptautiniai vienetai/ml) insulino kiekių pavalgius padidėjimas;

(4) gliukozės kitimo pavalgius (PPG) (tai yra skirtumo tarp gliukozės kiekio pavalgius ir gliukozės kiekio plazmoje nevalgius) terapinis atsakas, būtent 17,7 gliukozės kiekio pavalgius kitimo sumažėjimas 20 savaitę po gydymo 500/2,5 mg deriniu ir 20,8 po gydymo 250/1,25 deriniu, lyginant su 15,2 metformino ir 6,8 gliburido atvejais (fig.8A ir 8B).

Tuo pačiu metu aukščiau minėti veiksmingumo rezultatai, naudojant šio išradimo mažos dozės kompoziciją (1 pavyzdys), buvo pasiekti su sumažinta šalutinių poveikių apimtimi (fig. 9 ir 10).

Kaip matyti iš fig.9, hipoglikemijos apimtis, naudojant šio išradimo mažos dozės kompoziciją (1 pavyzdys), yra mažiau nei maždaug 1/3 hipoglikemijos, atsirandančios vartojant ankstesniąją didelės dozės kompoziciją (2 pavyzdys), naudojamą bendrai priimtoje medicinos praktikoje diabetui gydyti.

Kaip matyti iš fig.10, šalutinių poveikių į skrandį ir žarnyną kiekis, naudojant išradimo mažos dozės kompoziciją (1 pavyzdys), yra 20 % mažesnis, nei kiekis atvejų, atsirandančių naudojant didelės dozės derinį (2 pavyzdys), naudojamą bendrai priimtoje medicinos praktikoje diabetui gydyti.

Toliau duodamas aukščiau aprašytų rezultatų aptarimas.

Rezultatų aptarimas

Progresavimas iki klinikinio 2 tipo diabeto užima laiko ir reikalauja buvimo daugybės fiziologinių trūkumų, kuriuos turi turėti dauguma individų, kai diagnozuojamas diabetas. Peroralinių vaistų pasirinkimas 2 tipo diabetui gydyti iki kelių pastarųjų metų buvo labai ribotas. Be to, kai liga progresuoja laikui bėgant, laukiama, kad visoks gydymas peroraliniais priešhiperglikeminiais vaistais pasidarys mažiau efektyvus, ir paciento glikemijos kontrolė taps nepakankama.

Tradiciškai antroje eilėje yra tinkama naudoti kombinuotą terapiją, jeigu nustatoma, kad pradinė vieno agento terapija yra neefektyvi, t.y. taip vadinama "pirminė nesėkmė", arba po to, kai nustatoma, kad iš pradžių efektyvūs agentai tampa nebeefektyvūs gliukozės kontrolei palaikyti, t.y. taip

„vadinama „antrinė nesėkmė“. Nebuvo nustatyta, kad perėjimas nuo vienos monoterapijos, kuri buvo nesėkminga, prie kitos monoterapijos, yra veiksmingas glikemijos kontrolei pasiekti; buvo parodyta, kad tik antro agento, turinčio skirtingą veikimo mechanizmą, pridėjimas leidžia pasiekti pagerintą glikemijos kontrolę. Jeigu, tarkim, rezistentiškumo insulinui ir santykinės insulino sekrecijos nepakankamumas yra 2 tipo diabeto patofiziologinis pagrindas, galima tikėtis, kad agentų derinys turės didesnę terapinę potencialą. Taigi, ir klinikinė patirtis, ir patofiziologiniai duomenys palaiko kombinuotą terapiją ligos proceso ankstyvojoje fazėje.

Nors fiksuotas metformino ir gliburido derinys nėra nauja mintis ir, kaip jau buvo minėta aukščiau, jo įvairios formos pirmosios ir antrosios eilės terapijai yra prieinamos už JAV ribų, kombinuotos terapijos naudojimas, imant mažas arba vidutines dozes pirmosios eilės terapijoje vaistų mažai gavusiems pacientams nebuvo tyrinėtas plačiuose kontroliuojamuose klinikuose bandymuose. Priešhiperglikeminės terapijos tikslas yra gydymas iki beveik euglikeminio lygio – $HbA_{1c} < 7\%$, kaip rekomenduoja ADA. Tačiau priklausomai nuo diabeto trukmės ir ligos progresavimo, vienas agentas gali neduoti reikiamo efektyvumo, kad netgi naujai diagnozuoti pacientai pasiektų tikslinį lygį. Šioje santraukoje pateikti duomenys rodo, kad mažos dozės fiksuoto metformino/gliburido derinio produktas yra saugus ir turi veiksmingą priešhiperglikeminę potenciją, kurios reikia, kad dauguma vaistų mažai gavusių pacientų pasiektų ADA rekomenduojamą glikemijos lygį.

Kaip pirmosios eilės terapija, buvo įvertinta viena fiksuoto metformino/gliburido derinio kompozicija, turinti 200:1 metformino/gliburido santykį, naudojant dvi skirtingas dozes – mažą dozę (metforminas/gliburidas 250/1,25 mg) ir vidutinę dozę (metforminas/gliburidas 500/2,5 mg). Dviejų skirtingų dozių fiksuoto metformino/gliburido derinio produktas buvo lyginamas dvigubai aklame bandyme su placebo, gliburido monoterapija ir metformino monoterapija. Kiekvienoje gydymo priemonės grupėje pasiektos vidutinės galutinės dozės buvo apytikriai 5,3 mg gliburido, 1307 mg metformino, 557/2,78 mg mažos dozės (250/1,25 mg) metformino/gliburido fiksuoto derinio ir 818/4,1 mg vidutinės dozės (500/2,5 mg) fiksuoto derinio. Naudojant kaip pirmosios eilės terapiją, gydymas fiksuotu

metformino/gliburido deriniu pasiekė statistiškai reikšmingą glikemijos kontrolės pagerinimą, lyginant su metforminu, gliburidu arba placebo. Laikino atviro žymėjimo gydymo duomenys patvirtino fiksuoto derinio terapijos klinikinę naudą daugumai "glikemiškai skirtingos" populiacijos pacientų ir gana ilgą laiko tarpą.

Saugumas

Kaip pirmosios eilės terapija, buvo įvertintos dvi metformino/gliburido skirtingo stiprumo dozės; maža dozė (250/1,25 mg) ir vidutinė dozė (500/2,5 mg) buvo palygintos su placebo, gliburidu ir metforminu. Dvigubai aklėje šio tyrimo fazėje diarėja buvo dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis (AE) tiems subjektams, kuriems buvo taikoma metformino mono- arba kombinuota terapija. Tačiau svarbu tai, kad skrandžio ir žarnyno AE apimtis subjektams, kurie buvo mažos dozės fiksuoto derinio grupėje, buvo mažesnė, nei metformino monoterapijos grupėje (kaip matyti iš fig.10). Gydymo nutraukimai dėl AE taip pat buvo retesni mažos dozės fiksuoto derinio grupėje, lyginant su bet kuriuo iš kitų aktyvių gydymų. Gydymo nutraukimas dėl glikemijos kontrolės nebuvimo buvo žemiausias abiejose fiksuoto derinio grupėse, o sunkios hipoglikemijos šiame tyrime nebuvo pastebėta. Subjektų, pranešančių apie hipoglikemijos epizodą, kiekis buvo didžiausias vidutinės dozės fiksuoto derinio gydymo grupėje, tuo tarpu mažos dozės grupėje tokie atvejai buvo retesni nei gliburido monoterapijos atveju (fig.9). Nedidelis laktato kiekių padidėjimas buvo stebimas visose metformino grupėse, bet šiame tyrime nebuvo laktato acidozės atvejų.

Šio tyrimo atviro žymėjimo fazėje subjektai galėjo tiesiogiai patekti į grupę, jeigu jie neatitiko glikemijos kriterijaus dvigubo aklumo tyrimo fazei. Subjektai taip pat galėjo patekti į atviro žymėjimo fazę, jeigu jie nutraukė prieš laiką dvigubo aklumo fazę dėl glikemijos kontrolės nebuvimo arba po to, kai jie baigė dvigubo aklumo fazę. Šio tyrimo atviro žymėjimo fazėje AE vaizdas buvo panašus į stebėtą dvigubo aklumo fazėje, dažniausiai pasireiškiant AE tos pačios rūšies sistemose. Mažos dozės derinio grupė vėl gi parodė tinkamiausią bendrą saugumo vaizdą, lyginant su vidutinės dozės grupe.

Ir naujai diagnozuotų subjektų, ir nepakankamai kontroliuojamų subjektų atveju bendras saugumo ir toleruojamumo vaizdas, stebėtas dvigubo

aklumo tyrimuose, buvo toks kaip ir laukiamas iš klinikinės patirties naudojant metforminą ir gliburidą. Šioje klinikinėje programoje nebuvo pastebėta jokių naujų arba nelauktų atvejų arba laboratorinių nukrypimų nuo normos. Laikas nuo laiko atliekamos analizės ilgalaikiuose atviro žymėjimo tyrimuose patvirtina palankų saugumo vaizdą, stebimą trumpalaikėje tyrimų fazėje. Konkrečiau, mažos dozės fiksuotas derinys rodė palankų saugumo/toleruojamumo vaizdą, lyginant su kitais šioje programoje naudojamais režimais.

Efektyvumas

Dvigubo aklumo pirmosios eilės terapija parodė statistiškai reikšmingą vidutinį 1,3 % hemoglobino A_{1c} (HbA_{1c}) sumažėjimą lyginant su placebo abiejų fiksuoto derinio gydymo grupių atveju ir vidutinį maždaug 1,5 % sumažėjimą lyginant su bazine linija. Nors visos aktyviosios terapijos grupės pasiekė priimtina glikemijos kontrolę, didesni vidutiniai HbA_{1c} sumažėjimai buvo pasiekti abiejų fiksuotų derinių gydymo grupėse, lyginant su metformino terapija ir gliburido terapija. Priešhiperglikemijos išsilaikymas buvo stebimas visose aktyvaus gydymo grupėse (gliburidas, metforminas, metforminas/gliburidas 250/1,25 mg, metforminas/gliburidas 500/2,5 mg), ką rodo vidutinių HbA_{1c} kiekių išsilaikymas nuo 20 savaitės (6,64 %, 6,79 %, 6,68 %, 6,44 %) iki 32 savaitės (6,76 %, 6,96 %, 6,87 %, 6,68 %) dvigubo aklumo terapijoje žemiau terapinio 7 % tikslo (fig.3 ir 4).

Laikinos atviro žymėjimo pirmosios eilės terapijos duomenys rodo, kad tiesiogiai priimtų į grupę subjektų HbA_{1c} bazinės linijos buvo ties 10,6 %, o prieinamus duomenis turinčiai subjektų grupei buvo pasiektas vidutinis 3,5 % HbA_{1c} sumažėjimas, vidutiniam HbA_{1c} esant 7,1 % 26 savaitių eigoje. Iš tiesiogiai priimtų į atviro žymėjimo grupę subjektų 87 % gavo vidutinę 500/2,5 mg fiksuoto derinio dozę kaip pradinį gydymą, o laikino pranešimo metu; vidutinė fiksuoto derinio terapijos dozė buvo metformino/gliburido 1569/7,85 mg. Subjektams su prieinamais atviro žymėjimo duomenimis, kurie perėjo dvigubo aklumo gydymo fazę ir tęsė gydymą atviro žymėjimo fazėje, vidutinis HbA_{1c} prie bazinės linijos buvo 8,32 %. Visiems subjektams po 13 savaitių gydymo buvo pasiektas 1,76 % vidutinis HbA_{1c} sumažėjimas, vidutiniam HbA_{1c} esant 6,56 %. Iš subjektų, baigusių dvigubo aklumo gydymo fazę ir

tęsiančių gydymą atviro žymėjimo fazėje, 78 % gavo mažos dozės (250/1,25 mg), o 22 % gavo vidutinės dozės (500/2,5 mg) fiksuotą derinį kaip pradinę terapiją. Vidutinė fiksuoto derinio terapijos dozė buvo metformino/gliburido 696/3,48 mg.

Jokių kliniškai svarbių didesnio arba mažesnio efektų sumažėjimo atvejų nebuvo pastebėta nei vienoje iš subpopuliacijų (amžiaus, lyties, rasės) pagal atsaką į HbA_{1c} lyginant su bazine linija nei viename iš dvigubo aklumo tyrimų, naudojant fiksuotą metformino/gliburido derinį kaip pirmosios eilės terapiją.

Šioje klinikinėje programoje taip pat buvo vertinamas plazmos gliukozės kiekis nevalgius, kaip trumpalaikės glikemijos kontrolės parametras. FPG rezultatai dvigubo aklumo tyrimuose sutapo su HbA_{1c} rezultatais. Kaip pirmosios eilės terapija, buvo pasiekti statistiškai ir kliniškai reikšmingi didesni vidutiniai FPG sumažėjimai abiejose fiksuoto derinio gydymo grupėse, lyginant su placebo ir metforminu (fig.6). Buvo stebimas ankstyvasis atsakas į fiksuoto derinio terapiją; skirtumai tarp grupių pasireiškė 2 savaitę dvigubo aklumo terapijoje tuo metu, kai subjektai dar buvo pradinėje titravimo fazėje ir gavo tik pusę potencialiai maksimalios dozės. Šis ankstyvasis atsakas, esant pusės maksimalios dozės monoterapijai nepasiduodančių pacientų populiacijoje, rodo kombinuotos terapijos naudą tokiems pacientams ir siūlo naudoti kombinuotą terapiją ligos pradžioje.

Hemoglobinas A_{1c} yra labiausiai paplitęs standartinis bendrosios glikemijos kontrolės matas ir yra glikemijos rodiklis, kuris, kaip buvo rasta, yra susijęs su ilgalaikėmis komplikacijomis. Nors plazmos gliukozės kiekis nevalgius – dabartinis diabeto diagnozės standartas – yra greitesnis, patogesnis rodiklis, jis neduoda optimalaus paros glikeminės kontrolės įvertinimo. Buvo parodyta, ir intuityviai suprantama, kad 2 tipo diabeto atveju plazmos gliukozės kiekis pavalgius yra geresnis diabeto kontrolės rodiklis nei FPG; jis taip pat geriau koreliuojasi su HbA_{1c} . Hiperglikemija pavalgius yra ankstyvasis 2 tipo diabete randamų metabolinių defektų rodiklis ir duoda įnašą į beta ląstelių funkcijos sutrikimą. Buvo parodytas svarbus ryšys tarp gliukozės kiekio pavalgius ir širdies ir kraujagyslių ligos. Jeigu normali glikemija yra ilgalaikių diabeto komplikacijų prevencijos tikslas, tai gliukozės

kiekio pavalgius kontrolė ir mažinimas yra racionali metabolinės funkcijos gerinimo strategija ir bendras gliukozės kontrolės pasiekimas.

Kaip pirmosios eilės terapija, buvo stebimas statistiškai reikšmingas didesnis vidutinis absoliutaus gliukozės kiekio pavalgius sumažėjimas (63-65 mg/dl) abiemis fiksuoto derinio gydymo grupėms, lyginant su placebo grupe. Taip pat buvo pasiektas didesnis vidutinis absoliutaus PPG sumažėjimas, lyginant su gliburido (16-18 mg/dl) ir metformino (18-20 mg/dl) monoterapija (fig.8A ir 8B). Dviejų valandų gliukozės kiekio pavalgius kitimas nuo bazinės linijos nevalgius ir mažos dozės (22,5 mg/dl) ir vidutinės dozės (23,9 mg/dl) fiksuoto derinio gydymo grupėse buvo tik 56%-59% nuo placebo (40,3 mg/dl), 59%-63% nuo gliburido (38,2 mg/dl) ir 75%-81% nuo metformino (29,5 mg/dl). Pokyčio, o ne absoliučios reikšmės, įvertinimas rodo, kad gliburidas yra panašus į placebo, metforminas duoda geresnį gliukozės kiekio mažinimą pavalgius nei gliburidas ir placebo, o mažos dozės derinys veiksmingiausiai mažina gliukozės kiekio pavalgius kitimą. Kadangi nėra publikuotų klinikinių duomenų apie kombinuotą terapiją vaistų mažai gavusių pacientų atveju, šie rezultatai duoda naują supratimą apie pasirinktų gydymo priemonių įnašą šioje ligos stadijoje. Iš tikrųjų, šių rezultatų negalima buvo numatyti iš pokyčių, stebėtų daugumoje tyrimų su antrosios eilės terapijos populiacija.

Insulino kiekiai buvo vertinami pirmosios eilės terapijoje tyrime nevalgius ir po valgio (fig.7). Abiejose fiksuoto derinio terapijos grupėse buvo statistiškai reikšmingas insulininio atsako į suvalgytą gliukozę padidėjimas (24-28,8 μ U/ml), lyginant su placebo. Buvo stebėtas didesnis insulininio atsako į suvalgytą gliukozę padidėjimas mažos dozės fiksuoto derinio gydymo grupėje (14,6 μ U/ml), lyginant su gliburido monoterapija, ir buvo stebėtas didesnis insulininio atsako į suvalgytą gliukozę padidėjimas abiejų dozių fiksuotų derinių gydymo grupėje (21-25,8 μ U/ml), lyginant su metformino monoterapija. Nagrinėjant aktyviosios terapijos vidutines dozes gydymo grupėse, insulininis atsakas negali būti paaiškinamas vien tik sulfonilkarbamidiniu komponentu fiksuoto derinio terapijoje. Šie klinikiniai duomenys paremia priešklinikinį darbą su izoliuotomis kasos salelių ląstelėmis, kur buvo pastebėta, kad metforminas apsaugo nuo šių salelių ląstelių hiperglikeminės desensibilizacijos. Fiziologinio ir būdingo padidinto

insulininio atsako su atitinkamai didesniu gliukozės kiekio kitimo sumažėjimu sujungimas leidžia manyti, kad šis derinys gerina kasos efektyvumą atsakant į apkrovą gliukoze, apsaugant beta ląstelių funkciją ir gerinant jautrumą insulinui.

Esminis 2 tipo diabetą turinčių pacientų gydymo tikslas, be agresyvaus padidinto kraujospūdžio ir lipidų kiekio gydymo, yra pasiekimas beveik kiek įmanoma normalių glikemijos lygių arba pasiekimas glikemijos terapinių tikslų. Buvo nustatytas didesnis atsakas į fiksuoto derinio terapiją didesnio subjektų, pasiekusių terapinius tikslus, skaičiaus požiūriu ir didesnio absoliutaus HbA_{1c} kiekio sumažėjimo požiūriu. Pirmosios eilės terapijoje didesnis subjektų, naudousių fiksuoto derinio terapiją, skaičius (66%-71%), pasiekė HbA_{1c} ≤ 7 % glikemijos tikslą, lyginant su 60 % sulfonilkarbamido monoterapija, 50 % metformino monoterapija ir 20 % placebo monoterapija po 20 savaičių dvigubo aklumo terapijos. Apytikriai 28 % subjektų kiekvienoje fiksuoto derinio grupėje turėjo daugiau nei 2,0 % sumažintą HbA_{1c} lyginant su bazine linija, palyginus su 16%-17% subjektų kiekvienoje monoterapijos grupėje ir 3 % placebo grupėje. Pažymėtina, kad šie tikslai nebuvo pasiekti paprasčiausiai didesnėmis bendromis vaisto dozėmis, bet mažesnėmis derinio komponentų dozėmis. Vidutinės galutinės dozės, pasiektos kiekvienoje pirmosios eilės gydymo rūšyje, buvo apytikriai gliburido 5,3 mg, metformino 1307 mg, mažos dozės fiksuoto derinio 557/2,78 mg ir vidutinės dozės fiksuoto derinio 818/4,1 mg. Kai dėl HbA_{1c} pokyčio nuo tablečių skaičiaus, vaizdas, stebimas fiksuoto derinio terapijoje, patofiziologiniu požiūriu nėra nelauktas. Jis rodo, kad yra aiškus atsakas į tikslą visų dozių atveju ir kad didesnių dozių poreikis koreliuojasi su didesne HbA_{1c} bazine linija. Panašus vaizdas gali būti aptinkamas su gliburidu iki bendros 7,5 mg dozės; metformino terapijoje aiškaus vaizdo nebuvo stebėta.

Pateikti duomenys leidžia manyti, kad mažos dozės metformino/gliburido derinys kaip pirmosios eilės agentas atves pacientą į terapinį tikslą nepriklausomai nuo to, kokio dydžio jo bazinės linijos HbA_{1c}. Abiejų fiksuotų derinių terapijų atveju vidutinis sumažėjimas nuo bazinės HbA_{1c} linijos yra didesnis subjektams su didesniais bazinės linijos lygiais. Šio reiškinio nebuvo stebėta gliburido, metformino ir placebo atveju ir nemanoma,

kad jis būtų kitų monoterapijų atvejais. Tai rodo komponentų, reikalingų pasiekti terapiniams glikemijos tikslams, kai HbA_{1c} bazinė linija yra didesnė nei 9 %, įnašą. Buvo parodyta, kad monoterapija išsina į glikemijos atsako plato, esant < 9 % HbA_{1c} bazinės linijos lygiams, o fiksuoto derinio terapija turi papildomą inkrementinį HbA_{1c} sumažėjimą, esant < 9 % HbA_{1c} bazinės linijos lygiams.

Visų, įjungtų į atviro žymėjimo pirmosios eilės gydymo fazę, subjektų su bent dviejų laiko taškų prieinamais duomenimis vidutinis HbA_{1c} bazinėje linijoje buvo 9,45 %. Po 13, 26 39 savaitių apie 50-55 % subjektų pasiekė mažesnę už 7 % HbA_{1c} lygį ir dar 30 % subjektų pasiekė HbA_{1c} < 8 % lygį. Tokio atsako greičio ir HbA_{1c} sumažėjimo dydžio galima buvo laukti kombinuotoje terapijoje, bet jis yra retas monoterapijoje su priešhiperglikeminiais agentais. Pagrindinis rezultatas, ką pradinis priešhiperglikeminis gydymas turi pasiekti, yra HbA_{1c} < 7 % didesnei daliai pacientų. Šie duomenys sustiprina 2 tipo diabeto dabartinio gydymo modelių peržiūrėjimo poreikį ir siūlo pastumti derinių terapijos naudojimą į artimesnį ligos procesą.

Svorio priaugimas paprastai stebimas naudojant visus priešhiperglikeminius agentus, išskyrus metforminą. Gerinant glikemijos kontrolę, svorio priaugimas yra laukiamas, nes dėl blogos metabolinės kontrolės kalorijos yra išlaikomos, o ne prarandamos. Šioje klinikinėje programoje, naudojant fiksuoto derinio terapiją, kai pagerėjo glikemijos kontrolė, buvo stebėtas minimalus maždaug 1-2 kg svorio priaugimas pradinėje stadijoje; jis yra palyginamas su 2 kg svorio priaugimu, stebimu pirmosios eilės gliburido monoterapijos atveju. Dvigubo aklumo terapijoje po pradinio minimalaus priaugimo svoris išliko pastovus ir laikui bėgant nedidėjo.

Bendrai imant, nebuvo jokių kliniškai arba statistiškai reikšmingų skirtumų tarp bet kurios iš gydymo grupių plazmos lipidų pokyčio požymių. Visi sunkiausieji pacientai buvo išjungti iš placebo kontroliuojamo bandymo, ir mažesni atsako į gydymą pokyčiai galėjo likti nepastebėti. Pirmosios eilės terapijos pacientų populiacija turėjo nepakankamą glikemijos kontrolę, bet dieta ir pratimai padėjo sureguliuoti vidutinį HbA_{1c} iki 8,2 %. Subjektams, gavusiems fiksuoto derinio terapiją, nebuvo šalutinių poveikių į plazmos lipidų

vaizdą (bendrasis cholesterolis, LDL, HDL ir trigliceridai) arba žymių skirtumų, lyginant su placebo arba gliburido arba metformino monoterapija.

Geriau suprantant ryšį tarp diabeto kontrolės ir ilgalaikių komplikacijų dažnio, šiandien diabeto valdymo tikslas yra pasiekti ir išlaikyti glikemiją, kiek galima artimesnę normaliai. Veikiant daugybę defektų agentais su sinergetiniais arba papildomais veikimo mechanizmais, intuityviai galima tikėtis pasiekti terapinį glikemijos tikslą. Antrojo tipo diabeto atsiradimo pagerintas supratimas duoda pagrindo manyti, kad dabartiniai gydymo modeliai, prileidžiantys "nesėkmę" prieš pradedant agresyvesnę gydymo strategiją turėtų būti peržiūrėti. Todėl, atrodo, kad ankstyvas mažos dozės derinio terapijos naudojimas, ypačingai tada, kai mažos dozės duoda geresnį vaisto toleravimą, yra svarbi terapinė strategija tikslui pasiekti ir palaikyti. Šiame tyrime įvertintas fiksuotas derinys leidžia naudoti mažesnes dozes ir jį lengva naudoti kaip vieną visumą.

Mažos dozės fiksuoto metformino/gliburido terapija yra saugi ir yra efektyviai pasiekama ir palaikoma glikemijos kontrolė pacientams, turintiems 2 tipo diabetą, kurie nepakankamai kontroliuoja glikemiją dieta ir pratimais. Atrodo, kad kombinuotos terapijos naudojimas diabeto progresavimo pradžioje yra klinikinė alternatyva klasikiniams gydymo modeliams, prileidžiantiems nesėkmę laipsniškame gydyme prieš panaudojant agresyvesnę, bet kliniškai duodančią signalą, gydymo strategiją. Nors šiame trumpalaikiame tyrime ir nebuvo įvertinta, tačiau panašu, kad kiek galima artimesnės normaliai glikemijos pasiekimo strategija turi įnašą į diabeto ligos proceso progresavimo sulėtinimą ir ilgalaikių diabeto komplikacijų pasireiškimo uždelimą. Monoterapijai atsparių pacientų populiacija, gavusi fiksuotą metformino ir gliburido derinį, turėjo kliniškai labai pagerintą glikemijos kontrolę ir nebuvo žalingų metabolinių efektų arba saugumo pablogėjimo. Nebuvo kliniškai reikšmingos hipoglikemijos, jokio neigiamo įnašo į plazmos lipidus ir tik mažas pradinis svorio padidėjimas, kuris toliau išliko stabilus. Metformino ir sulfonilkarbamido sinergizmas yra nustatytas; fiksuotas metformino ir gliburido derinys yra efektyvus gerinant glikemijos kontrolę ir yra racionalus pasirinkimas priešhiperglikemijos ginkluotėje. Manoma, kad fiksuotas derinys supaprastina dozavimą, yra patogesnis ir todėl sukelia didesnį norą gydytis.

Mažos dozės (250/1,25 mg) fiksuotas derinys galėtų būti pradinė startinė dozė pirmosios eilės terapijoje gydant vaistų mažai gavusius pacientus. Ji tada turėtų būti titruojama, kaip nurodyta, pasiekiant $HbA_{1c} < 7\%$.

BENDROS IŠVADOS

Iš šios klinikinės programos, vertinančios fiksuotą metformino/gliburido derinį kaip pirmosios eilės terapiją pacientams, turintiems 2 tipo diabetą, gauti saugumo ir efektyvumo duomenys patvirtina, kad:

- Procentas subjektų, kurie nutraukė gydymą dėl hiperglikemijos, buvo mažesnis fiksuoto metformino/gliburido derinio atveju, lyginant su metforminu, gliburidu ir placebo.
- Hipoglikemija ir hipoglikemijos simptomai pirmosios eilės terapijoje (fig.9) atsirado rečiau metformino/gliburido 250/1,25 mg atveju, lyginant su metformino/gliburido 500/2,5 mg ir gliburido atvejais.
- Kaip pirmosios eilės terapija, skrandžio ir žarnyno nepalankių atsitikimų, susijusių su fiksuotu deriniu, kiekis buvo mažiausias metformino/gliburido 250/1,25 mg atveju, lyginant su metformino/gliburido 500/2,5 mg ir gliburido atvejais (fig.10).
- Jokių naujų arba nelauktų nepalankių atsitikimų arba laboratorinių nukrypimų nuo normos neatsirado subjektams, kurie gavo ilgalaikį atviro žymėjimo fiksuotą metformino/gliburido derinį.
- Yra žymiai geresnis fiksuoto metformino/gliburido derinio efektyvumas, esant bet kurio stiprumo dozei, ką rodo didesni visų glikemijos parametrų (HbA_{1c} , gliukozės kiekis pavalgius, gliukozės ir fruktozamino kiekiai nevalgius) sumažėjimai, lyginant su placebo, gliburido ir metformino terapija.
- Mažos dozės derinio sinergetinis efektas, yra nutaikytas į daugybę metabolinių defektų, gerinant beta ląstelių funkciją ir jautrumą insulinui, ką rodo plazmos gliukozės kiekio ir insulino kiekio kitimai pavalgius, pasiekiant pagerintą metabolinę funkciją ir glikemijos kontrolę.
- Daugiau pacientų, vartojusių fiksuoto metformino/gliburido derinio terapiją, pasiekė $HbA_{1c} \leq 7\%$ terapinį glikemijos tikslą.

- Yra efektyvus glikemijos sumažinimas iki terapinių tikslų, esant bet kokiai HbA_{1c} bazinei linijai, lyginant su placebo, gliburido ir metformino terapija. Buvo parodyta, kad kaip pradinė terapija, gliburidas ir metforminas išveda į glikemijos kontrolės atsako plato esant HbA_{1c} > 9% bazinei linijai, tuo tarpu fiksuoto metformino/gliburido derinio terapija duoda papildomus inkrementinius HbA_{1c} sumažėjimus, esant HbA_{1c} > 9% bazinei linijai.
- Ribotas pradinis svorio priaugimas, lygiagrečiai einantis su pagerinta glikemijos kontrole, yra palyginamas su gliburido monoterapija; tačiau svoris laikui bėgant išlieka nepakitęs.
- Nerasta jokių fiksuoto derinio terapijos nepalankių poveikių į lipidų vaizdą (bendras cholesterolis, LDL, HDL ir trigliceridai) arba žymių skirtumų nuo placebo arba gliburido arba metformino monoterapijos.
- Tinkamas fiksuoto metformino/gliburido 250/1,25 mg derinio efektyvumas ir toleruojamumas paremia jo, kaip pradinės dozės pirmosios eilės terapijoje, naudojimą.

Aukščiau pateikti rezultatai aiškiai rodo, kad diabeto gydymas šio išradimo mažos dozės metformino/gliburido kompozicija (250 mg/1,25 mg) pagal efektyvumą yra bent jau ekvivalentiškas didesnės dozės formai (500 mg/2,5 mg), bet duoda mažesnius šalutinius poveikius.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Mažos dozės farmacinė kompozicija pirmosios eilės diabeto gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams, besiskirianti tuo, kad turi mažą metformino ir bent vieno kito priešdiabetinio agento dozę, kuri duoda bent jau iš esmės ekvivalentinį efektyvumą gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams, bet turi iš esmės sumažintus šalutinius poveikius, lyginant su metformino ir kito priešdiabetinio agento deriniais, naudojamais iš esmės didesnėmis dienos dozėmis, kaip skiriama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicijos dienos dozė sudaro daugiausiai du trečdalius metformino dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

3. Farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną penktąją metformino pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki dienos palaikomosios dozės, sudarančios maždaug du trečdalius metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

4. Farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug 25 % metformino pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki palaikomosios dienos dozės, sudarančios maždaug 60 % metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

5. Farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, besiskirianti tuo, kad į ją įeina toks metformino kiekis, kad yra pateikiama dienos dozė, esanti nuo maždaug 160 mg iki maždaug 750 mg.

6. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kito priešdiabetinio agento dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos

dozės, sudarančios tik maždaug vieną dešimtąją kito minėto priešdiabetinio agento pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki palaikomosios dienos dozės, sudarančios maždaug du trečdalius kito priešdiabetinio agento palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

7. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną penktąją metformino pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki dienos palaikomosios dozės, sudarančios maždaug du trečdalius metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, o kito priešdiabetinio agento dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną dešimtąją kito minėto priešdiabetinio agento pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki palaikomosios dienos dozės, sudarančios maždaug du trečdalius kito priešdiabetinio agento palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

8. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėto kito priešdiabetinio agento naudojama dienos dozė yra tokia, kaip yra naudojama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

9. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kitas priešdiabetinis agentas yra vienas arba daugiau agentų, parinktų iš sulfonilkarbamido, gliukozidazės inhibitoriaus, tiazolidindiono, insulino sensibilizatoriaus, panašaus į gliukagoną peptido (GLP-1), insulino, PPAR α/γ dvigubo antagonisto, meglitimido ir/arba aP2 inhibitoriaus.

10. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad kitas priešdiabetinis agentas yra vienas arba daugiau agentų, parinktų iš gliburido, glimepirido, glipirido, glipizido, chlorpropamido, gliklazido,

akarbozės, miglitolio, troglitazono, rosiglitazono, pioglitazono, insulino ir/arba KRP-297.

11. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad kitas priešdiabetinis agentas yra sulfonilkarbamidas.

12. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino naudojama dienos dozė yra tokia, kaip yra naudojama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, besiskirianti tuo, kad sulfonilkarbamidas yra gliburidas.

14. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, besiskirianti tuo, kad ši kompozicija duoda iš esmės bent jau ekvivalentinį hemoglobino A1c kiekio sumažėjimą vaistų mažai gavusiems pacientams kaip ir metformino ir minėto sulfonilkarbamido deriniai, naudojami dozėmis, bendrai priimtomis įprastoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, ir/arba ši kompozicija duoda iš esmės bent jau ekvivalentinį rezistentiškumo insulinui sumažėjimą vaistų mažai gavusiems pacientams kaip ir metformino ir minėto sulfonilkarbamido deriniai, naudojami dozėmis, bendrai priimtomis įprastoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, ir/arba ši kompozicija duoda iš esmės bent jau ekvivalentinį gliukozės kiekio kitimo pavalgius sumažėjimą, ir/arba iš esmės bent jau ekvivalentinį insulino kiekio padidėjimą pavalgius, kaip ir metformino ir minėto sulfonilkarbamido dariniai, naudojami dozėmis, bendrai priimtomis įprastoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

15. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, besiskirianti tuo, kad šios kompozicijos dienos dozė sukelia iš esmės sumažintą hipoglikemiją pacientams, lyginant su metformino ir minėto sulfonilkarbamido deriniais, naudojamais dozėmis, skiriamomis bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

16. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, besiskirianti tuo, kad šios kompozicijos dienos dozė sukelia iš esmės sumažintus šalutinius poveikius [skrandį ir žarnyną pacientams, lyginant su metformino ir minėto sulfonilkarbamido deriniais, naudojamais dozėmis, skiriamomis bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

17. Mažos dozės farmacinė kompozicija pirmosios eilės diabeto gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams, besiskirianti tuo, kad turi mažos dozės metformino ir gliburido derinį, kuri duoda bent jau iš esmės ekvivalentinį efektyvumą gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams, bet duoda iš esmės sumažintus šalutinius poveikius, lyginant su metformino ir gliburido deriniais, naudojamais iš esmės didesnėmis dienos dozėmis, kaip skiriama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

18. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicijos dienos dozė sudaro daugiausiai du trečdalius ir metformino, ir gliburido dienos dozės, skiriamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

19. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną penktąją metformino pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki dienos palaikomosios dozės, sudarančios maždaug du trečdalius metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, o gliburido dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną dešimtąją gliburido pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki dienos palaikomosios dozės, sudarančios maždaug du trečdalius gliburido palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

20. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug 25 % metformino pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki dienos palaikomosios dozės, sudarančios maždaug 60 % metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, o gliburido dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug 20 % gliburido pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos

praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki dienos palaikomosios dozės, sudarančios maždaug 60 % gliburido palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą

21. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino dienos dozė yra nuo maždaug 160 iki mažiau nei 750 mg, o gliburido dienos dozė yra nuo maždaug 0,1 iki maždaug 3,75 mg.

22. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas gliburidas arba metforminas yra naudojami dienos dozėmis, kurios yra naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

23. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad ši kompozicija duoda iš esmės bent jau ekvivalentinį hemoglobino A1c, gliukozės kiekio plazmoje nevalgius, rezistentiškumo insulinui ir/arba gliukozės kiekio kitimo pavalgius sumažėjimą ir/arba bent jau iš esmės ekvivalentinį insulino kiekio pavalgius padidėjimą vaistų mažai gavusiems pacientams kaip ir metformino ir gliburido deriniai, naudojami dienos dozėmis, bendrai priimtomis įprastoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

24. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad šios kompozicijos dienos dozė duoda iš esmės sumažintus hipoglikemijos pasireiškimus pacientams, lyginant su metformino ir gliburido deriniais, naudojamais dienos dozėmis, skiriamomis bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

25. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad šios kompozicijos dienos dozė duoda iš esmės sumažintus šalutinius poveikius į skrandį ir žarnyną pacientams, lyginant su metformino ir gliburido deriniais, naudojamais dienos dozėmis, skiriamomis bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

26. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad metforminas yra naudojamas masių santykiu su gliburidu nuo maždaug 400:1 iki maždaug 100:1.

27. Farmacinė kompozicija pagal 26 punktą, besiskirianti tuo, kad metforminas yra naudojamas masių santykiu su gliburidu nuo maždaug 250:1 iki maždaug 150:1.

28. Farmacinė kompozicija pagal 27 punktą, besiskirianti tuo, kad metforminas su gliburidu yra naudojamas maždaug 200:1 masių santykiu.

29. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad yra paruošta vartoti taip, kad būtų pateikiama nuo maždaug 55 iki maždaug 500 mg metformino nuo vieno iki keturių kartų per dieną, esant mažiausiai apie 160 mg metformino per dieną ir daugiausiai 750 mg per dieną, ir gliburido nuo maždaug 0,1 iki maždaug 3,75 mg gliburido nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

30. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad metforminas ir gliburidas yra vienoje dozuotoje formoje.

31. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino yra nuo maždaug 150 iki maždaug 400 mg, kad būtų gaunama dienos dozė nuo maždaug 160 iki maždaug 750 mg metformino, o gliburido yra nuo maždaug 1 iki maždaug 1,5 mg.

32. Farmacinė kompozicija pagal 30 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino yra maždaug 250 mg, o gliburido yra maždaug 1,25 mg ir ji yra tabletės arba kapsulės formos.

33. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad turi dar ir tiazolidendiono.

34. Farmacinė kompozicija pagal 33 punktą, besiskirianti tuo, kad tiazolidendionas yra pioglitazonas, rosiglitazonas arba troglitazonas.

35. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, turinti 250 mg metformino ir 1,25 mg gliburido, besiskirianti tuo, kad turi bent jau ekvivalentinį efektyvumą kompozicijai, turinčiai 500 mg metformino ir 2,5 mg gliburido, gydant diabetą, hemoglobino A_{1c} kiekio mažinimo, rezistentiškumo insulinui mažinimo, insulino kiekio pavalgius didinimo ir/arba gliukozės kiekio kitimo pavalgius mažinimo požiūriu, ir duodanti iš esmės sumažintą kiekį šalutinių nepalankių poveikių, įskaitant hipoglikemiją ir šalutinius poveikius į skrandį ir žarnyną.

36. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad daugiausiai 10 % dalelių yra mažesnės nei 3 μm ir daugiausiai 10 % dalelių yra didesnės nei 40 μm .

37. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad daugiausiai 25 % dalelių yra mažesnės nei 11 μm ir daugiausiai 25 % dalelių yra didesnės nei 46 μm .

38. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad maždaug 25 % smulkiųjų dalelių dydžio reikšmė yra ne daugiau nei 6 μm , maždaug 50 % smulkiųjų dalelių dydžio reikšmė yra nuo 7 iki 10 μm ir maždaug 75 % smulkiųjų dalelių dydžio reikšmė yra ne daugiau nei 23 μm .

39. Terapiškai efektyvios mažos dozės farmacinė kompozicija, turinti mažą dozę metformino ir bent vieno kito priešdiabetinio agento, duodanti bent jau iš esmės ekvivalentinį efektyvumą gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams, bet turinti iš esmės sumažintus šalutinius poveikius, lyginant su metforminu ir minėtu kitu priešdiabetiniu agentu, naudojamais iš esmės didesnėmis dienos dozėmis, kaip skiriama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, skirta panaudoti antrojo tipo diabeto pirmosios eilės gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams-žmonėms.

40. Farmacinė kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną penktąją metformino pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki dienos palaikomosios dozės, sudarančios maždaug du trečdalius metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, o kito priešdiabetinio agento dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną dešimtąją kito minėto priešdiabetinio agento pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki palaikomosios dienos dozės, sudarančios maždaug du trečdalius kito priešdiabetinio agento palaikomosios

dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

41. Farmacinė kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad į mažos dozės derinį įeina metforminas, kurio kiekis yra toks, kad yra gaunama dienos dozė intervale nuo maždaug 160 mg iki maždaug 750 mg.

42. Farmacinė kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad priešdiabetinis agentas yra vienas arba daugiau agentų, parinktų iš sulfonilkarbamido, gliukozidazės inhibitoriaus, tiazolidendiono, insulino sensibilizatoriaus, panašaus į gliukagoną peptido (GLP-1), insulino, PPAR α/γ dvigubą antagonistą, meglitimido ir/arba $\alpha P2$ inhibitoriaus.

43. Farmacinė kompozicija pagal 39 punktą, besiskirianti tuo, kad kitas priešdiabetinis agentas yra vienas arba daugiau agentų, parinktų iš gliburido, glimepirido, glipirido, glipizido, chlorpropamido, gliklazido, akarbozės, miglitolio, troglitazono, rosiglitazono, pioglitazono, insulino ir/arba KRP-297.

44. Farmacinė kompozicija pagal 42 punktą, besiskirianti tuo, kad sulfonilkarbamidas yra gliburidas arba glipizidas.

45. Farmacinė kompozicija pagal 44 punktą, besiskirianti tuo, kad mažos dozės metformino ir bent vieno kito priešdiabetinio agento derinys yra sukomponuotas su vienu arba daugiau farmaciškai priimtinių nešiklių, gaunant mažos dozės farmacinę kompoziciją.

46. Farmacinė kompozicija pagal 45 punktą, besiskirianti tuo, kad farmacinė kompozicija yra vienoje dozuotoje formoje arba atskirose kiekvieno veikliojo priešdiabetinio komponento dozuotose formose.

47. Terapiškai efektyvios mažos dozės metformino ir gliburido derinys, duodantis bent jau iš esmės ekvivalentinį efektyvumą gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams, bet turintis iš esmės sumažintus šalutinius poveikius, lyginant su metformino ir minėto gliburido deriniais, naudojamais iš esmės didesnėmis dienos dozėmis, kaip skiriama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, skirtas panaudoti antrojo tipo diabeto pirmosios eilės gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams-žmonėms.

48. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną penktąją metformino pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki dienos palaikomosios dozės, sudarančios maždaug du trečdalius metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, o gliburido dienos dozė yra intervale nuo pradinės dienos dozės, sudarančios tik maždaug vieną dešimtąją gliburido pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą, iki palaikomosios dienos dozės, sudarančios maždaug du trečdalius gliburido palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje gydant diabetą.

49. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažos dozės derinyje metformino yra intervale nuo maždaug 55 mg iki maždaug 750 mg, esant metformino dienos dozei mažesnei nei maždaug 800 mg, bet didesnei nei maždaug 160 mg, o gliburido yra intervale nuo maždaug 0,1 iki maždaug 3,75 mg.

50. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažos dozės metformino ir gliburido derinys yra sukomponuotas su vienu arba daugiau farmaciškai priimtinių nešiklių, gaunant mažos dozės farmacinę kompoziciją.

51. Derinys pagal 50 punktą, besiskiriantis tuo, kad metforminas ir gliburidas yra vienoje dozuotoje formoje.

52. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad metforminas yra naudojamas masių santykiu su gliburidu nuo maždaug 400:1 iki maždaug 100:1.

53. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad metforminas yra naudojamas masių santykiu su gliburidu nuo maždaug 250:1 iki maždaug 150:1.

54. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad metforminas su gliburidu yra naudojamas maždaug 200:1 masių santykiu.

55. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino yra skiriama intervale nuo maždaug 125 iki maždaug 750 mg nuo vieno iki keturių kartų per dieną, numatant, kad didžiausia metformino dienos dozė

būtų apie 750 mg, bet daugiau nei maždaug 225 mg, o gliburido yra skiriama intervale nuo maždaug 0,75 iki maždaug 3,75 mg nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

56. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino yra intervale nuo maždaug 150 iki maždaug 350 mg, o gliburido yra intervale nuo maždaug 1 iki maždaug 1,5 mg.

57. Derinys pagal 56 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino yra maždaug 250 mg, o gliburido yra maždaug 1,25 mg.

58. Derinys pagal 57 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino/gliburido 250 mg/1,25 mg dozė yra skiriama vieną kartą per dieną.

59. Derinys pagal 57 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino/gliburido 250 mg/1,25 mg dozė yra skiriama pacientams, turintiems $HbA_{1c} > 9\%$ bazinę liniją arba >200 mg/dl gliukozės kiekį nevalgius, du kartus per dieną, jeigu reikia naudojant 250 mg/1,25 mg dozės inkrementus kas dvi savaites iki mažiausios efektyvios dienos dozės, reikalingos pakankamai glikemijos kontrolei pasiekti, ir iki didžiausios maždaug 750 mg metformino ir 3,75 mg gliburido dozės per dieną.

60. Derinys pagal 47 punktą, turintis 250 mg metformino ir 1,25 mg gliburido, besiskiriantis tuo, kad turi bent jau iš esmės ekvivalentinį efektyvumą kompozicijai, turinčiai 500 mg metformino ir 2,5 mg gliburido, gydant diabetą, hemoglobino A_{1c} mažinimo, rezistentiškumo insulinui mažinimo, insulino kiekio pavalgius didinimo ir/arba gliukozės kiekio kitimo pavalgius mažinimo požiūriu, ir duoda iš esmės sumažintą kiekį šalutinių nepalankių poveikių, įskaitant hipoglikemiją ir šalutinius poveikius į skrandį ir žarnyną.

61. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad daugiausiai 10 % dalelių yra mažesnės nei $3\ \mu m$ ir daugiausiai 10 % dalelių yra didesnės nei $40\ \mu m$.

62. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad daugiausiai 25 % dalelių yra mažesnės nei $11\ \mu m$ ir daugiausiai 25 % dalelių yra didesnės nei $46\ \mu m$.

63. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad maždaug 25 % smulkiųjų dalelių dydžio

reikšmė yra ne daugiau nei 6 μm , maždaug 50 % smulkiųjų dalelių dydžio reikšmė yra nuo 7 iki 10 μm ir maždaug 75 % smulkiųjų dalelių dydžio reikšmė yra ne daugiau nei 23 μm .

64. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad yra skirtas panaudoti antrojo tipo diabeto pirmosios eilės gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams-žmonėms, iš esmės sumažinant šalutinius poveikius, kurie hipoglikemija ir/arba poveikiai į skrandį ir žarnyną, kurie yra diarėja, pykinimas/vėmimas ir/arba pilvo skausmas.

65. Derinys pagal 64 punktą, besiskiriantis tuo, kad hipoglikemijos atvejų vaistų mažai gavusiems pacientams, atsirandančių dėl mažos dozės metformino-gliburido derinio, kiekis yra 1/3 arba mažiau, lyginant su pacientais, gydytais dvigubai didesne, nei esanti mažos dozės metformino-gliburido derinyje, doze.

66. Derinys pagal 64 punktą, besiskiriantis tuo, kad šalutinių poveikių į skrandį ir žarnyną vaistų mažai gavusiems pacientams, atsirandančių dėl mažos dozės metformino-gliburido derinio, kiekis yra 20 % mažesnis, lyginant su pacientais, gydytais dvigubai didesne, nei esanti mažos dozės metformino-gliburido derinyje, doze.

67. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino-gliburido derinys yra skiriamas kartu su tiazolidendionu.

68. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad tiazolidendionas yra pioglitazonas, rosiglitazonas arba troglitazonas.

69. Terapiškai efektyvaus kiekio mažos dozės farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti gliukozės kiekio kraujyje sumažinimui hiperglikeminiam pacientui-žmogui.

70. Derinys pagal 67 punktą, skirtas panaudoti kaip pirmosios eilės terapija 2 tipo diabeto gydymui vaistų mažai gavusiam pacientui.

71. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, skirta panaudoti rezistentiškumo insulinui sumažinimui ir/arba hemoglobino A_{1c} kiekio sumažinimui, ir/arba insulino kiekių pavalgius padidinimui, ir/arba gliukozės kiekio kitimo pavalgius sumažinimui diabetą turinčiam pacientui-žmogui.

72. Farmacinė kompozicija pagal 69 punktą, besiskirianti tuo, kad yra skirta panaudoti kaip pirmosios eilės terapija pacientui-žmogui, kuris yra vaistų mažai gavęs pacientas.

73. Farmacinė kompozicija pagal 69 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino yra skiriama intervale nuo maždaug 225 iki maždaug 750 mg per dieną.

74. Farmacinė kompozicija pagal 69 punktą, besiskirianti tuo, kad metformino yra skiriama intervale nuo maždaug 160 iki maždaug 400 mg nuo 1 iki 4 kartų per dieną, o kitas priešdiabetinis agentas yra sulfonilkarbamidas, kurio yra skiriama intervale nuo maždaug 1 iki maždaug 1,5 mg nuo 1 iki 4 kartų per dieną, esant didžiausiai maždaug 750 mg metformino dienos dozei ir mažiausiai maždaug 250 mg metformino dienos dozei.

75. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad naudojama minėto gliburido dienos dozė yra tokia, kaip yra naudojama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

76. Derinys pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad naudojama metformino dienos dozė yra tokia, kaip yra naudojama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

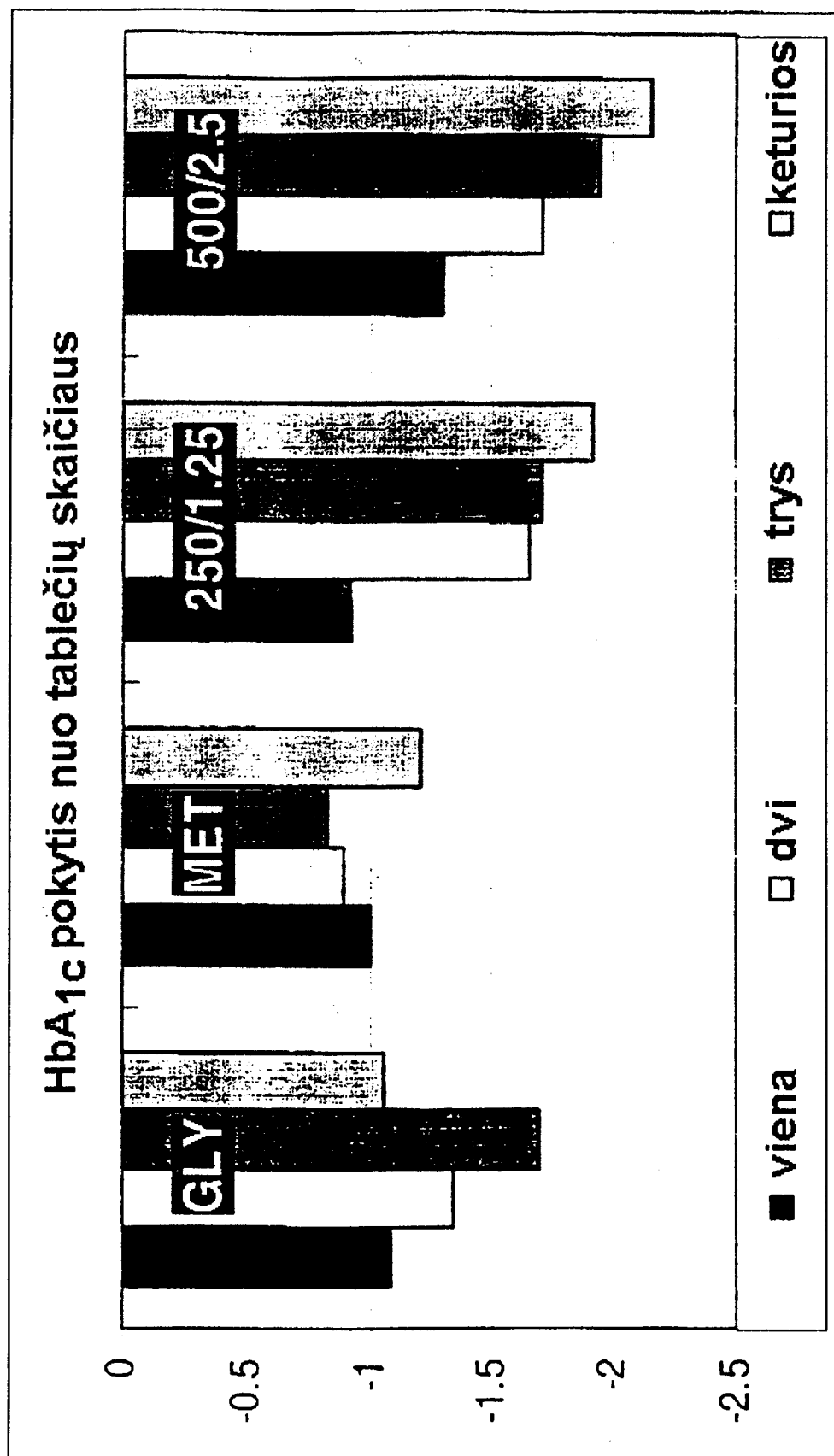


Fig.1

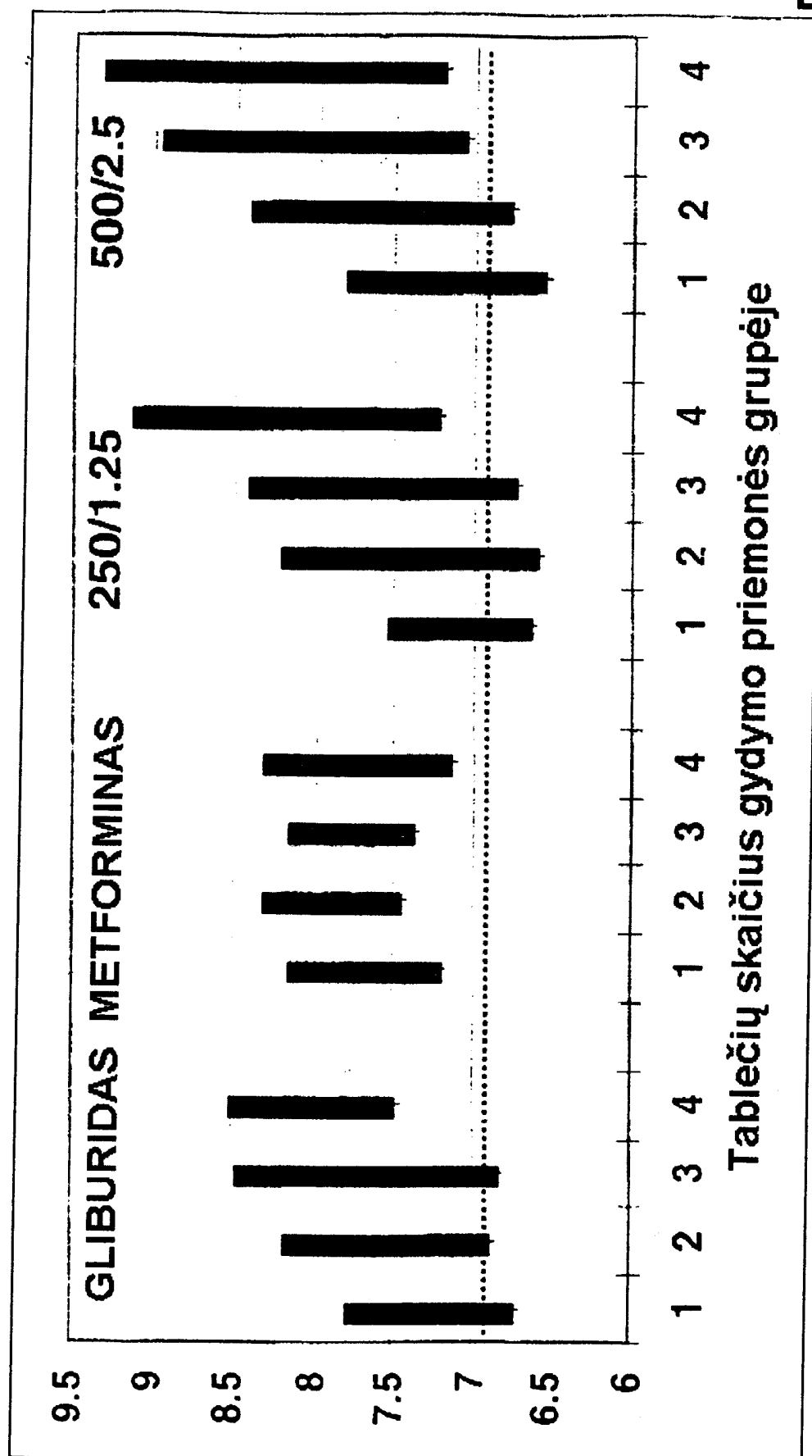


Fig.2

HbA_{1c} priklausomybė nuo laiko

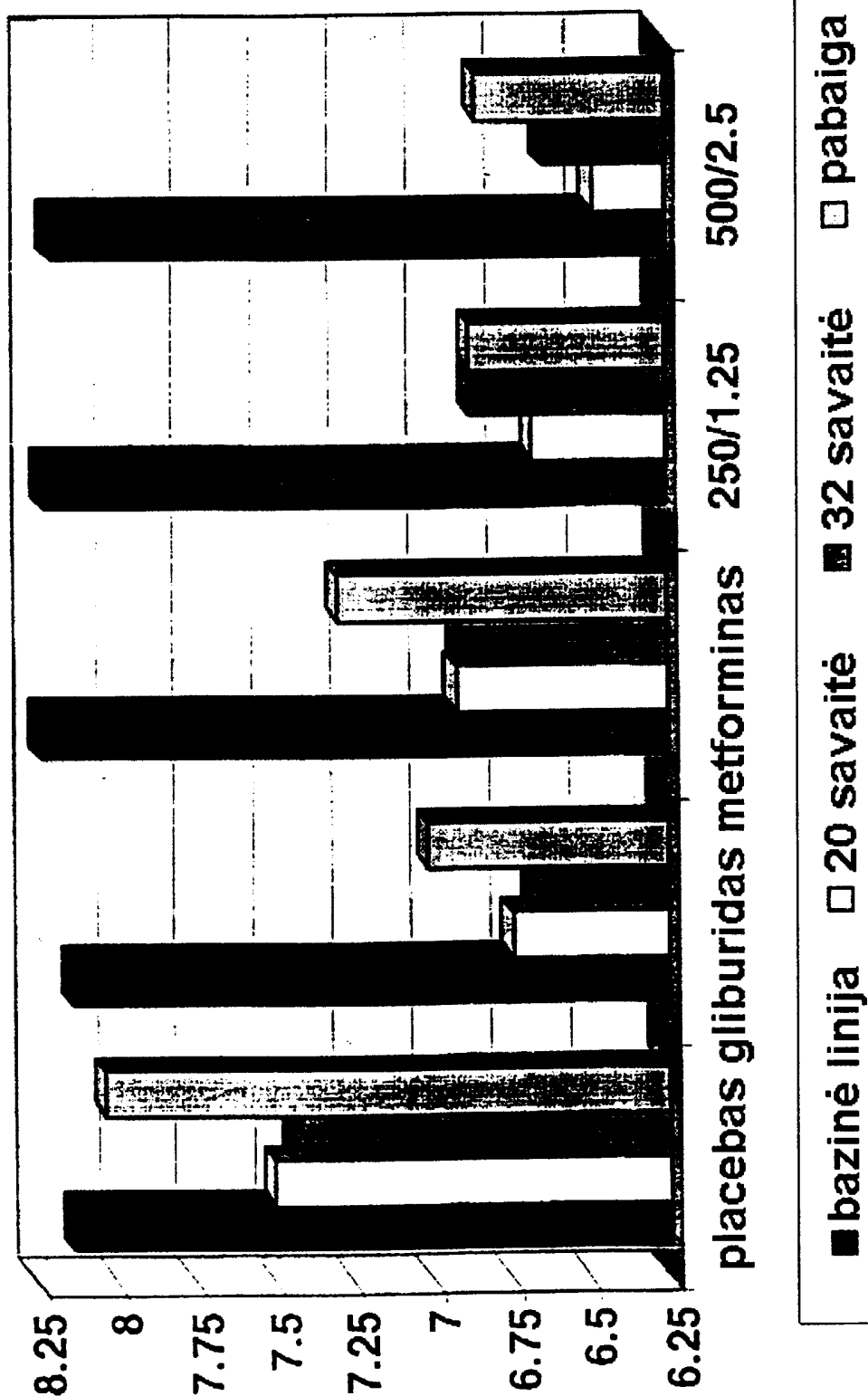


Fig.3

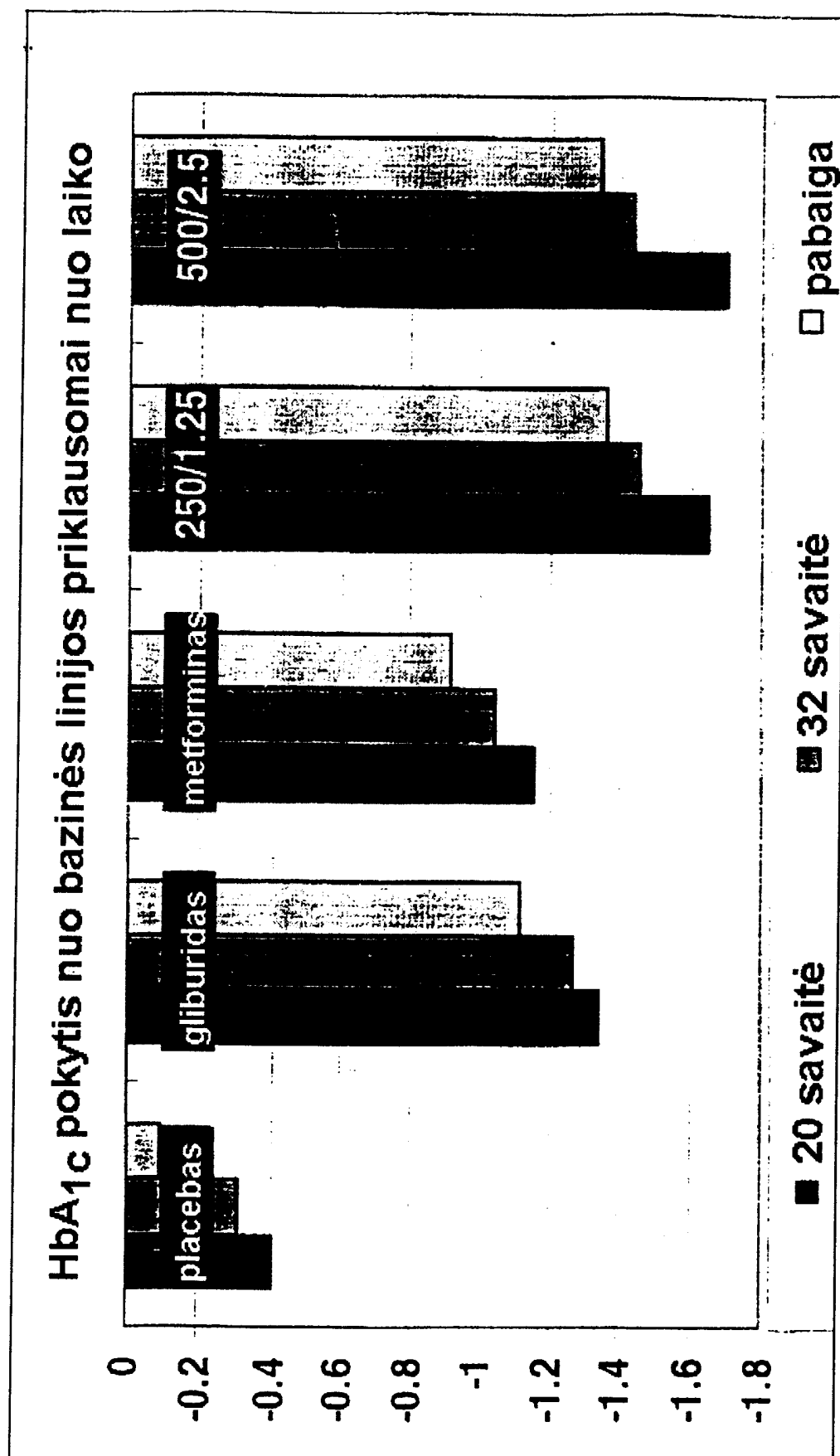


Fig.4

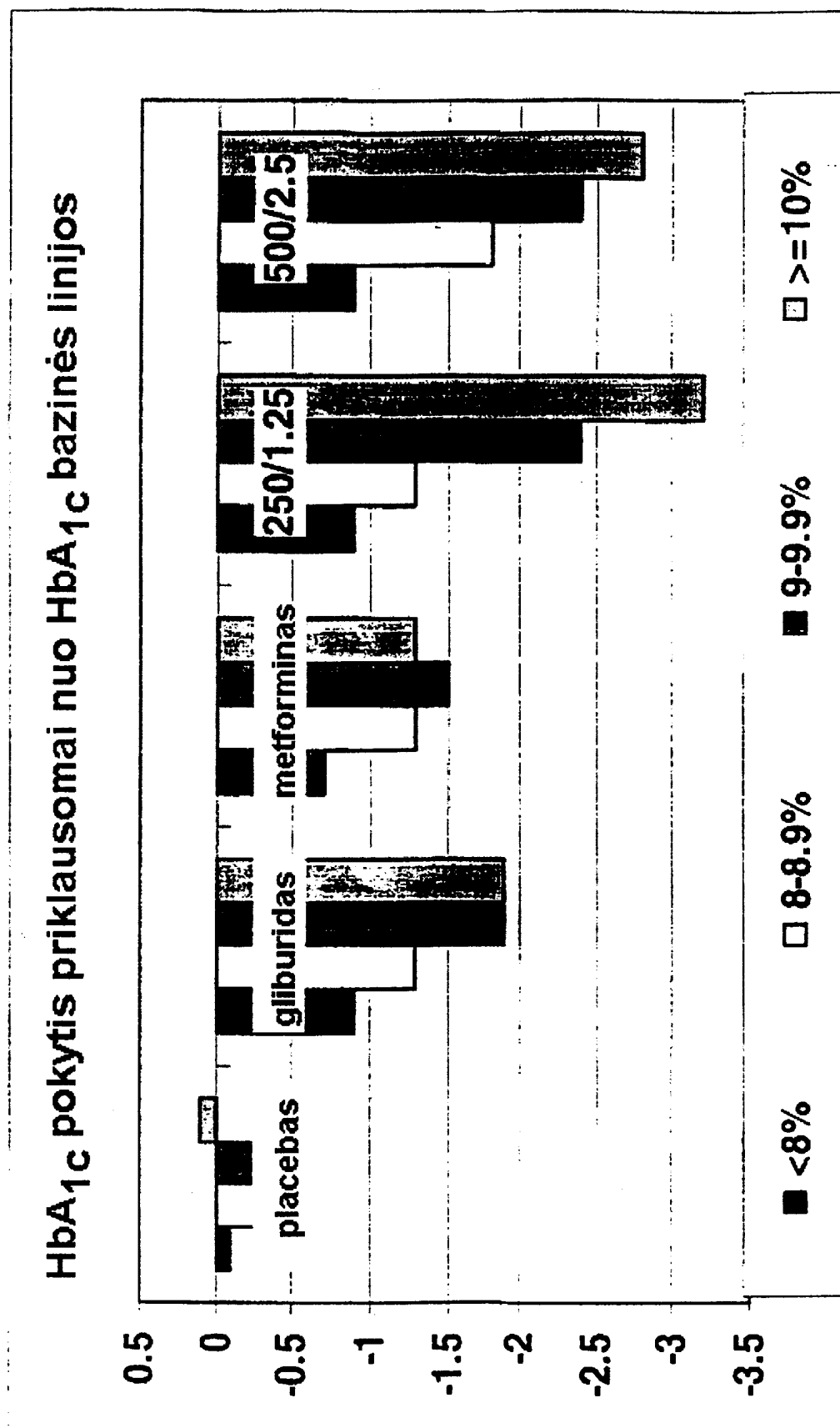


Fig.5

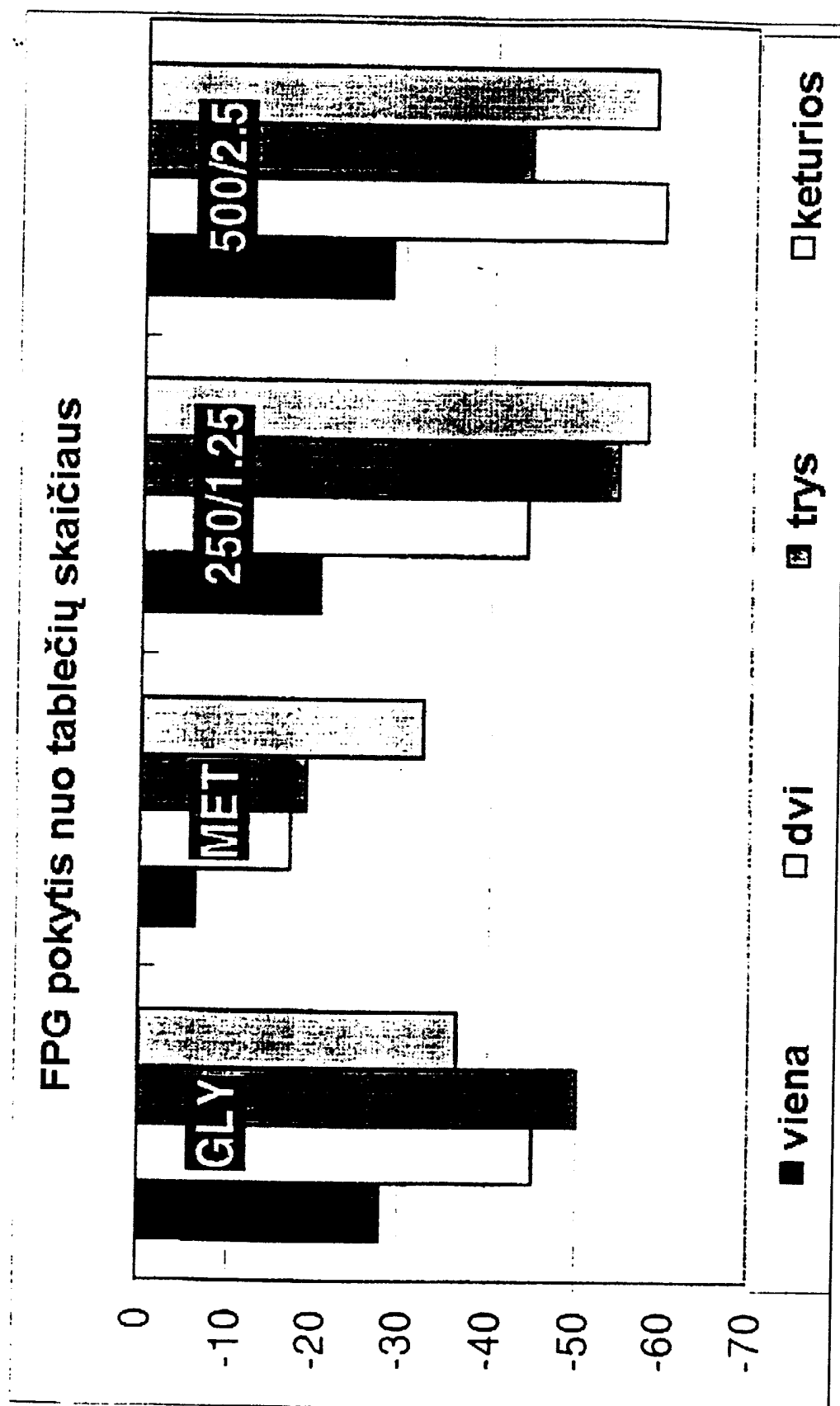


Fig.6

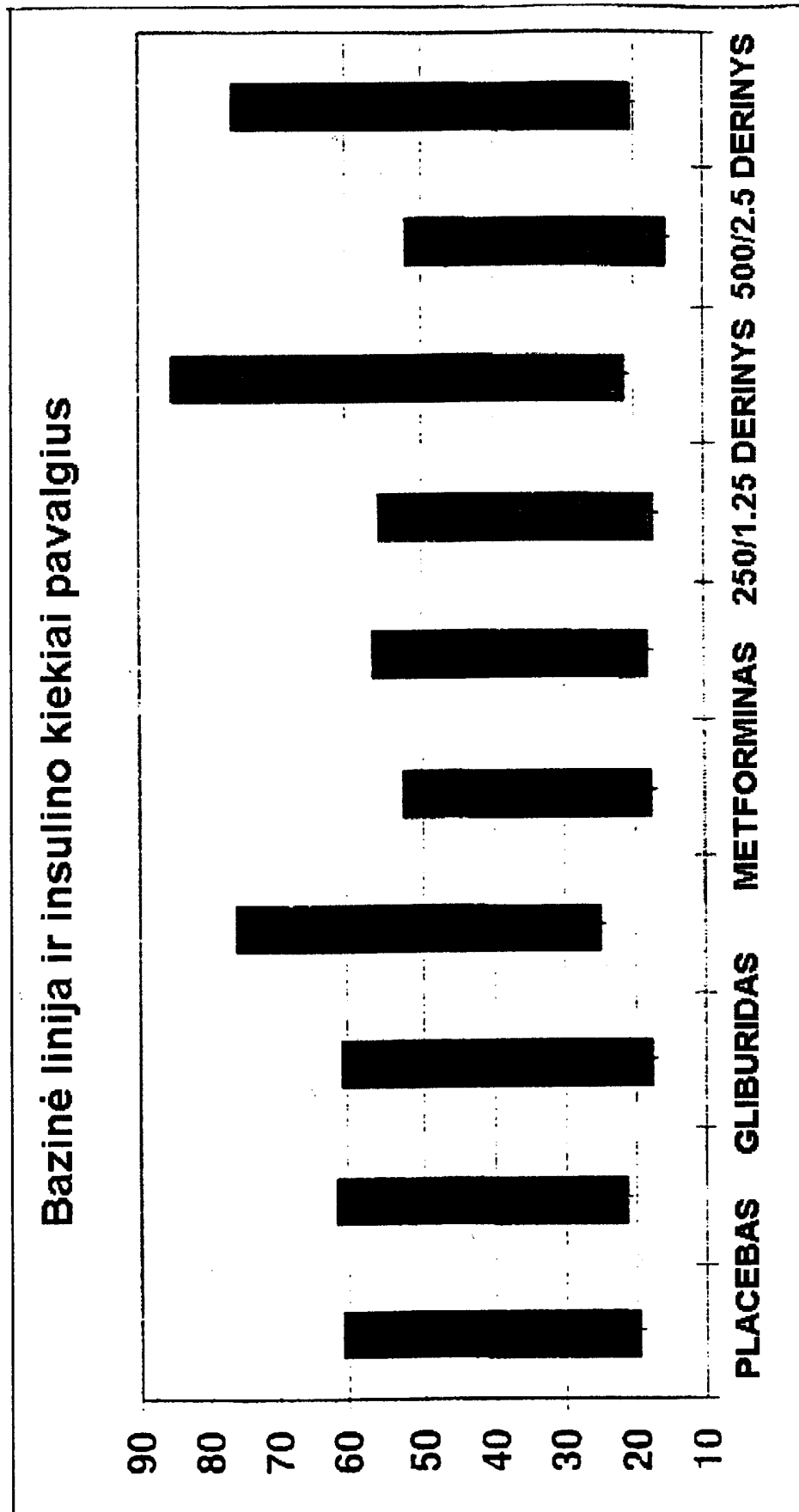


Fig.7

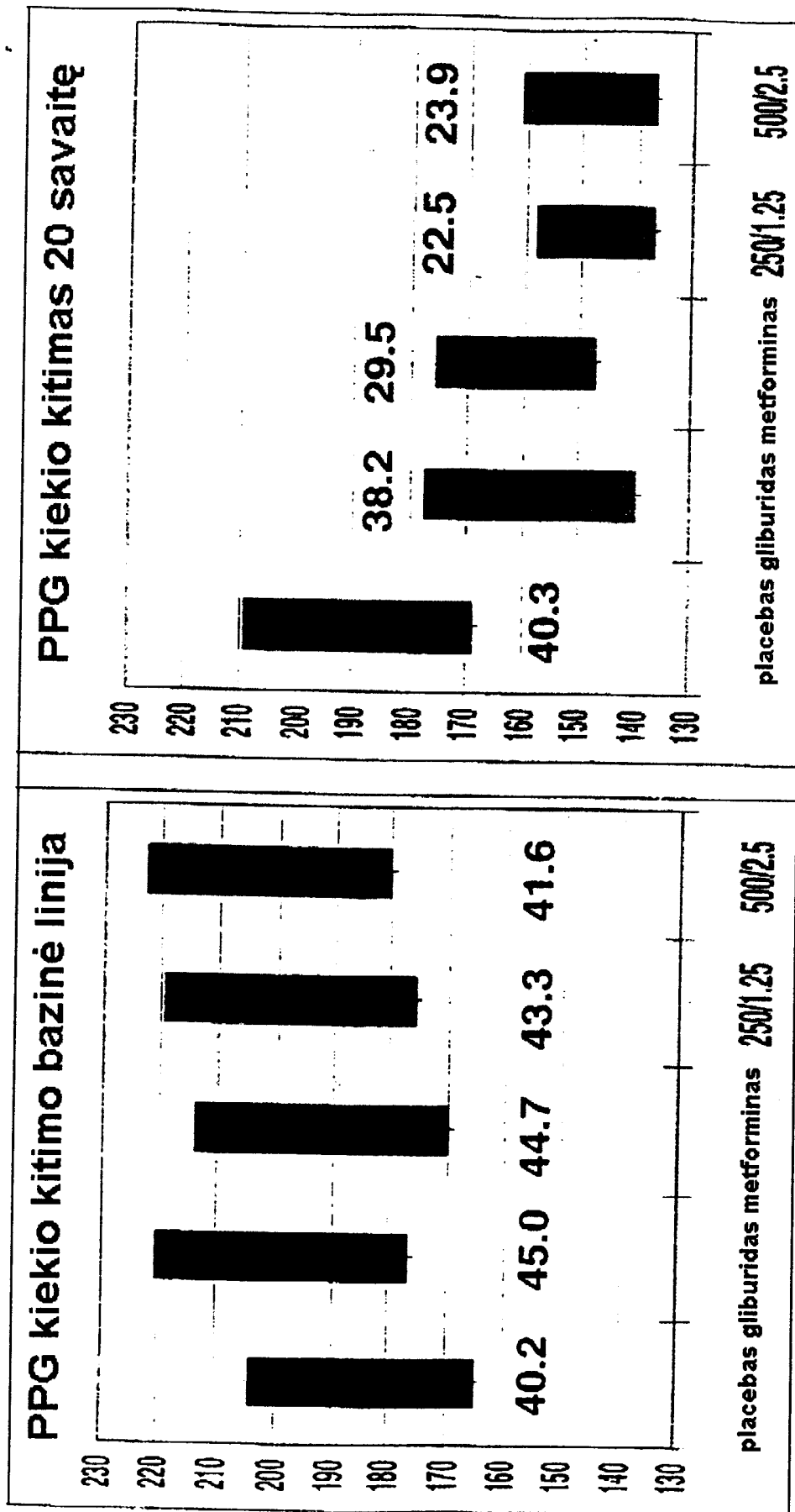


Fig.8A

Fig.8B

Subjektų, pranešusių apie hipoglikemijos simptomus, skaičius (%)

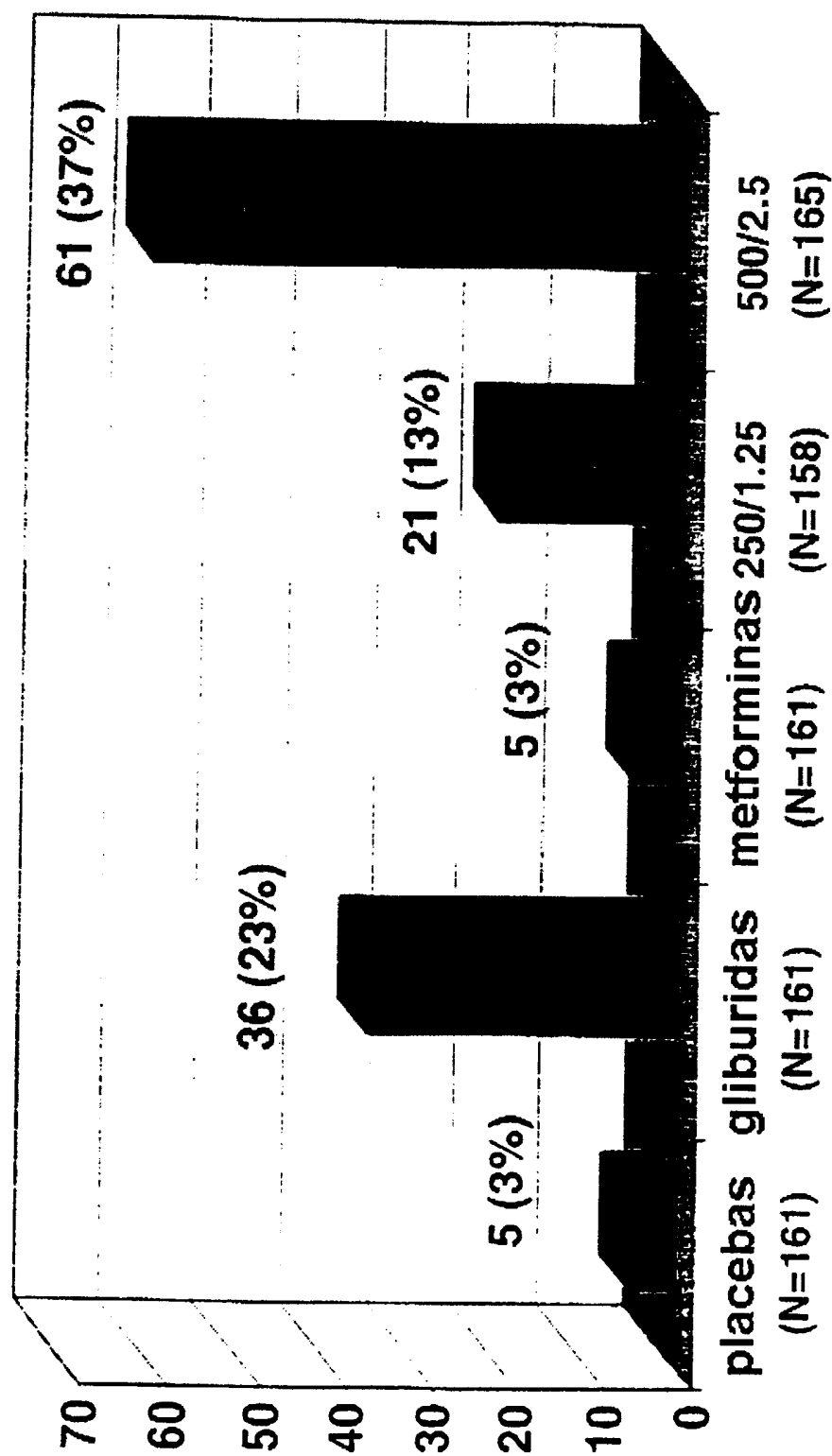


Fig.9

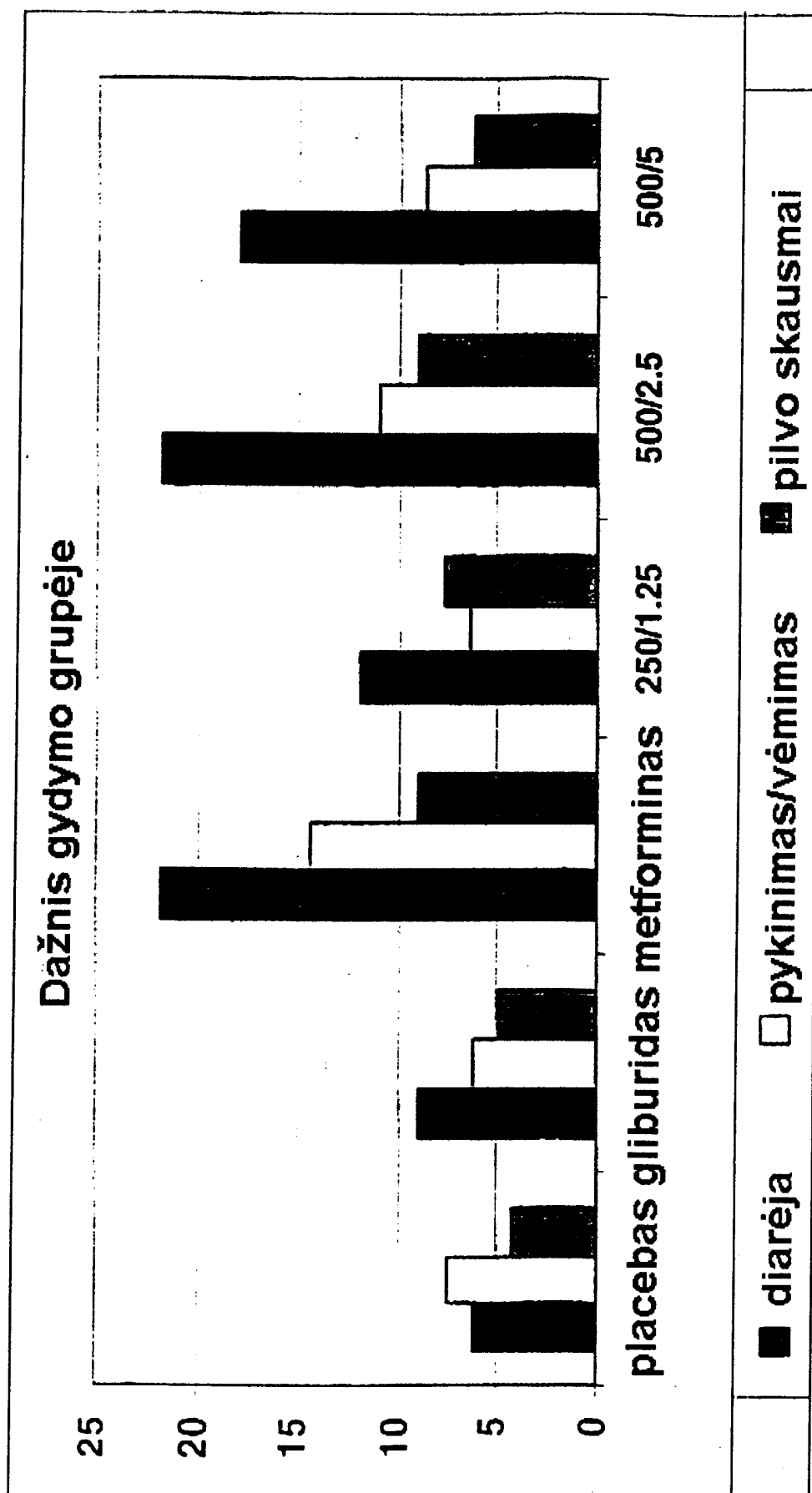


Fig.10