

(19)



(10) **LT 5058 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **5058**
- (21) Paraiškos numeris: **2002 063**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2002 05 24**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 06 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2003 09 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/28311**
- (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**
09/460,920, 1999 12 14, 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 metformino ir gliburido deriniai, skirti diabeto gydymui

- (57) Referatas:

Išradime yra pateikiami mažos dozės metformino ir gliburido deriniai, skirti panaudoti 2 tipo diabeto pirmosios eilės gydymui. Taip pat yra pateikiami aukščiau minėti deriniai, skirti panaudoti vaistų mažai gavusiems pacientams, kad būtų sumažinamas rezistentiškumas insulinui ir/arba gliukozės kiekio kitimas pavalgius, ir/arba hemoglobino A1C kiekis, ir/arba padidinamas insulino kiekis pavalgius, tokiu būdu gydant diabetą.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su mažos dozės metformino ir gliburido derinių panaudojimu 2 tipo diabeto gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams. Šie mažos dozės deriniai turi bent jau iš esmės ekvivalentinį veiksmingumą gydant 2 tipo diabetą, lyginant su deriniais, turinčiais didesnes metformino ir/arba gliburido dozes, bet turi žymiai sumažintus šalutinius poveikius.

Išradimo kilmė

Biguanidinis priešhiperglikeminis agentas metforminas, aprašytas JAV patente No. 3174901, dabartiniu metu yra pardavinėjamas JAV jo hidrochlorido forma (Glucophage[®], Bristol-Myers Squibb kompanija).

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,

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 vadinamo 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, naudojamą nuo diabeto atsiradimo iki pačių sunkiausių atvejų, ypač antrinio rezistentiškumo, gydant glibenklamido-metformino HCl deriniu, kuris yra didesniu 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. Higinbotham 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 controled. 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 stiprintojas (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 pasiekiamas 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 1/2 tabletės iš 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 sulfonilkarbamidų, 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 pateikiamas diabeto, ypač 2 tipo diabeto, gydymo būdas vaistų mažai gavusiems pacientams, į kurį įeina terapiškai efektyvios mažos dozės farmacinės kompozicijos, turinčios metformino ir gliburido, skyrimo vaistų mažai gavusiam pacientui-žmogui, kuriam reikia tokio gydymo, kaip pirmosios eilės terapijos, stadija. Geriau, kad šis derinys turėtų bent jau iš esmės ekvivalentinį veiksmingumą gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams kaip ir metformino ir gliburido didesnių dozių deriniai, tokie, kaip naudojami bendrai priimtoje medicinos praktikoje

pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti, bet turėtų iš esmės sumažintus šalutinius poveikius.

Vienu šio išradimo būdo aspektu, skiriamos metformino dienos dozės bus mažesnės nei 800 mg.

Reikia suprasti, kad šio išradimo būde naudojama mažos dozės kompozicija turės pradinę veikliųjų priešdiabetinių vaistų komponentų "mažą dozę", tai yra mažesnę pradinę dozę, nei tokių vaistų pradinė dozė, skiriama bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti. Taigi, aukščiau minėta mažos dozės farmacinė kompozicija apims mažą toliau apibūdintą metformino dozę ir mažą toliau apibūdintą gliburido dozę.

Pagal šį išradimą, efektyvumas pirmosios eilės terapijoje, gydant diabetą mažai vaistų vartojusiems pacientams, yra pasiekiamas naudojant mažos dozės farmacinę kompoziciją, kurioje vartojama metformino dienos dozė sudaro tik maždaug vieną penktąją pradinės metformino dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra pradinė dienos dozė yra tik 150 mg metformino per dieną) iki metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios arba antrosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra iki 2000 mg metformino per dieną). Geriau, kad didžiausia metformino palaikomoji dienos dozė būtų maždaug dvi trečiosios metformino palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

Igyvendinant šio išradimo būdą, pradinė metformino dienos dozė bus tik nuo maždaug 25 % iki maždaug 60 % pradinės bendrai priimtoje medicinos praktikoje naudojamos dienos dozės pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra pradinė dienos dozė bus nuo 160 iki 500 mg metformino, geriau nuo 250 iki 500 mg metformino). Jeigu reikia, pradinė dozė gali būti titruojama iki dienos palaikomosios dozės nuo maždaug 40 iki maždaug 100 %, geriau nuo maždaug 40 iki maždaug 60 % palaikomosios dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra palaikomoji dienos dozė yra nuo 320 iki 2000 mg, geriau nuo 320 iki 1200 mg).

Šio išradimo būde mažos dozės farmacinė kompozicija bus naudojama pagrindinai pirmosios eilės terapijoje dienos dozėmis, kurios yra mažiau nei maždaug 800 mg metformino per dieną, geriau ne daugiau nei maždaug 750 mg metformino per dieną, dar geriau ne daugiau nei maždaug 600 mg metformino per dieną, o pradinė dozė bus nuo maždaug 160 iki maždaug 500 mg per dieną, geriau 250 mg per dieną arba 500 mg per dieną, kaip vienkartinė dozė arba padalintomis dozėmis 1-4 kartus per dieną.

Gliburidas yra naudojamas imant pradinę dienos dozę, kuri yra tik maždaug viena penktoji pradinės gliburido dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės arba antrosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra mažiausia pradinė dienos dozė yra tik 0,5 mg). Jeigu reikia, pradinė gliburido dozė gali būti titruojama iki gliburido palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės arba antrosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra iki daugiausiai 15 mg gliburido per dieną). Geriau, kad didžiausia gliburido dienos dozė būtų maždaug dvi trečiosios gliburido palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra iki daugiausiai 2,5-10 mg per dieną).

Geriau, kad būtų naudojama gliburido pradinė dienos dozė, sudaranti tik nuo maždaug 20 % iki maždaug 60 % gliburido pradinės dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra mažiausia pradinė dozė yra tik 0,5-3,5 mg, geriau 1,25 mg arba 2,5 mg). Gliburido dozė gali būti titruojama iki maždaug 40-100 % palaikomosios dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti (tai yra didžiausia dienos dozė yra nuo 2 iki 15 mg, geriau didžiausia dienos dozė turėtų būti nuo 2,5 iki 10 mg).

Aukščiau nurodytos gliburido dienos dozės gali būti naudojamos kaip vienkartinė dozė arba kaip padalintos dozės nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Čia naudojamas terminas "mažos dozės derinys", "mažos dozės kompozicija" arba "mažos dozės farmacinė kompozicija", aprašant tinkamiausią išradimo kompoziciją, reiškia kompoziciją, į kurią kaip pradinę

dienos dozė įeina 250 mg metformino ir 1,25 mg gliburido, arba 500 mg metformino ir 2,5 mg gliburido.

Iki šiol metformino ir gliburido 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.

Aukščiau nurodytas dozes apima terminas "bendrai naudojamoje medicinos praktikoje priimta dozė pirmosios eilės terapijoje arba antrosios eilės terapijoje diabetui gydyti". Kai kuriais gydymui nepasiduodančiais diabeto atvejais gali būti skiriama iki 15 mg gliburido.

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. Be to, atrodo, kad nėra žinoma prieinamų klinikinių pirmosios eilės terapijos tyrimų, kurie palaikytų šių pradinių dozių naudojimą. Šios pradinės dozės yra titruojamos didinant laikas nuo laiko po 1/2 tabletės iki 4 tablečių per dieną, kol pasiekama veiksminga dozė. Tokiu būdu, pradinė arba startinė 1/2 tabletės arba 200 mg metformino ir 1,25 mg glibenklamido dienos dozės nėra nagrinėjamos čia kaip "bendrai priimtoje medicinos praktikoje prirašomos dozės gydant diabetą".

Netikėtai buvo rasta, kad metformino ir gliburido derinio naudojimas pagal šį išradimą duoda tokius privalumus. Maža metformino dozė yra insulino sensibilizatorius ir mažina rezistentiškumą insulinui kepenyse, raumenyse ir kasoje. Mažos dozės metformino-gliburido derinys veikia į kasa

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, kuriems reikalingas toks gydymas, į kurį įeina terapiškai efektyvios mažos dozės farmacinės kompozicijos, turinčios metformino ir gliburido skyrimo stadiją. Geriau, kai pradinės mažos dozės derinys duoda bent jau iš esmės tokį patį efektyvumą gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams kaip ir metformino ir gliburido deriniai, naudojami bendrai priimtoje medicinos praktikoje naudojamomis dozėmis (įskaitant pradines dozes) pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti, bet turinčios iš esmės sumažintus šalutinius poveikius, stadiją.

Pradinė metformino dienos dozė sudaro tik 20 % pradinės metformino dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti; geriau, kai pradinė dienos dozė yra nuo maždaug 160 iki maždaug 500 mg, o dar geriau, kai pradinė dienos dozė yra 250 mg arba 500 mg.

Pradinė gliburido dienos dozė sudaro tik 20 % pradinės gliburido dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti; geriau, kai pradinė dienos dozė yra nuo maždaug 0,625 iki maždaug 5 mg, o dar geriau, kai pradinė dienos dozė yra 1,25 mg arba 2,5 mg.

Be to, šiame išradime yra pateikiamas gliukozės kiekio plazmoje nevalgius sumažinimo, rezistentiškumo insulinui sumažinimo, hemoglobino A_{1c} sumažinimo, insulino kiekio padidinimo pavalgis ir/arba gliukozės kiekio kitimo pavalgis sumažinimo diabetiniam pacientui-žmogui būdas, apimantis kaip pirmosios eilės terapiją, mažos dozės farmacinės kompozicijos, turinčios metformino ir gliburido, derinį, skyrimą vaistų mažai gavusiam pacientui-žmogui.

Įgyvendinant šio išradimo būdą, naudojant tinkamiausią mažos dozės farmacinę kompoziciją, į kurią įeina metforminas ir gliburidas, gydyti diabetą vaistų mažai vartojusiems pacientams, 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 didesnes metformino ir gliburido dienos dozes (tai yra dozes, vartojamas bendrai priimtoje medicinos praktikoje diabetui gydyti). Taigi, kadangi gydymo efektyvumas vaistų mažai vartojusiems pacientams, matuojant jų hemoglobino A_{1c} (HbA_{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 čia naudojamą mažos dozės farmacinę kompoziciją ir iš esmės didesnes dienos dozes, hipoglikemijos iš šalutinių poveikių į skrandį ir žarnyną apimtis vaistų mažai vartojusių pacientų gydymo iš esmės didesnėmis dozėmis atveju yra iš esmės didesnė nei pacientų, gydytų mažos dozės farmacine kompozicija.

Tinkamiausios čia naudojamos dozės yra 250 mg metformino/1,25 mg gliburido ir 500 mg metformino/2,5 mg gliburido.

Mažos dozės metformino ir gliburido kompozicija yra naudojama kaip pradinis gydymas, tai yra kaip papildymas dietai ir pratimams, kad būtų pagerinta glikemijos kontrolė 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 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.

Toliau yra duotos tinkamiausios mažos dozės metformino-gliburido kompozicijos.

Produkto tapatybė	Ingrediento kiekis, mg/tabletei 250/1,25 arba 500/2,5, arba 500/5,0
Ingredientas	
Metformino hidrochloridas	250,0 arba 500,0
Gliburidas	1,25 arba 2,5, arba 5
Natrio kroskarmeliozė	3,0-15,0
Mikrokristalinė celiuliozė	15,0-60,0
Polivinilpirolidonas	3,0-20
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 250/1,25 500/2,5 500/5,0		
Ingredientas			
Metformino hidrochloridas*	251,25	502,50	502,50
Gliburidas	1,25	2,5	5,0
Natrio kroskarmeliozė	7,0	14	14
Mikrokristalinė celiuliozė	28,25	56,50	54,0
Polivinilpirolidonas	10,0	20	20
Magnio stearatas	2,25	4,50	4,50
Plėvelinė danga**	6	12,0	12,0

*turi 99,5 % metformino HCl ir 0,5 % Mg stearato (pagal masę)

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

Mažos dozės farmacinė kompozicija, turinti metformino-gliburido derinį, 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.

Geriau, kad šio išradimo būde naudojamose mažos dozės farmacinėse kompozicijose kietos peroralinės formos, tokios kaip tabletė, pavidale būtų metformino ir gliburido derinys, kuris yra aprašytas JAV paraiškoje Ser. No 09/353141, paduotoje 1999 m. liepos 14 d., ir jose būtų gliburido, kuris turi gliburido bioprieinamumą, palyginamą su gliburido bioprieinamumu, gaunamu atskirai naudojant metforminą ir gliburidą. Tai įgyvendinama naudojant iš anksto apibrėžto dalelių dydžio gliburidą. Taigi, metformido-gliburido kompozicijoje bus metformino ir gliburido derinys, kuriame gliburido dalelių dydis yra toks, kad daugiausiai 10 % dalelių yra mažesnės nei 2 μm ir daugiausiai 10 % dalelių yra didesnės nei 60 μm . Geriausia, kad gliburido dalelių dydis būtų toks, kad daugiausiai 10 % dalelių būtų mažesnės nei 3 μm ir daugiausiai 10 % dalelių būtų didesnės nei 40 μm . Šis konkretus dalelių dydžių intervalas gali būti gaunamas sijojant arba malant oro srovės malūnu.

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

Geriausia, kad 50 % 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 .

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 mažos dozės farmacinę kompoziciją vaistų mažai gavusiems pacientams, lyginant su pacientais, vartojančiais tuos pačius šio išradimo kompozicijos veikliuosius komponentus, bet didesnėmis dozėmis, kaip yra skiriama bendrai priimtoje medicinos praktikoje gydant diabetą.

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

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

Mažos dozės farmacinė kompozicija, turinti metformino derinyje su gliburidu, gali būti vartojama peroraliniu būdu toje pačioje dozuotoje formoje arba atskirose dozuotose formose arba injekcijomis.

Manoma, kad metformino naudojimas derinyje su gliburidu duoda priešhiperglikeminius efektus, kurie yra didesni nei galima pasiekti su

kiekvienų iš šių vaistų atskirai, ir didesni nei bendri suminiai priešhiperglikeminiai efektai, kuriuos duoda šie vaistai.

Metforminas su gliburidu bus naudojamas masių santykiu nuo maždaug 1000:1 iki maždaug 10:1, geriau nuo maždaug 400:1 iki maždaug 50:1, dar geriau nuo maždaug 200:1 iki maždaug 100:1.

Įgyvendinant šį išradimą, bus naudojama mažos dozės farmacinė kompozicija, turinti metformino ir gliburido 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. Mažos dozės farmacinė 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 tokios kaip aprašyta aukščiau, kurios gali būti skiriamos kaip viena dozė arba padalintomis 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 gliburido 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 krakmolas, modifikuotas kukurūzų krakmolas, 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 čia naudoti, pavyzdžiais yra polivinilpirolidonas (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, spermaceti, 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.

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 alkoholi, etilo alkoholi arba izopropilo alkoholi, 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 plėvele 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.

Mažos dozės farmacinė kompozicija tablečių formoje gali būti gaunama būdu, aprašytu JAV paraiškoje Ser.No. 09/353141, paduotoje 1999 m. liepos 14 d., 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 pavaizduotas hemoglobino A1c (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 pavaizduotas 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 pavaizduotas 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 – 3 pavyzdžiai

Metformino/gliburido turinčios tabletės buvo pagamintos žemiau aprašytu būdu.

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

Ingredientas	1 pavyzdys	2 pavyzdys	3 pavyzdys
	Kiekis vienai tabletei (mg)		
	250 mg/1,25 mg	500 mg/2,5 mg	500 mg/5 mg
Metformino hidrochloridas*	251,25	502,50	502,50
Gliburidas	1,25	2,5	5
Natrio kroskarmeliozė	7,00	14,0	14,0
Povidonas	10,00	20,0	20,0
Mikrokristalinė celiuliozė	28,25	56,5	54,0
Magnio stearatas	2,25	4,5	4,5
Plėvelinė danga**	6	12	12

*turi 99,5 % metformino HCl ir 0,5 % Mg stearato (masė/masė)

**naudojama plėvelinė danga HPMC pagrindu

Metformino hidrochlorido/gliburido tabletetuoti produktai, 250 mg/1,25 mg, 500 mg/2,5 mg ir 500 mg/5 mg, buvo supresuoti iš to paties granuliatu. 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 sumaišyti 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 "verdančiojo" 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, 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 identifikuotas dalelių dydžių pasiskirstymas, buvo 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 .

4 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) glikemijos 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} kiekio 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). Gydomo 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 monoterapinėmis gydymo grupėmis 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 mažinimo tendencija lyginant su vienu metforminu. Glikemijos kontrolė buvo pasiekta, esant šalutinių poveikių į skrandį ir žarnyną mažinimo 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 vaistų naudoję 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 pemešimu 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 po 20 ir 32 savaičių atsitiktinai parinkto gydymo.
- Buvo įvertinamas skaičius ir dalis subjektų, pasiekusių terapinį atsaką į gliukozę, tarp gydymo priemonių po 20 ir 32 savaičių atsitiktinai parinkto gydymo.
- Buvo įvertinamas gliukozės kiekio sumažėjimas nevalgius ir insulino kiekis praėjus 2 valandoms po valgio tarp gydymo priemonių po 20 ir 32 savaičių atsitiktinai parinkto gydymo.

B. PAGRINDIMAS

Metforminas ir sulfonilkarbamidai, tokie 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 savaičių laikotarpyje (4 savaitės pastovi vienkartinė dozė per dieną B laikotarpiu ir 16 savaičių 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 $FPG < 126 \text{ mg/dl}$ (remiantis dabartinėmis ADA nuorodomis FPG). Terapinis HbA_{1c} atsakas bus apibūdinamas 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. Įvertinti HbA_{1c} kiekių sumažėjimo trukmę po 32 savaičių fiksuoto metformino/gliburido derinio produkto vartojimo.
5. Įvertinti 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, buvo 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

Įvadinė fazė

Į 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 savaičių dvigubo aklumo vartojimas vieną kartą per dieną

Stabilios dozės fazė

B laikotarpis pradėjo atsitiktinio parinkimo, dvigubo aklumo, lygiagrečią, susidedančią iš keturių dalių imitacinio 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 savaičių 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 savaičių 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 savaičių 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 savaičių. 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.

Į 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 savaitių pastovios vienkartinės dienos dozės fazei (B periodui), subjektai tęsė tą patį atsitiktinio parinkimo gydymą 28 savaitių 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 savaitių 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 savaitių (nuo maždaug 175 mg/dl bazinės linijos) (kaip parodyta fig.6);

(3) insulino kiekių pavalgius terapinis atsakas, būtent 19-25 $\mu\text{IU/ml}$ (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 mažiau nei 20 % 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 antrojoje eilėje yra tinkama naudoti kombinuota terapija, 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 klinikiniuose 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.

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 aklumo 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 bėgyje. 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 diabeto 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. Kadangi 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) abiems 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). Gliukozės kiekio pavalgius kitimas po 2 valandų 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 terapijos 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 subjekto, 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% 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 priemonės grupėje, 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 požiūriu. Visi sunkiausiai 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, prileidžiatys "nesėkmę" prieš pradedant agresyvesnę gydymo strategiją turėtų būti peržiūrėti. Todėl, atrodo, kad ankstyvas mažos dozės derinio terapijos naudojimas, ypač 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 didesnę norą gydytis.

Mažos dozės (250/1,25 mg) fiksuotas derinys galėtų būti pradinė startinė dozė pirmosios eilės terapijoje gydant vaistus 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, lyginat 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.
- 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.
- 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 išsina 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, palyginamas su gliburido monoterapija; tačiau svoris laikui bėgant išlieka nepakitęs.
- Nėra 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 metformino ir gliburido derinys, skirtas panaudoti antrojo tipo diabeto pirmosios eilės gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams-žmonėms, kuriems reikalingas toks gydymas.
2. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino dienos dozė yra mažesnė už 800 mg.
3. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažos dozės metformino ir gliburido derinys duoda bent jau iš esmės ekvivalentinį efektyvumą, gydant diabetą vaistų mažai gavusiems pacientams, bet turi iš esmės sumažintus šalutinius poveikius, lyginant su minėtais metformino ir gliburido deriniais, naudojamais iš esmės didesnėmis dienos dozėmis, kaip yra prirašoma bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.
4. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad pradinė metformino dienos dozė sudaro tik maždaug vieną penktąją pradinės metformino dienos dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.
5. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad naudojama palaikomoji metformino dienos dozė yra ribose iki palaikomosios dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.
6. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad pradinė gliburido dienos dozė sudaro tik maždaug vieną penktąją pradinės gliburido dienos dozės, naudojamos

bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

7. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad naudojama palaikomoji gliburido dienos dozė yra ribose iki palaikomosios dozės, naudojamos bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje arba antrosios eilės terapijoje diabetui gydyti.
8. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino dienos dozė yra intervale nuo maždaug 160 mg iki maždaug 750 mg, o gliburido dienos dozė yra intervale nuo maždaug 0,5 iki maždaug 15 mg.
9. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažos dozės metformino ir gliburido derinys yra sukomponuotas kaip viena dozuota forma.
10. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metforminas yra naudojamas masių santykiu su gliburidu nuo maždaug 400:1 iki maždaug 50:1.
11. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metforminas yra naudojamas su gliburidu maždaug 200:1 arba 100:1 masių santykiu.
12. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 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 5 mg nuo vieno iki keturių kartų per dieną iki daugiausiai 15 mg per dieną.

13. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino yra skiriama intervale nuo maždaug 250 iki maždaug 500 mg, o gliburido yra skiriama intervale nuo maždaug 1,25 iki maždaug 5 mg.
14. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino/gliburido derinys turi 250 mg metformino/1,25 mg gliburido.
15. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino/gliburido derinys turi 500 mg metformino/2,5 mg gliburido.
16. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino/gliburido derinys turi 500 mg metformino/5 mg gliburido.
17. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino/gliburido 250 mg/1,25 mg dozė yra skiriama vieną kartą per dieną arba du kartus per dieną.
18. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 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.
19. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas metforminas yra naudojamas dienos dozėmis, kaip ir bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje arba antrosios eilės terapijoje diabetui gydyti.

20. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad gliburidas yra naudojamas dienos dozėmis, kaip ir bendrai priimtoje medicinos praktikoje pirmosios eilės terapijoje arba antrosios eilės terapijoje diabetui gydyti.
21. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažos dozės derinys, turintis 250 mg metformino ir 1,25 mg gliburido, 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, kurie yra hipoglikemija ir šalutiniai poveikiai į skrandį ir žarnyną.
22. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti antrojo tipo diabeto pirmosios eilės gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams-žmonėms, kuriems reikalingas toks gydymas, besiskiriantis tuo, kad pradinė dienos dozė yra 250 mg metformino ir 1,25 mg gliburido.
23. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti antrojo tipo diabeto pirmosios eilės gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams-žmonėms, kuriems reikalingas toks gydymas, besiskiriantis tuo, kad pradinė dienos dozė yra 250 mg metformino ir 1,25 mg gliburido du kartus per dieną arba 500 mg metformino ir 2,5 mg gliburido vieną kartą per dieną.
24. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti antrojo tipo diabeto pirmosios eilės gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams-žmonėms, kuriems reikalingas toks gydymas, besiskiriantis tuo, kad pradinė dienos dozė yra 500 mg metformino ir 5 mg gliburido.

25. Terapiškai efektyvios mažos dozės metformino ir gliburido derinys, skirtas panaudoti antrojo tipo diabeto pirmosios eilės gydymui vaistų mažai gavusiems pacientams-žmonėms, kuriems reikalingas toks gydymas, besiskiriantis tuo, kad gliburidas yra toks, kad gliburido bioprieinamumas yra palyginamas su gliburido bioprieinamumu, gaunamu atskirai vartojant metforminą ir gliburidą.
26. Terapiškai efektyvios mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 25 punktą, besiskiriantis tuo, kad metformino ir gliburido derinyje gliburido dalelių dydžių pasiskirstymas yra toks, kad daugiausiai 10% dalelių yra mažesnės nei $2\ \mu\text{m}$ ir daugiausiai 10% dalelių yra didesnės nei $60\ \mu\text{m}$.
27. Terapiškai efektyvios mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 25 punktą, besiskiriantis tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad daugiausiai 10% dalelių yra mažesnės nei $3\ \mu\text{m}$ ir daugiausiai 10% dalelių yra didesnės nei $40\ \mu\text{m}$.
28. Terapiškai efektyvios mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 25 punktą, besiskiriantis tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad daugiausiai 25% dalelių yra mažesnės nei $11\ \mu\text{m}$ ir daugiausiai 25% dalelių yra didesnės nei $46\ \mu\text{m}$.
29. Terapiškai efektyvios mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 25 punktą, besiskiriantis tuo, kad 50% gliburido dalelės yra mažesnės nei $23\ \mu\text{m}$.
30. Terapiškai efektyvios mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 25 punktą, besiskiriantis tuo, kad gliburidas turi dalelių dydžių pasiskirstymą tokį, kad maždaug 25% smulkiųjų dalelių dydžio reikšmė yra ne daugiau nei $6\ \mu\text{m}$, maždaug 50% smulkiųjų dalelių dydžio reikšmė yra nuo 7 iki $10\ \mu\text{m}$ ir maždaug 75% smulkiųjų dalelių dydžio reikšmė yra ne daugiau nei $23\ \mu\text{m}$.

31. Terapiškai efektyvios mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 25 punktą, besiskiriantis tuo, kad pradinė dienos dozė yra 250 mg metformino/1,25 mg gliburido arba 500 mg metformino/2,5 mg gliburido.
32. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 3 punktą, besiskiriantis tuo, kad iš esmės sumažinti šalutiniai poveikiai yra hipoglikemija ir/arba poveikiai į skrandį ir žarnyną, kurie yra diareja, pykinimas/vėmimas ir/arba pilvo skausmas.
33. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 32 punktą, besiskiriantis tuo, kad hipoglikemijos atvejų vaistų mažai gavusiems pacientams, atsirandančių dėl mažos dozės metformino-gliburido derinio naudojimo, yra 1/3 arba mažiau, lyginant su pacientais, gydytais dvigubai didesne nei esanti mažos dozės metformino-gliburido derinyje doze.
34. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 32 punktą, besiskiriantis tuo, kad šalutinių poveikių į skrandį ir žarnyną vaistų mažai gavusiems pacientams, atsirandančių dėl mažos dozės metformino-gliburido derinio naudojimo, skaičius yra 20% mažesnis, lyginant su pacientais, gydytais dvigubai didesne nei esanti mažos dozės metformino-gliburido derinyje doze.
35. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą terapiškai efektyviame kiekyje, skirtas panaudoti, kaip pirmosios eilės gydymas, gliukozės kiekio kraujyje sumažinimui hiperglikeminiam vaistų mažai gavusiam pacientui-žmogui, kuriam reikalingas toks gydymas.
36. Mažos dozės metformino ir gliburido derinys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti, kaip pirmosios eilės gydymas, rezistentiškumo insulinui sumažinimui ir/arba hemoglobino A_{1c} kiekio sumažinimui, ir/arba insulino kiekių pavalgįs padidinimui, ir/arba gliukozės kiekio kitimo pavalgįs sumažinimui vaistų mažai gavusiam pacientui-žmogui, kuriam reikalingas toks gydymas.

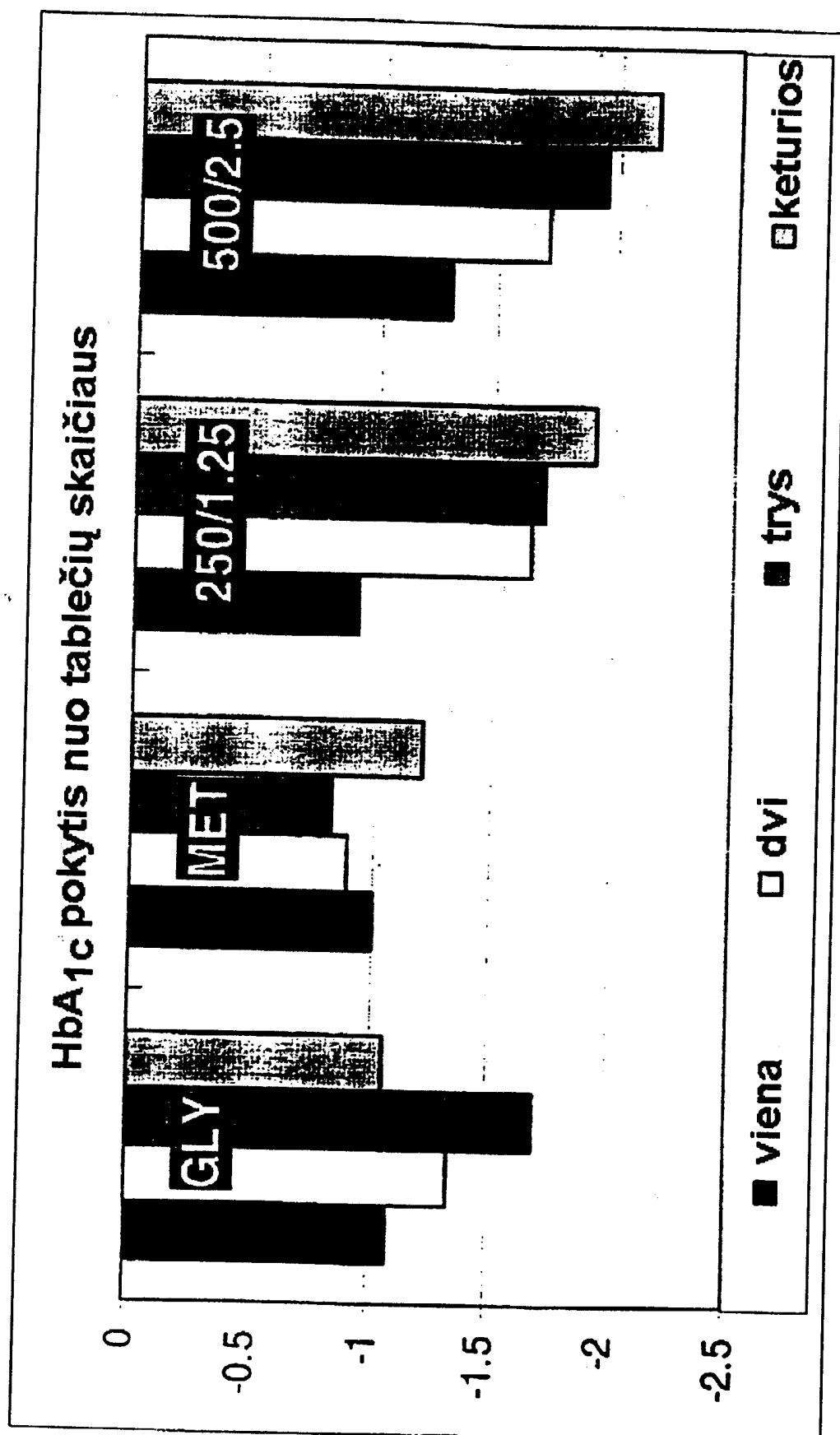


Fig.1

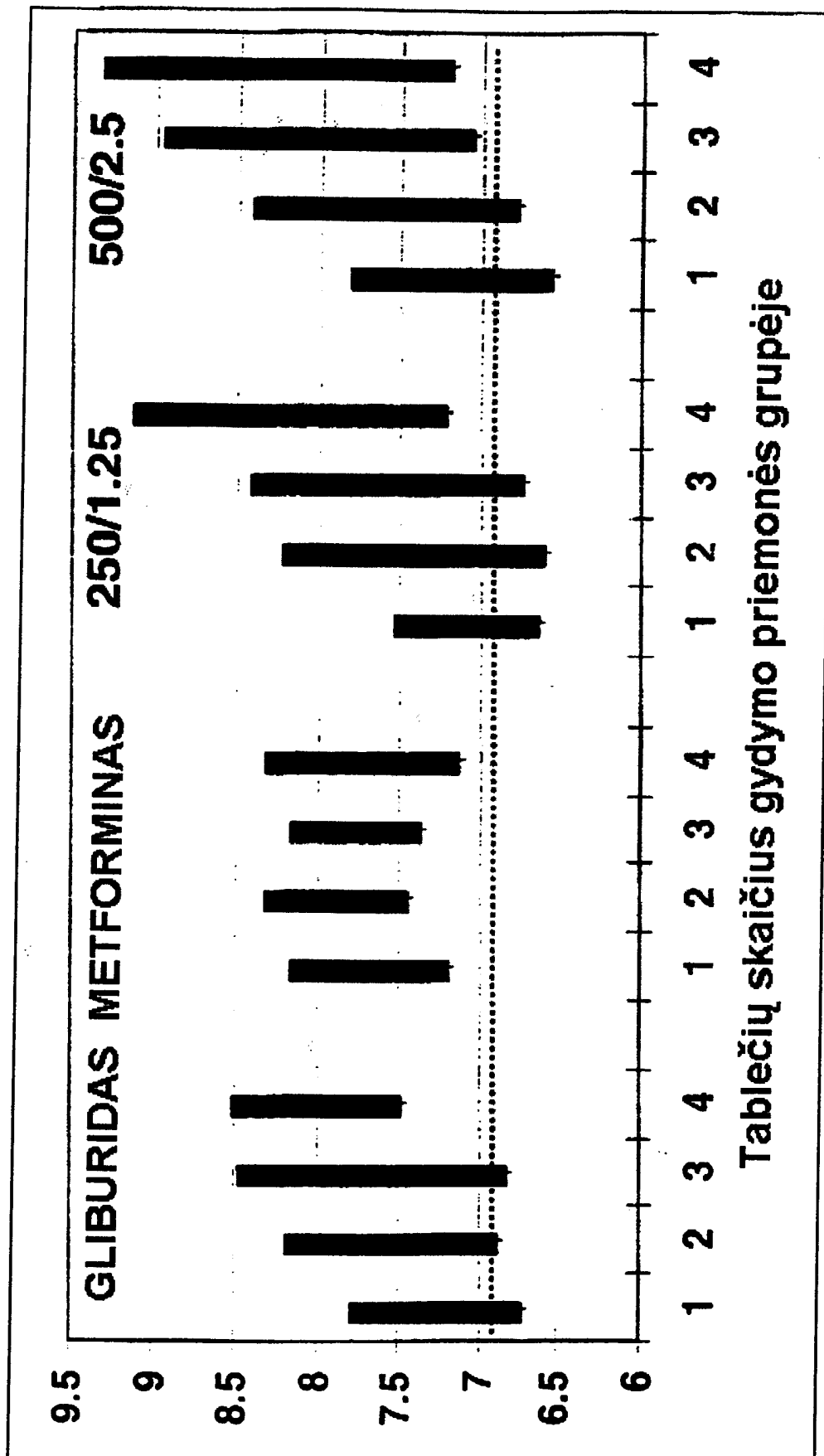


Fig.2

HbA_{1c} priklausomybė nuo laiko

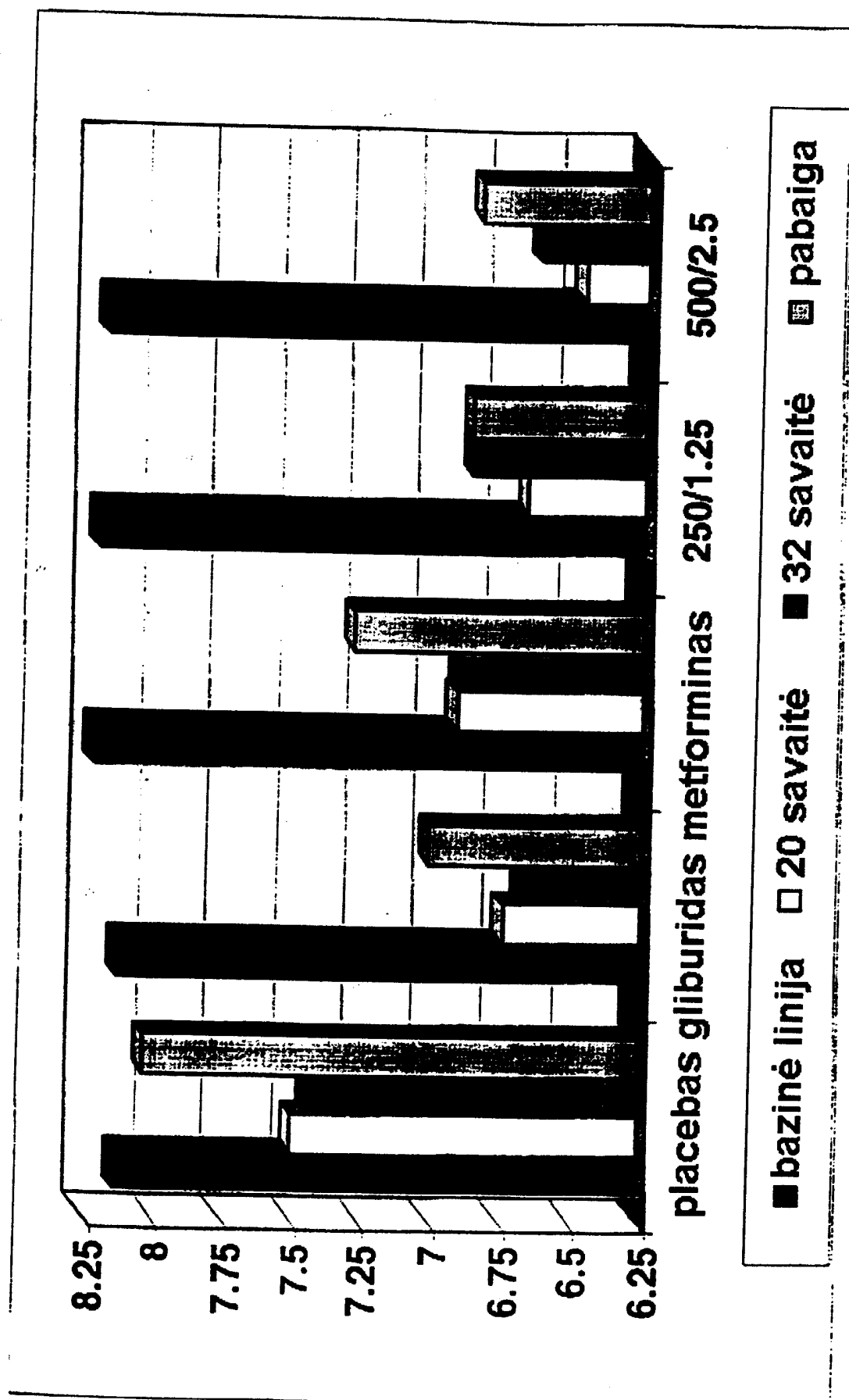


Fig.3

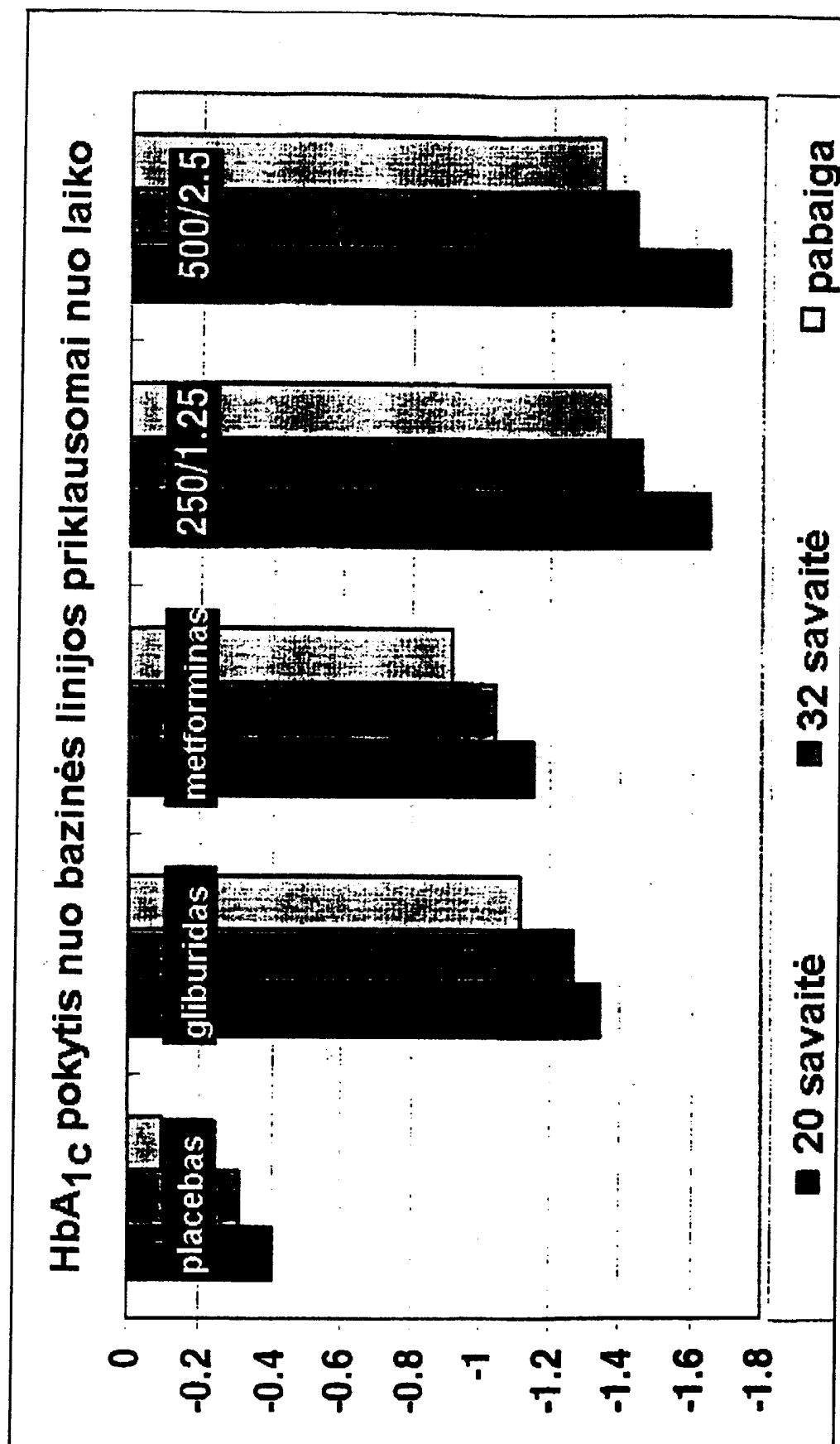


Fig.4

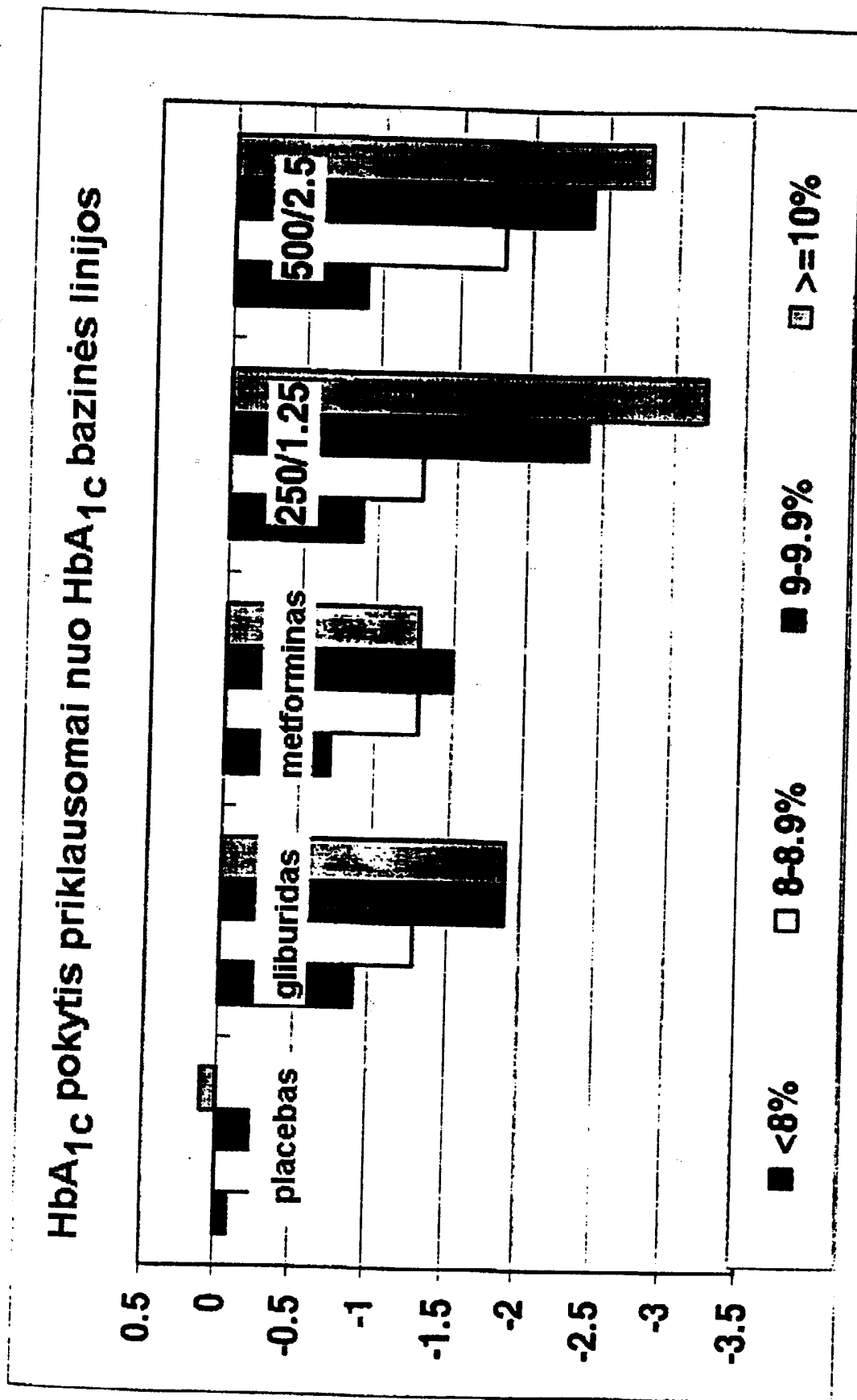


Fig.5

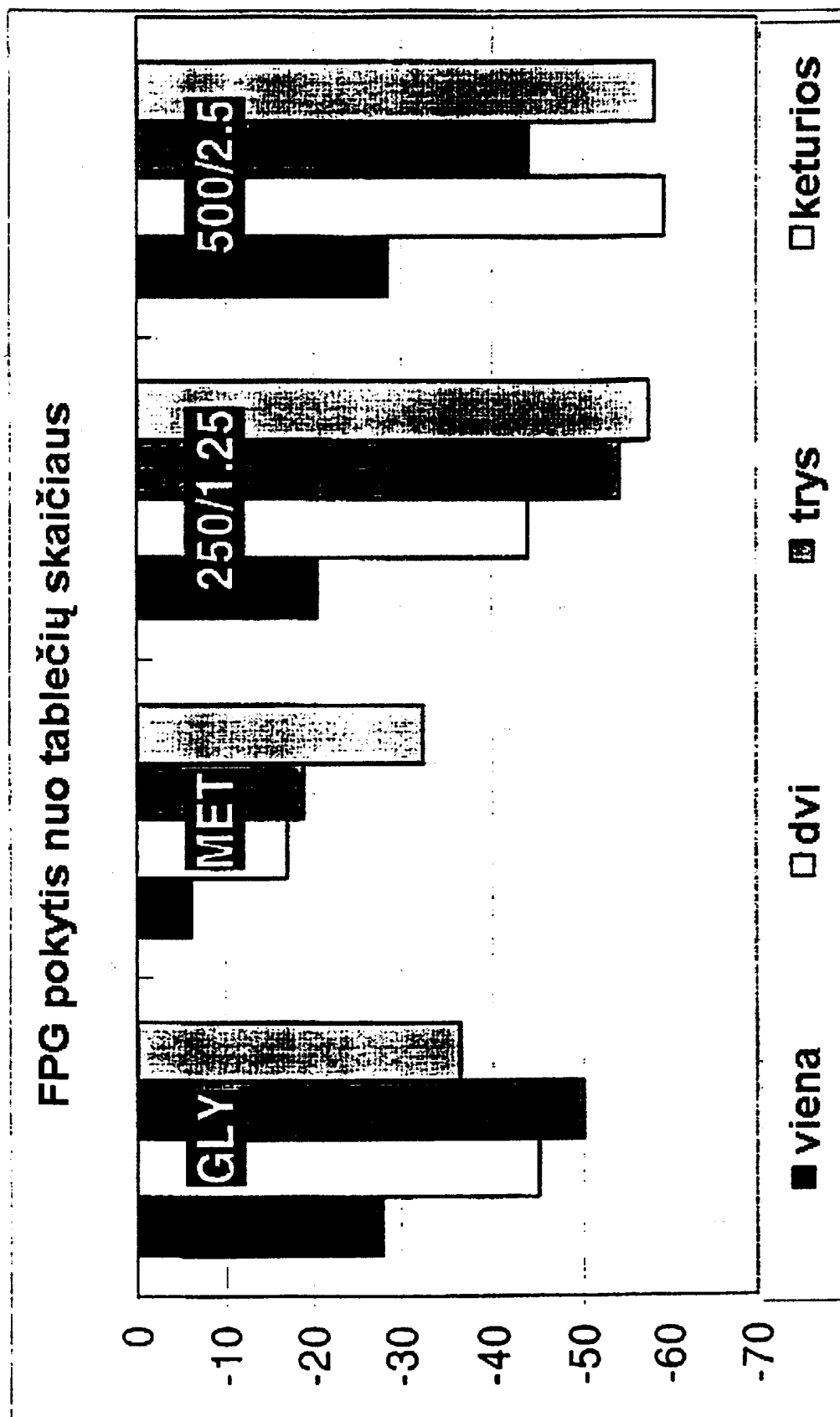


Fig.6

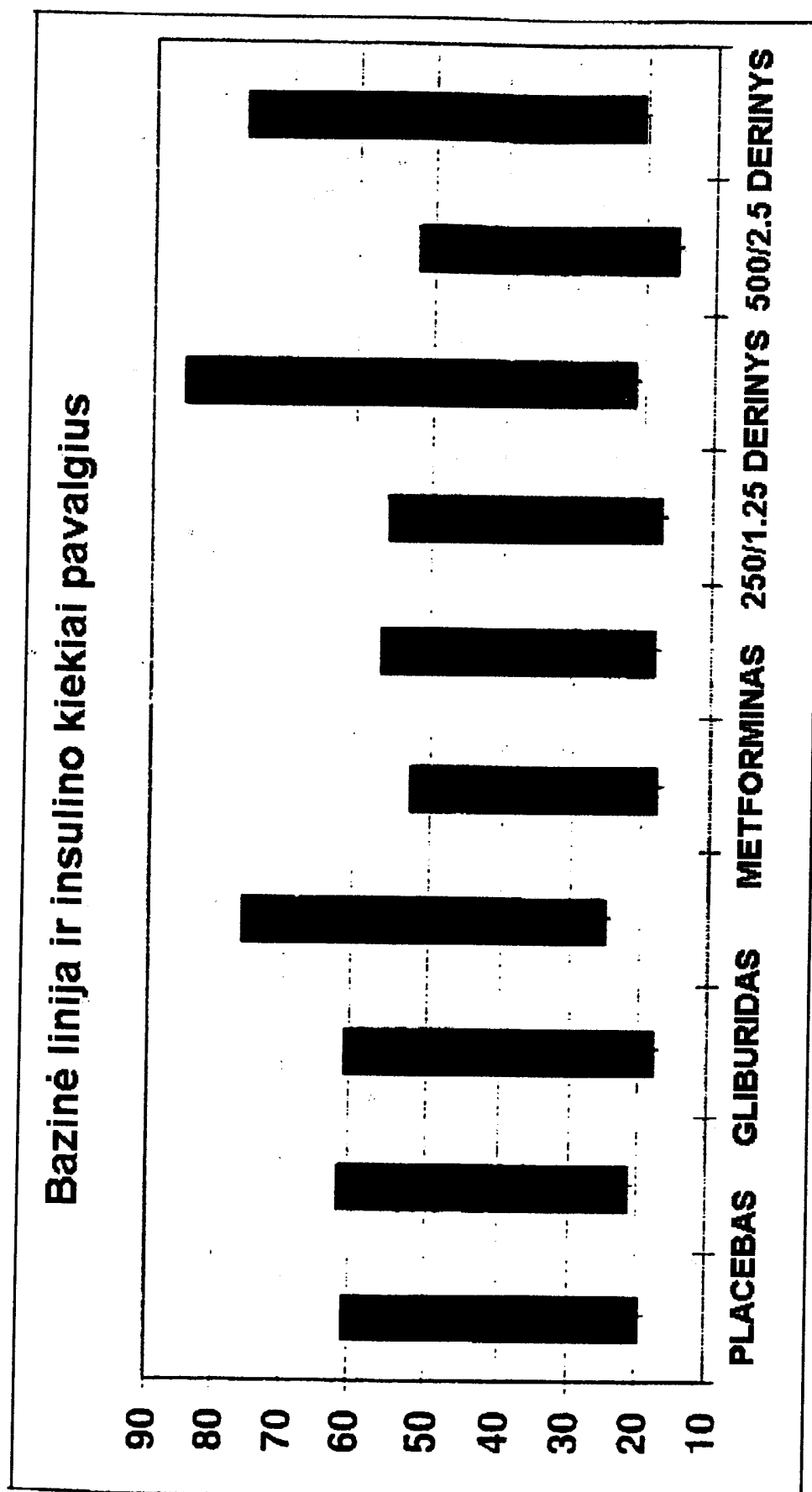


Fig.7

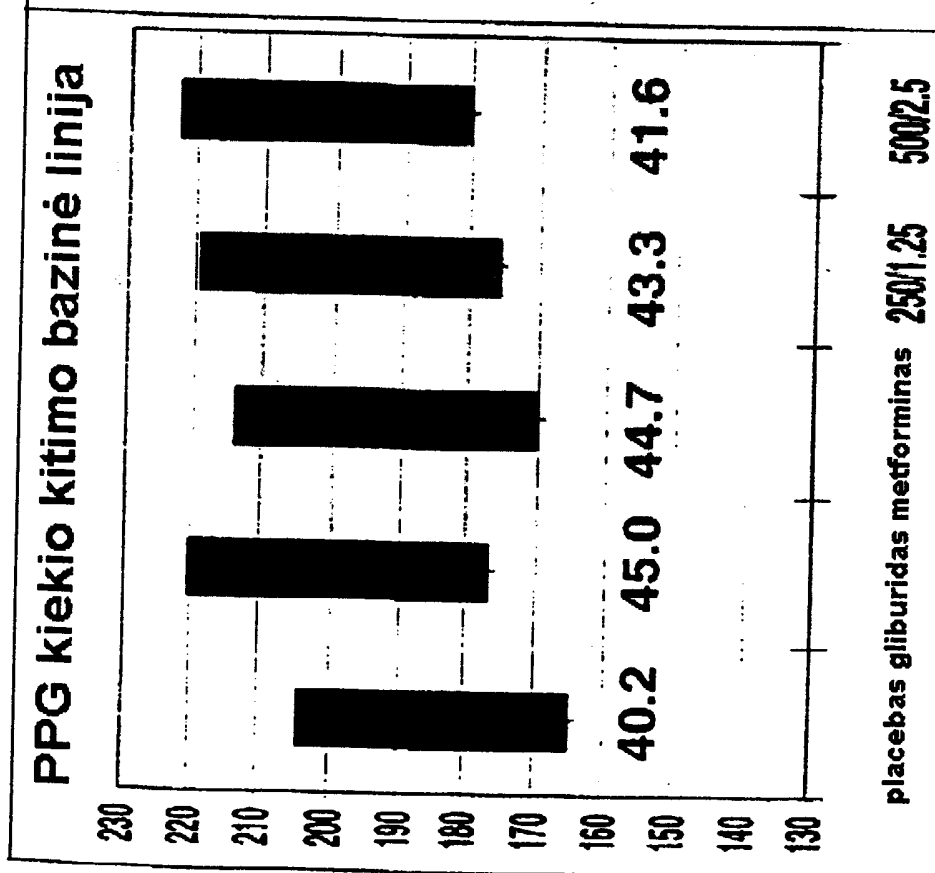


Fig.8A

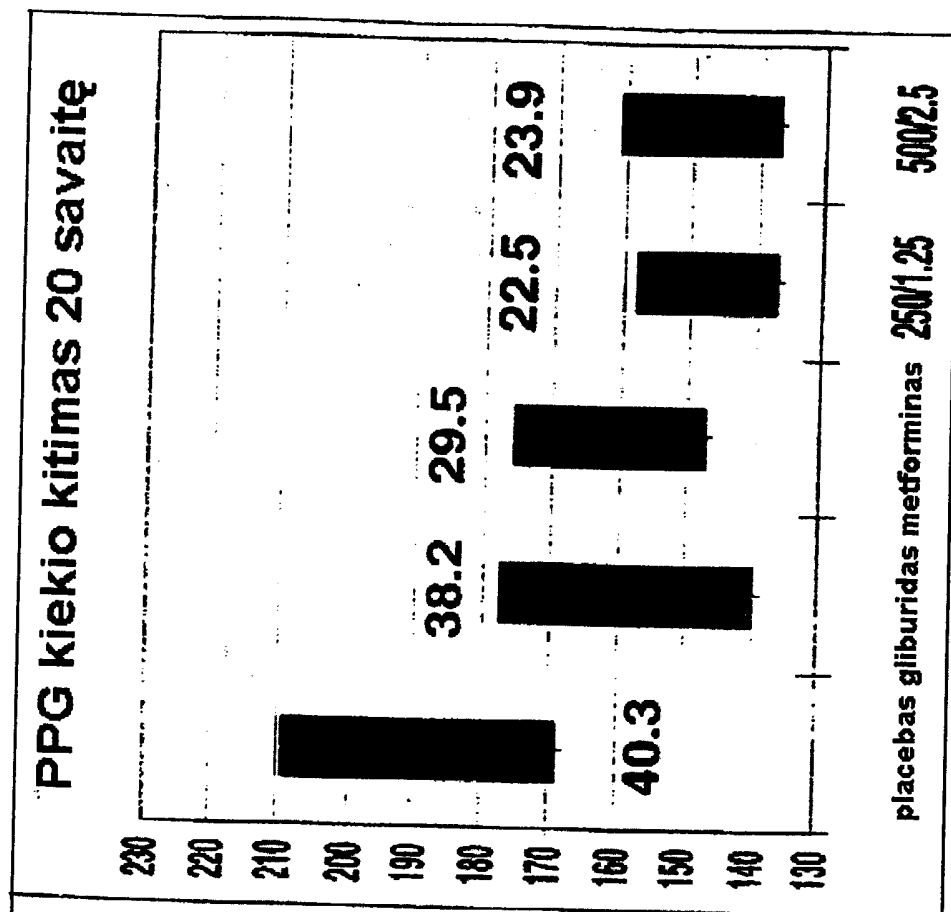


Fig.8B

Subjektų, pranešusių apie hipoglikemijos simptomus, skaičius (%)

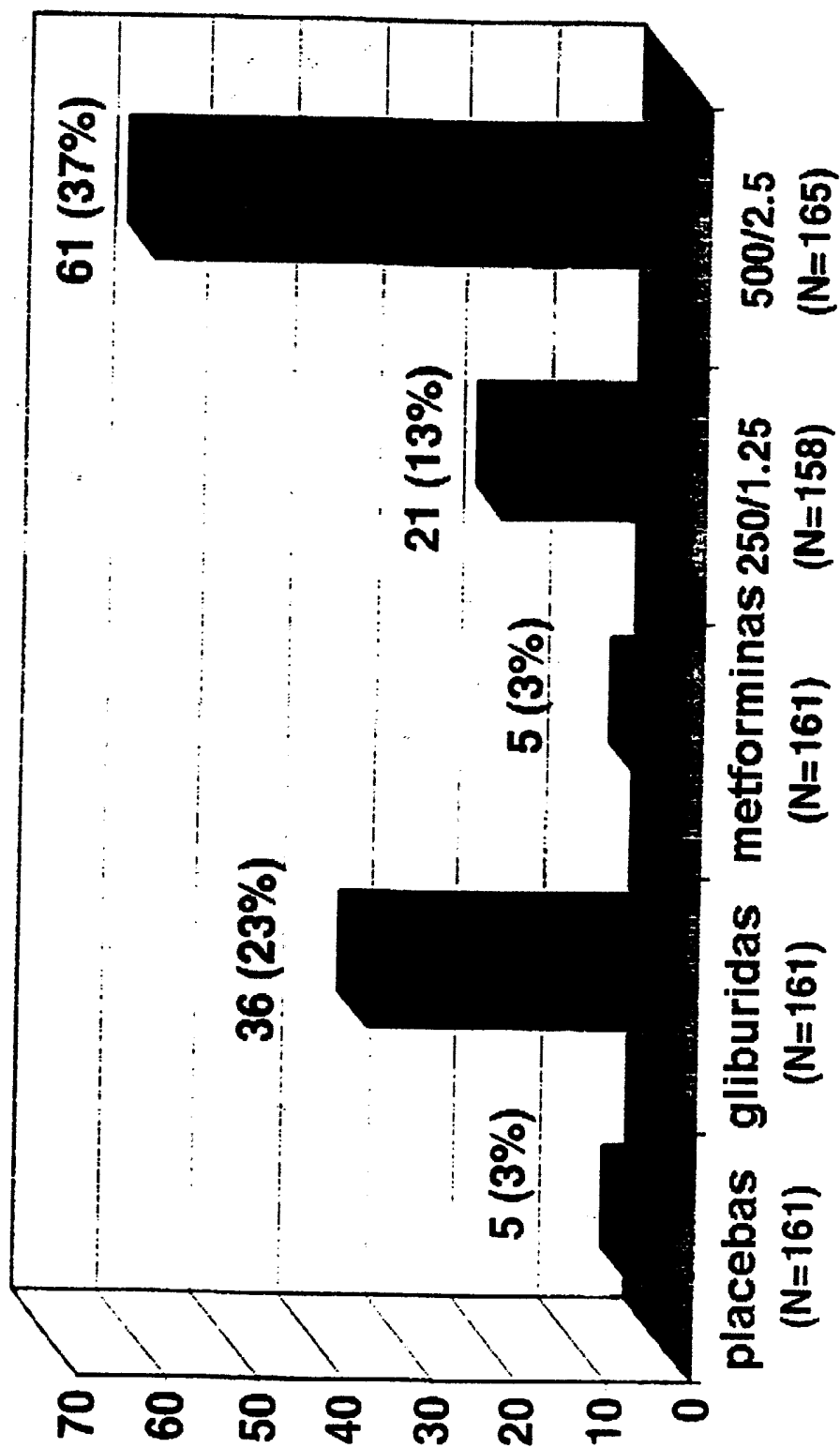


Fig.9

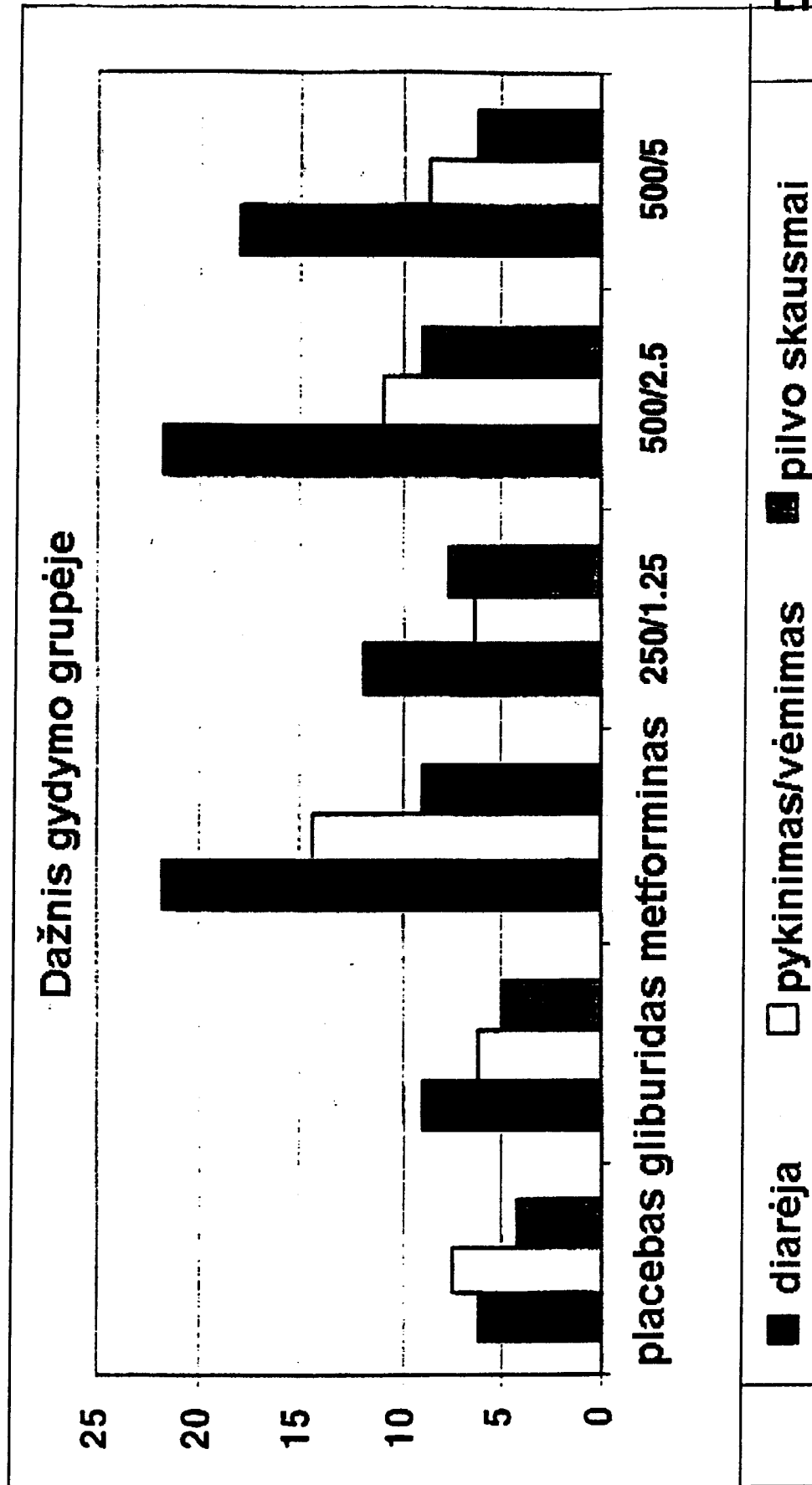


Fig.10