

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039530

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.02.08

(21) Номер заявки
201591085

(22) Дата подачи заявки
2014.01.03

(51) Int. Cl. A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩАЯ
БИГУАНИД

(31) 61/749,307

(32) 2013.01.05

(33) US

(43) 2015.12.30

(86) PCT/US2014/010240

(87) WO 2014/107617 2014.07.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АНДЖИ ФАРМА (ЮС) ЭЛЭЛСИ (US)

(72) Изобретатель:
Бэрон Элейн Д., Файнман Марк С.,
Ким Терри, Дордуноо Стивен Кваку
(US)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) US-A1-2012177730

US-A1-2006222709

WO-A2-2013103919

LEVY JULIANA ET AL.: "Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus", DIABETOLOGY & METABOLIC SYNDROME, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 2, no. 1, 18 March 2010 (2010-03-18), page 16, XP021070597, ISSN: 1758-5996, the whole document

(57) Представлены композиции и способы улучшения фармакокинетики и снижения риска побочных явлений в результате введения бигуанидного соединения, включающие введение композиций таких соединений с отсроченным высвобождением, имеющих лаг-фазу высвобождения.

B1

039530

039530

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится в целом к лечению метаболических расстройств бигуанидными соединениями и к улучшению фармакокинетики и желудочно-кишечной переносимости таких соединений благодаря введению бигуанидных соединений пациентам с использованием улучшенных композиций с отсроченным высвобождением.

Уровень техники

Гипергликемия, или высокое содержание сахара в крови, представляет собой состояние, при котором в плазме крови циркулирует избыточное количество глюкозы, например более 125 мг/дл. Хроническая гипергликемия на уровнях, которые более чем немного выше нормы, может вызывать широкий спектр серьезных осложнений в течение нескольких лет, включая повреждение почек, неврологические повреждения, сердечно-сосудистые повреждения, повреждения сетчатки, а также повреждения ног и ступней. Диабетическая нейропатия может быть результатом продолжительной гипергликемии.

Гипергликемия может быть вызвана или связана с нарушением функции щитовидной железы, надпочечников и гипофиза, заболеваниями поджелудочной железы, тяжелым сепсисом и внутричерепными заболеваниями, такими как энцефалит, опухоли мозга и менингит. Определенно наиболее распространенной причиной хронической гипергликемии является сахарный диабет, который многими считается угрожающей эпидемией в здравоохранении. При сахарном диабете гипергликемия, как правило, возникает в результате низких уровней инсулина (диабет I типа) и/или резистентности к инсулину на клеточном уровне (диабет II типа).

Многие лекарственные средства для лечения диабета II типа направлены на снижение уровней глюкозы в крови. Лекарственное средство первой линии выбора для лечения диабета II типа и наиболее часто назначаемый в мире лекарственный препарат против диабета представляет собой метформин. В отличие от большинства диабетических лекарственных средств, при применении метформина гипогликемия возникает редко; он также является нейтральным в отношении массы тела и связан со снижением сердечно-сосудистых событий и снижением смертности.

Метформин (диметилбигуанид) принадлежит к классу бигуанидных лекарственных средств, разработанному на основе снижающего уровень глюкозы экстракта растения *Galega officinalis*, содержащего гуанидины. (Bailey & Turner Metformin. N Engl J Med. 1996 Feb 29;334(9):574-9; Bailey et al. Metformin: its botanical background. Practical Diabetes Int. 2004;21(3):115-7). Было обнаружено, что, первоначально синтезированный в 1921 году как побочный продукт (Werner E, Bell J. The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. J Chem Soc, Transactions. 1921;121:1790-5), метформин и другие бигуаниды, как было обнаружено, снижали уровни глюкозы в крови у животных. Исследования глюкозоснижающих эффектов метформина, фенформина и буформина у людей были опубликованы в 1950-х годах. Вначале более высокая эффективность фенформина и буформина привела к их более широко распространенному применению; однако их связь с лактатацидозом в конечном итоге привела к прекращению применения в большинстве стран к концу 1970-х годов.

Метформин улучшает толерантность к глюкозе у пациентов за счет снижения как базального, так и послеобеденного уровней глюкозы в плазме. Монотерапия метформином обычно снижает уровень глюкозы в крови натощак на 20%, а уровни HbA1c приблизительно на 1,5%. (Bailey & Turner, supra; DeFronzo & Goodman Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med. 1995 Aug 31;333(9):541-9). Как было продемонстрировано, метформин также улучшает сыровоточные липиды, уменьшая уровни триглицеридов, свободных жирных кислот и холестерина ЛПНП, и умеренно увеличивая уровни холестерина ЛПВП. (Bailey & Turner, supra).

Утверждалось, что антигипергликемическое действие метформина является результатом широкого разнообразия системных биохимических взаимодействий, включая, например, подавление выработки глюкозы в печени, увеличение чувствительности к инсулину, усиление периферического захвата глюкозы (путем фосфорилирования усиливающего фактора GLUT-4), увеличение окисления жирных кислот, и/или уменьшение абсорбции глюкозы из желудочно-кишечного тракта. (Hundal & Inzucchi Metformin: new understandings, new uses. Drugs. 2003;63(18): 1879-94). В последнее время исследователи были сосредоточены на его очевидном влиянии на секрецию глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1), явно определив, что метформин не действует непосредственно на L клетки в кишечнике, чтобы индуцировать секрецию GLP-1 или увеличивать чувствительность L клеток к нескольким известным секреторным агентам. (Mulherin et al., Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. Endocrinology 152:4610-19 (December 2011)). Эти исследователи предположили, что метформин стимулирует высвобождение GLP-1 через непрямой механизм, вовлекающий как зависимые от мускариновых (M3) рецепторов, так и от гастрин-высвобождающего пептида (GRP) пути метаболизма, независимые от кишечных L клеток, так что системная биодоступность метформина имеет решающее значение для терапевтической эффективности.

К сожалению, однако, системная экспозиция метформина еще представляет серьезный риск лактатацидоза для некоторых популяций пациентов. Лактатацидоз является потенциально смертельным метаболическим осложнением, которое возникает, когда в кровообращении увеличиваются уровни молочной

кислоты. Соответственно метформин противопоказан людям с любым состоянием, которое может увеличить риск лактацидоза, включая заболевания почек, заболевания легких и заболевания печени. Согласно аннотации к препарату, применение метформина также увеличивает риск лактацидоза при сердечной недостаточности, в частности нестабильной или застойной острой сердечной недостаточности. Таким образом, метформин остается недоступным для лечения гипергликемии у пациентов с этими противопоказаниями.

Кроме того, обычные составы метформина часто вызывают ограничивающие дозу неблагоприятные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая диарею, тошноту, рвоту, головокружение, головные боли и диспепсию. Соответственно с течением времени дозу введения пациенту, как правило, увеличивают до максимальной переносимой дозы на основе части любых возникших неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ, специфичных для пациента, не являющихся незначительными. Композиции с пролонгированным высвобождением были разработаны в надежде решения этих проблем, но не решили их надлежащим образом.

Ясно, что по-прежнему существует потребность в улучшенных и безопасных композициях и способах доставки бигуанидных соединений, которые решат эти проблемы переносимости и безопасности. В идеале они будут также предоставлять более эффективные варианты лечения метаболических расстройств у пациентов, имеющих противопоказания к применению метформина и/или других бигуанидов.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение решает эти давние проблемы с обычной доставкой бигуанидных соединений посредством отсроченного высвобождения соединений в верхних отделах пищеварительного тракта и обеспечивая прохождение к двенадцатиперстной кишке и предпочтительно через нее до растворения. Как показано в настоящем документе, краткосрочные колебания уровня pH желудка в результате приема пищи и других факторов могут привести к абerrантному характеру высвобождения и производить скачки системного воздействия бигуанидного соединения, тем самым увеличивая риск неблагоприятных явлений, включая осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и, что более опасно, лактацидоз у пациентов, которые в ином случае имеют противопоказания к назначению бигуанидного соединения.

В частности, изобретение предлагает фармацевтические композиции и составы, которые обеспечивают доставку бигуанида к конкретным отделам кишечника, в то же время по существу избегая абсорбции бигуанидов в желудке и двенадцатиперстной кишке. В предпочтительных вариантах реализации композиции по изобретению выполнены с возможностью включать в себя как отсроченное высвобождение (ОВ) для доставки при желаемом уровне pH, например для доставки при уровне pH дистального отдела тонкого кишечника, а также лаг-фазу (ЛФ) после контакта с желаемым pH, в течение которой высвобождение лекарственного средства из композиции по изобретению минимизировано, чтобы приспособиться к преходящим колебаниям pH в желудке и обеспечить отсроченное высвобождение за пределами двенадцатиперстной кишки.

В одном аспекте изобретения композиция содержит пероральную лекарственную форму, содержащую бигуанидное соединение, при этом пероральная лекарственная форма адаптирована к минимальному высвобождению бигуанидного соединения в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 15 или 20 мин после контакта с желаемым pH, еще более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 25 или 30 мин после контакта с желаемым pH в дистальном отделе тонкого кишечника. В особенно предпочтительном варианте реализации композиция обеспечивает прохождение бигуанидов через желудок и его высвобождение за пределами двенадцатиперстной кишки с полным высвобождением после лаг-фазы, которая начинается при pH по меньшей мере около 6,0, более предпочтительно по меньшей мере около 6,5 и еще более предпочтительно на уровне 6,8 или 7,0.

В одном варианте реализации энтеросолюбильное покрытие наносят на композицию по изобретению с увеличением массы по меньшей мере на около 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12 или 15 мг/см². В другом варианте реализации энтеросолюбильное покрытие включает внешний слой указанной композиции, составляющий по меньшей мере от около 5 до 7 мг/см², более предпочтительно по меньшей мере от около 5,5 мг/см² до по меньшей мере около 6,5 мг/см². Как показано в настоящем документе, это обеспечивает соответствующее высвобождение в желаемом месте в кишечнике, чтобы избежать патологических всплесков системного воздействия бигуанидного соединения.

В альтернативных вариантах реализации энтеросолюбильное покрытие добавляет по меньшей мере около 2,5 или 3% (мас./мас.) увеличения массы, еще более предпочтительно по меньшей мере около 3,5 или 4% (мас./мас.) увеличения массы композиции по изобретению, чтобы обеспечить желаемую лаг-фазу. Для таблеток и капсул может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие до достижения от около 2,5 до около 5, 6, 7, 8, 9 или 10% (мас./мас.) увеличения массы, более предпочтительно от около 3 до около 6% (мас./мас.) увеличения массы. Для гранул и других лекарственных форм из множества частиц может быть применено увеличение массы до 20 или 30% (мас./мас.) или больше, предпочтительно от около 20 до 50% (мас./мас.), более предпочтительно от около 30 до 50% (мас./мас.).

В другом аспекте изобретения представлены фармацевтические композиции, включающие перо-

ральную лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, содержащую бигуанидное соединение, при этом пероральная лекарственная форма адаптирована к минимальному высвобождению бигуанидного соединения в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 15 или 20 мин после контакта с желаемым pH, еще более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 25 или 30 мин после контакта с желаемым pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0. В одном варианте реализации энтеросолюбильное покрытие наносят на фармацевтическую композицию с увеличением массы по меньшей мере на около 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12 или 15 мг/см². В другом варианте реализации энтеросолюбильное покрытие наносят с увеличением массы по меньшей мере от около 5 до 9,5 мг/см², более предпочтительно по меньшей мере от около 5,5 до по меньшей мере около 7,6 мг/см². В альтернативных вариантах реализации энтеросолюбильное покрытие наносят на фармацевтическую композицию для достижения по меньшей мере от около 3,0 до по меньшей мере около 7,0% (мас./мас.) увеличения массы, более предпочтительно от по меньшей мере около 4 до по меньшей мере около 6% (мас./мас.) увеличения массы.

В конкретных вариантах реализации представлены фармацевтические композиции, включающие пероральную лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, содержащую бигуанидное соединение, при этом пероральная лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем около 10, 5, 4, 3, 2% и предпочтительно меньше чем 1% бигуанидного соединения после контакта с водной средой (например, погружение в воду) с уровнем pH менее чем около 2 в течение около 2 ч с последующим контактом с водной средой с уровнем pH, равным или меньшим чем около 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин. В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем около 5, 2 или 1% бигуанидного соединения в водной среде 0,1 н. HCl в течение 2 ч и меньше чем около 5, 2 или 1% при перемещении в водную среду с уровнем pH 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин.

В дополнительных вариантах реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем 15, 10, 5, 3, 2% или меньше чем 1% бигуанидного соединения в течение лаг-фазы после того, как лекарственная форма контактирует с водной средой при pH около 6,5 или 6,8, при этом лаг-фаза длится по меньшей мере 10, 15 или 20 мин. В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем около 15% бигуанидного соединения при контакте лекарственной формы с водной средой с уровнем pH около 6,5 или 6,8 в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере 10 мин и высвобождает от около 75 до около 100% и более предпочтительно больше чем 90, 95, 98 или 99% бигуанидного соединения после контакта с водной средой при pH около 6,5 или 6,8 в общей сложности от 90 до 120 мин.

В вариантах реализации двухэтапного растворения представлены фармацевтические композиции, включающие лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, которая содержит бигуанидное соединение, при этом лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем 5, 2 или 1% бигуанидного соединения в водной среде 0,1 н. HCl в течение 2 ч. В этих вариантах реализации меньше чем 15, 10, 5, 3, 2% или предпочтительно 1% бигуанидного соединения высвобождается после контакта с водной средой 0,1 н. HCl в течение 2 ч и при последующем перемещении в водную среду с уровнем pH около 6,8 в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере 10, 15 или 20 мин. В предпочтительных вариантах реализации меньше чем 15% бигуанидного соединения высвобождается после 2 ч при кислом значении pH и лаг-фазы, составляющей по меньшей мере 10 или 15 мин при pH 6,8, и по меньшей мере 60% бигуанидного соединения высвобождается после лаг-фазы и в течение 60 мин при pH 6,8, и по меньшей мере 90% бигуанидного соединения высвобождается в течение 90-120 мин при pH 6,8.

В вариантах реализации трехэтапного растворения представлены фармацевтические композиции, включающие лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, которая содержит бигуанидное соединение, при этом лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем 5, 2 или 1% бигуанидного соединения в водной среде 0,1 н. HCl в течение 2 ч и меньше чем 5, 2 или 1% при перемещении в водную среду с уровнем pH 5,5 в течение по меньшей мере 1 ч. В этих вариантах реализации меньше чем 25, 20, 15, 10 или 5% бигуанидного соединения высвобождается после нахождения в течение 2 ч в водной среде 0,1 н. HCl, 30 мин в водной среде при pH 5,5 и в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере 10 или 15 мин при pH 6,8. В предпочтительных вариантах реализации меньше чем 15, 10 или 5% бигуанидного соединения высвобождается после 2 ч нахождения при кислом значении pH, 30 мин при pH 5,5 и лаг-фазы, составляющей по меньшей мере десять или пятнадцать минут при pH 6,8, и по меньшей мере 60% бигуанидного соединения высвобождается после лаг-фазы и в течение 60 мин при pH 6,8, и по меньшей мере 90% бигуанидного соединения высвобождается в течение 90-120 мин при pH 6,8.

В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильное покрытие содержит первый полимер, который минимизирует высвобождение бигуанидного соединения в течение по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение по меньшей мере около 15 или 20 мин, даже более предпочтительно в течение по меньшей мере около 25 или 30 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0. В предпочтительных вариантах реализации полимер нерастворим в кислой среде, но растворяется путем образования соли или подобным образом при pH выше 7,0. В иллю-

стративном предпочтительном варианте реализации полимер выбирают из группы, состоящей из Eudragit FS, Eudragit S, шеллака и/или их комбинаций.

В дополнительных вариантах реализации энтросолюбильное покрытие дополнительно содержит второй полимер, который растворяется при более низком уровне pH, чем первый полимер. В предпочтительных вариантах реализации второй полимер нерастворим при pH 5,5 и ниже, но растворяется путем образования соли или подобным образом при pH выше 5,5. В иллюстративном предпочтительном варианте реализации второй полимер выбирают из группы, состоящей из Eudragit L, целлюлозы ацетат-сукцината, гидроксипропилметилцеллюлозы фталата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцината (гипромеллозы ацетат-сукцината), поливинилацетат-фталата (ПВАФ) и альгината натрия, стеариновой кислоты и/или их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации энтросолюбильное покрытие содержит около 90% Eudragit FS и около 10% Eudragit L, около 80% Eudragit FS и около 20% Eudragit L, около 70% Eudragit FS и около 30% Eudragit L, около 60% Eudragit FS и около 40% Eudragit L, около 50% Eudragit FS и около 50% Eudragit L, около 40% Eudragit FS и около 60% Eudragit L, около 30% Eudragit FS и около 70% Eudragit L, около 20% Eudragit FS и около 80% Eudragit L или около 10% Eudragit FS и около 90% Eudragit L. В предпочтительных вариантах реализации Eudragit FS и упомянутый Eudragit L присутствуют в соотношении от около 7:5 до около 5:7, и более предпочтительно в соотношении от около 6:4 до около 4:6. В иллюстративном предпочтительном варианте реализации энтросолюбильное покрытие содержит около 60% Eudragit FS и около 40% Eudragit L.

В некоторых вариантах реализации между ядром, содержащим бигуанидное соединение, и энтросолюбильным покрытием может быть добавлено предохранительное покрытие. Материал предохранительного покрытия может быть выбран таким образом, чтобы не оказывать никакого влияния на высвобождение лекарственного средства.

Подходящие материалы включают, например, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В других вариантах реализации материал предохранительного покрытия может быть выбран таким образом, чтобы продлевать лаг-фазу с тем, чтобы еще более замедлить высвобождение лекарственного средства после повреждения энтросолюбильного покрытия. Подходящие материалы включают, например, Eudragit E, который растворяется в кислоте, но набухает при более высоком уровне pH и может быть использован для продления лаг-фазы после повреждения энтросолюбильного покрытия.

В одном иллюстративном и предпочтительном варианте реализации предохранительное покрытие содержит смесь гипромеллозы, диоксида титана, полиэтиленгликоля 400 (макрогол) и полисорбата 80, например Opadry® White YS-1-7003, коммерчески доступный от компании Colorcon Inc. В альтернативном иллюстративном и предпочтительном варианте реализации предохранительное покрытие содержит гипромеллозу, триацетин и тальк, например Opadry® 03K19229 Clear, также коммерчески доступный от компании Colorcon Inc.

Соответственно составы и композиции по изобретению могут дополнительно содержать предохранительное покрытие между бигуанидным соединением и энтросолюбильным покрытием, обеспечивая общую толщину покрытия до по меньшей мере от около 4 до 8% (мас./мас.) увеличения массы, более предпочтительно по меньшей мере от около 4,5 до 6,0% (мас./мас.) увеличения массы. В некоторых вариантах реализации комбинация наружного энтросолюбильного покрытия и внутреннего предохранительного покрытия составляет по меньшей мере от около 6,9 до 13,3 мг/см², более предпочтительно по меньшей мере от около 7,8 мг/см² до по меньшей мере около 11,4 мг/см².

В альтернативных вариантах реализации составы и композиции по изобретению дополнительно содержат один или более разрыхлителей, чтобы ускорить растворение ядра при повреждении энтросолюбильного покрытия. В предпочтительных вариантах реализации разрыхлитель содержит кроскармеллозу натрия, натрия крахмалгликолят или их комбинации.

В одном варианте реализации бигуанидное соединение выбирают из группы, состоящей из метформина, феноформина, буформина и имеглимина. В предпочтительном варианте реализации бигуанидное соединение содержит метформин или его соль, предпочтительно метформина гидрохлорид.

В дополнительных вариантах реализации пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем описании, дополнительно содержит ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV). В другом варианте реализации пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем описании, дополнительно содержит дополнительное средство против ожирения и/или против сахарного диабета.

Пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем описании, может предпочтительно принимать форму таблетки, капсулы или микросферы, которая предпочтительно имеет энтросолюбильное покрытие. Предпочтительно таблетка, капсула или микросфера является гладкой и не содержит рельефной поверхности. Тем не менее, таблетки, капсулы или микросферы, содержащие рельефную поверхность, являются альтернативными включенными вариантами реализации, причем толщина покрытия энтросолюбильного покрытия и/или предохранительного покрытия скорректирована соответствующим образом, чтобы обеспечить профили отсроченного высвобождения и высвобождения с лаг-фазой, описанные в настоящем документе.

Соответственно представлены способы и композиции для лечения метаболических расстройств у пациентов, включая популяции пациентов, которым в ином случае это противопоказано, путем введения композиций с отсроченным высвобождением с продленной лаг-фазой, имеющих необходимое покрытие, чтобы обеспечить направленную доставку этого бигуанидного соединения в тонкую кишку пациента и предпочтительно в дистальный отдел тонкой кишки, чтобы тем самым минимизировать системную биодоступность. Бигуанидные соединения по настоящему раскрытию могут быть введены субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения различных метаболических расстройств, включая ожирение, дислипидемию или другие расстройства метаболизма липидов, а также гипергликемические состояния и гистопатологические заболевания, связанные с гипергликемией, включая диабет II типа, предиабет, гестационный диабет и синдром поликистозных яичников. Также явно предусмотрено эффективное применение бигуанидных соединений для профилактики и предупреждения таких заболеваний и расстройств, а также для более общих целей снижения массы тела у индивидуумов с избыточной массой тела или с ожирением от умеренного до тяжелого.

В одном аспекте представлены способы снижения риска побочного явления вследствие введения бигуанидов, которые включают введение терапевтически эффективного количества бигуанидного соединения субъекту, нуждающемуся в этом, в композиции с отсроченным высвобождением, что сводит к минимуму высвобождение бигуанидного соединения в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 15 или 20 мин, еще более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 25 или 30 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0. В одном варианте реализации побочное явление представляет собой лактацидоз. В другом случае побочное явление представляет собой желудочно-кишечное осложнение, выбранное из группы, включающей тошноту, понос, диспепсию и рвоту.

В другом аспекте предоставлены способы снижения риска побочного явления вследствие введения бигуанидов, включающие введение лекарственной формы с энтеросолюбильным покрытием, которая содержит бигуанидное соединение, пациенту, нуждающемуся в этом, при этом лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем около 10, 5, 4, 3, 2% и предпочтительно меньше чем 1% бигуанидного соединения после контакта с водной средой с pH меньше около 2 в течение около 2 ч с последующим контактом с водной средой с уровнем pH, равным или меньшим чем около 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин. В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем около 5, 2 или 1% бигуанидного соединения в водной среде 0,1 н. HCl в течение 2 ч и меньше чем около 5, 2 или 1% при перемещении в водную среду с уровнем pH 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин.

В дополнительных вариантах реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем 15, 10 или 5% бигуанидного соединения в течение лаг-фазы после того как лекарственная форма контактирует с водной средой при pH около 6,5 или 6,8, при этом лаг-фаза длится по меньшей мере десять, пятнадцать или двадцать минут. В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем около 15% бигуанидного соединения при контакте лекарственной формы с водной средой с уровнем pH около 6,5 или 6,8 в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере 10 мин и высвобождает от около 75% до около 100% и более предпочтительно больше чем 90, 95, 98 или 99% бигуанидного соединения после контакта с водной средой при pH около 6,5 или 6,8 в общей сложности от 90 до 120 мин.

Также в настоящем описании представлены способы лечения метаболических расстройств у пациента, нуждающегося в этом, которые включают введение терапевтически эффективного количества бигуанидного соединения указанному пациенту в композиции с отсроченным высвобождением, что сводит к минимуму высвобождение бигуанидного соединения в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 15 или 20 мин, еще более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 25 или 30 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0. В некоторых вариантах реализации способы по изобретению включают введение лекарственной формы с энтеросолюбильным покрытием, которая содержит бигуанидное соединение, пациенту, нуждающемуся в этом, при этом лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем около 10, 5, 4, 3, 2 или 1% бигуанидного соединения при pH меньше чем 2 в течение по меньшей мере 2 ч, а потом при уровне pH равном или меньше чем около 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин. В дополнительных вариантах реализации лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем 15, 10 или 5% бигуанидного соединения при контакте лекарственной формы с водной средой при pH около 6,8 или меньше в течение по меньшей мере около 10 или 15 мин.

Также в настоящем описании представлены способы снижения возникновения диабета у субъекта с предиабетом, которые включают введение терапевтически эффективного количества бигуанидного соединения указанному пациенту в композиции с отсроченным высвобождением, что сводит к минимуму высвобождение бигуанидного соединения в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение лаг-фазы, состав-

ляющей по меньшей мере около 15 или 20 мин, еще более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 25 или 30 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0. В некоторых вариантах реализации способы по изобретению включают введение лекарственной формы с энтеросолюбильным покрытием, которая содержит бигуанидное соединение, пациенту, нуждающемуся в этом, при этом лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем около 10, 5, 4, 3, 2 или 1% бигуанидного соединения при pH меньше чем 2 в течение по меньшей мере 2 ч, а потом при уровне pH, равном или меньше чем около 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин. В дополнительных вариантах реализации лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем 15, 10 или 5% бигуанидного соединения при контакте лекарственной формы с водной средой при pH около 6,8 или меньше в течение по меньшей мере около 10 или 15 мин.

Также в настоящем описании представлены способы, стимулирующие сжигание массы тела у субъекта, которые включают введение терапевтически эффективного количества бигуанидного соединения указанному пациенту в композиции с отсроченным высвобождением, что сводит к минимуму высвобождение бигуанидного соединения в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 15 или 20 мин, еще более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 25 или 30 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0. В некоторых вариантах реализации способы по изобретению включают введение лекарственной формы с энтеросолюбильным покрытием, которая содержит бигуанидное соединение, пациенту, нуждающемуся в этом, при этом лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем около 10, 5, 4, 3, 2 или 1% бигуанидного соединения при pH меньше чем 2 в течение по меньшей мере 2 ч, а потом при уровне pH, равном или меньше чем около 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин. В предпочтительных вариантах реализации лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем 15, 10 или 5% бигуанидного соединения при контакте лекарственной формы с водной средой при pH около 6,8 или меньше в течение по меньшей мере около 10 или 15 мин.

В некоторых вариантах реализации стимулирование потери массы тела клинически приводит в результате к потере у субъекта более 5 фунтов, например к потере более 10 фунтов, предпочтительно к потере более 25 фунтов и даже более предпочтительно к потере более 50 фунтов. В других вариантах реализации стимулирование потери массы тела у субъекта приводит в результате к тому, что он имеет индекс массы тела в диапазоне от 18,5 до 24,9. В другом варианте реализации стимулирование потери массы тела приводит в результате к потере по меньшей мере 0,5 дюймов окружности талии.

Способы и композиции, раскрытые в настоящем документе, также подходят для пациентов, имеющих противопоказания для применения бигуанидного соединения, например метформина, фенформина или буформина. Такое противопоказание может представлять собой гипоксическое состояние, нарушенный клиренс лактата и/или нарушенный клиренс бигуанидного соединения, например нарушенный клиренс метформина.

Например, в одном варианте реализации способы, раскрытые в настоящем документе, могут применяться для лечения пациента, который может иметь гипоксическое состояние, такое как, но не ограничиваясь перечисленным, дыхательную недостаточность и сердечную недостаточность. В другом варианте реализации пациент может иметь нарушенный клиренс лактата. В другом варианте реализации пациент может страдать от печеночной недостаточности, которая может приводить в результате к нарушенному клиренсу лактата. В другом варианте реализации пациент может иметь нарушенный клиренс бигуанидного соединения, который может быть вызван, например, поражением почек и/или заболеванием почек. Таким образом, в одном варианте реализации пациент может иметь поражение почек. Такое поражение почек может представлять собой умеренное или тяжелое поражение почек или терминальную стадию почечной недостаточности. В другом варианте реализации пациент может иметь заболевание почек, которое может быть хроническим. В другом варианте реализации пациент может иметь гипергликемию, которая может быть хронической и которая может быть вызвана диабетом II типа.

Подходящие бигуанидные соединения для применения в рассматриваемом изобретении включают, например, метформин, фенформин, буформин или имеглимин, включая аналоги, соли, сольваты, полиморфы, гидраты, N-оксиды и пролекарства таких соединений.

В предпочтительных вариантах реализации бигуанидное соединение имеет пониженную относительную биодоступность в рассматриваемых композициях, составляющую 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10% по сравнению с обычной композицией с немедленным высвобождением (НВ) или пролонгированным высвобождением (ПВ), содержащей такое же количество бигуанидного соединения. Соответственно в конкретных вариантах реализации введение рассматриваемой композиции с отсроченным высвобождением минимизирует среднюю AUC в плазме, среднюю C_{max} в плазме и/или циркулирующую концентрацию в плазме бигуанидного соединения у указанного пациента по сравнению с идентичным протоколом введения композиции НВ или ПВ, содержащей такое же количество бигуанидного соединения. В предпочтительных вариантах реализации бигуанидное соединение представляет собой метформин, композиция НВ представляет собой Glucophage® и композиция ПВ представляет собой Glucophage® XR.

В одном варианте реализации средняя AUC_{0-36} бигуанидного соединения в плазме составляет менее

чем около 15000 нг*ч/мл или 14000 нг*ч/мл, предпочтительно менее чем около 12000 нг*ч/мл, более предпочтительно менее чем около 11000 нг*ч/мл и наиболее предпочтительно менее чем около 10000 нг*ч/мл при введении в общей суточной дозе (TDD, от англ. total daily dose) 2000 или 1000 мг два раза в сутки (bis in die; сокращенно "b.i.d" или "BID"). В другом варианте реализации средняя AUC_{0-36} бигуанидного соединения в плазме составляет менее чем около 10000 нг*ч/мл, предпочтительно менее чем около 9000 нг*ч/мл, более предпочтительно менее чем около 8000 нг*ч/мл или 7000 нг*ч/мл и наиболее предпочтительно менее чем около 6000 нг*ч/мл или 5000 нг*ч/мл при введении в дозе 1000 мг TDD, 500 мг BID или в нижней эффективной дозе.

В одном варианте реализации средняя C_{max} бигуанидного соединения в плазме составляет менее чем около 1100 нг/мл, предпочтительно менее чем около 1000 нг/мл, более предпочтительно менее чем около 950 нг/мл и наиболее предпочтительно менее чем около 900 нг/мл при введении в дозе 2000 мг TDD или 1000 мг BID. В другом варианте реализации средняя C_{max} бигуанидного соединения в плазме составляет менее чем около 800 нг/мл, предпочтительно менее чем около 700 нг/мл, более предпочтительно менее чем около 600 нг/мл и наиболее предпочтительно менее чем около 600 нг/мл или 500 нг/мл при введении в дозе 1000 мг TDD, 500 мг BID или в нижней эффективной дозе.

В одном варианте реализации итоговая циркулирующая концентрация в плазме бигуанидного соединения у пациента находится ниже около 5 или 4 мкг/мл, предпочтительно ниже около 3 или 2,5 мкг/мл, более предпочтительно ниже около 2, 1, 0,5 или 0,25 мкг/мл.

Введение рассматриваемых композиций может осуществляться 2 раза в сутки, утром и вечером, или один раз в сутки (omni in die, сокращенно "OD"). В некоторых предпочтительных вариантах реализации введение можно осуществлять один раз в сутки утром, например до 1 ч дня, предпочтительно до 12 ч дня или 11 ч утра, более предпочтительно до 10 или 9 ч утра или с утренним приемом пищи. В других предпочтительных вариантах реализации введение может осуществляться один раз в сутки вечером, например после 5 ч вечера, более предпочтительно после 6 ч вечера или 7 ч вечера или с вечерним приемом пищи. В другом предпочтительном варианте реализации введение может осуществляться один раз в сутки перед сном.

В рассматриваемых способах вводят терапевтически эффективные количества бигуанидного соединения (соединений). Следует отметить, однако, что заявленные в патенте на изобретение способы, предоставленные в настоящем документе, дают возможность преимущественного уменьшения терапевтических доз по сравнению с существующими композициями, как на основе единичной дозы, так и/или на основе суточной дозы. В определенных вариантах реализации способов, раскрытых в настоящем документе, бигуанидное соединение вводят два раза в сутки в пероральной лекарственной форме в разовой дозе выше 500 мг BID, например 600 или 800 мг BID. В определенных предпочтительных вариантах реализации способов, раскрытых в настоящем документе, пероральная доза, которую вводят дважды в сутки, составляет менее 500 мг BID, например менее 400 мг BID, например менее 300 мг BID, например около 150, 200 или 250 мг BID. В альтернативных предпочтительных вариантах реализации бигуанидное соединение вводят один раз в сутки в разовой дозе 75 мг OD, 125 мг OD, 250 мг OD, 300 мг OD, 500 мг OD, 600 мг OD, 750 мг OD, 800 мг OD или 1000 мг OD. В дополнительных вариантах реализации общая суточная доза бигуанидного соединения составляет менее 2000 мг/сутки, предпочтительно менее 1500 мг/сутки, более предпочтительно менее 1000 или 750 мг/сутки, наиболее предпочтительно менее 500, 400, 300 или 200 мг/сутки.

В другом варианте реализации пероральная лекарственная форма может дополнительно содержать композицию пролонгированного высвобождения бигуанидного соединения. В предпочтительных вариантах реализации бигуанидное соединение предназначено для доставки в дистальный отдел тонкого кишечника.

В способах, раскрытых в настоящем документе, бигуанидное соединение может представлять собой или содержать метформин, соль метформина, сольват, полиморф, гидрат, N-оксид или пролекарство. В предпочтительных вариантах реализации бигуанидное соединение представляет собой соль метформина, выбранную из группы, состоящей из гидрохлорида, фосфата, сульфата, гидробромида, салицилата, малеата, полумалеата, бензоата, сукцината, полусукцината, этансульфоната, фумарата, полуфумарата, гликолята, пальмоата, ората, ацетата, изобутирата, ацетилсалицилата, соли никотинатной кислоты, адмантоата, хлорофилина, включая цинк-хлорофиллин, соли карбоксилатной кислоты, бензоатной кислоты, соли дихлорацетатной кислоты, теофиллин-7-ацетата, клофибрата, тартрата, оксалата, полуоксалата, танната и соли гидроксильных кислот. В особенно предпочтительном варианте реализации бигуанидное соединение представляет собой метформина гидрохлорид.

Способы, раскрытые в настоящем документе могут также дополнительно включать введение композиций с немедленным высвобождением, с пролонгированным высвобождением или с отсроченным высвобождением одного или более дополнительных лекарственных средств, например ингибитора DPP-IV, такого как, например, ситаглиптин, саксаглиптин, берберин, вилдаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и т.п., лиганда хемосенсорного рецептора (например, лиганда рецептора сладкого вкуса, лиганда рецептора горького вкуса, лиганда рецептора вкуса юмами, лиганда рецептора кислого вкуса, лиганда рецептора жира или лиганда рецептора желчной кислоты), средства против ожирения или против диабета или

антагониста хемосенсорного рецептора, например лактизола. Неограничивающие примеры включают в себя варианты реализации, дополнительно включающие введение 100 мг ситаглиптина OD или 50 мг ситаглиптина BID. Композиции с отсроченным высвобождением могут представлять собой двухслойную таблетку или капсулу с двумя компонентами, такими как инкапсулированные мини-таблетки. Композиции с отсроченным высвобождением могут также дополнительно включать компонент с немедленным высвобождением, который имеет энтеросолюбильное покрытие дополнительного лекарственного средства для pH 5,0.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 проиллюстрирован дизайн исследования, описанного в примере 1.

На фиг. 2 проиллюстрированы события в течение периода лечения в исследовании, описанном в примере 1.

На фиг. 3 проиллюстрирована концентрация в плазме метформина с немедленным высвобождением (метформин НВ) (●) и метформина с отсроченным высвобождением (метформин ОВ) (■) (ось x, нг/мл) в зависимости от времени (ось y, мин) после проглатывания при t=-240 и после приема пищи при t=0 мин.

На фиг. 4А проиллюстрирована концентрация в плазме РYY (ось x; пг/мл) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина НВ (●) или метформина ОВ (■) и после приема пищи при t=0 мин. На фиг. 4В проиллюстрирована концентрация в плазме активного GLP-1 (ось x; GLP-1A пмоль/л) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина НВ (●) или метформина ОВ (■) и после приема пищи при t=0 мин. На фиг. 4С проиллюстрирована концентрация в плазме общего GLP-1 (ось x; GLP-1T пмоль/л) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина НВ (●) или метформина ОВ (■) и после приема пищи при t=0 мин. Для фиг. 4А-С процентное увеличение абсолютной AUC сравнивается с исходными значениями.

На фиг. 5А проиллюстрирована концентрация в плазме глюкозы (ось x; мг/дл) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина НВ (●) или метформина ОВ (■) и после приема пищи при t=0 мин. На фиг. 5В проиллюстрирована концентрация в плазме инсулина (ось x; пмоль/л) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина НВ (●) или метформина ОВ (■) и после приема пищи при t=0 мин. Для фиг. 5А, В процентное снижение абсолютной AUC сравнивается с исходными значениями.

На фиг. 6 представлен график, иллюстрирующий площадь под кривой РYY (ось x; log-преобразование) в зависимости от площади под кривой метформина (нг/мл*мин) после проглатывания метформина НВ(●) и метформина ОВ (■).

На фиг. 7А проиллюстрирована концентрация в плазме метформина НВ (●) и метформина ОВ (■) (ось x; нг/мл) в зависимости от времени (ось y; мин) после проглатывания при t=-240 и после приема пищи при t=0 мин. На фиг. 7В проиллюстрирована концентрация в плазме РYY (ось x; пг/мл) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина НВ (●) или метформина ОВ (■) и после приема пищи при t=0 мин.

На фиг. 8 проиллюстрированы средние концентрации в плазме метформина (ось x; нг/мл) на 5 день для дозы 500 мг (◆) и 1000 мг (■) метформина ОВ, 1000 мг метформина НВ (○) и 500 мг метформина НВ +1000 мг метформина ОВ (▲) в зависимости от времени (ось y; мин). Дозу вводили при t=-1 мин.

На фиг. 9 проиллюстрирована равновесная относительная биодоступность у субъектов с диабетом 2 типа для дозы 500 мг BID и 1000 мг BID метформина ОВ в сравнении с дозой 1000 мг BID метформина НВ на основе AUC метформина в плазме за 11 ч на 5 день (ось y; % AUC(0-11 ч)). Эти уровни составляют снижение общей продолжительности экспозиции метформина в плазме на 45% и 57% для доз 500 мг BID и 1000 мг BID метформина ОВ по сравнению с 1000 мг BID метформина НВ.

На фиг. 10 проиллюстрированы средние показатели общих концентраций в плазме РYY (ось x; пг/мл) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (○) или на 5 день назначенного лечения (●).

На фиг. 11 проиллюстрирована средняя концентрация в плазме активного GLP-1 (ось x; пмоль/л) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (○) или на 5 день назначенного лечения (●). Завтрак давали при t=0 мин, дозу вводили при t=-1 мин и обед давали при t=300 мин.

На фиг. 12 проиллюстрирована средняя концентрация в плазме глюкозы (ось x; мг/дл) в зависимости от времени (ось y; мин) у субъектов в исходном состоянии (○) или на 5 день назначенного лечения (●).

На фиг. 13 при помощи диаграммы рассеивания проиллюстрировано отдельное изменение концентрации глюкозы в плазме натошак (ось x; мг/дл) в зависимости от времени (ось y; мин) от исходного уровня до 5 дня у субъектов, которых лечили дозой 500 мг (◆) и 1000 мг (■) метформина ОВ, 1000 мг метформина НВ (●) и 500 мг метформина НВ +1000 мг метформина ОВ (▲)(ось y). Линия на панели отмечает средние изменения НК уровня глюкозы (мг/дл) для каждого вида лечения.

На фиг. 14 проиллюстрирована средняя концентрация в плазме метформина (ось x; нг/мл) для дозы 500 мг (◆) и 1000 мг (■) метформина ОВ, 1000 мг метформина НВ (○) и 2000 мг метформина с пролонгированным высвобождением (метформин ПВ) в зависимости от времени (ось y; часы). Дозу вводили при

$t=0$ ч. Вторую дозу вводили по схеме BID при $t=12$ ч. Прием пищи/легких закусок предоставляли при $t=-0,42, 2,08, 11,5, 18$ и 24 ч.

На фиг. 15 проиллюстрированы $C_{\max}$ (на левой панели) и AUC_{0-36} (на правой панели) одного суточного введения дозы 1000 мг BID метформина НВ, 500 мг BID и 1000 мг BID метформина ОВ и 2000 мг QD метформина ПВ. Знак * означает статистически значимое снижение экспозиции в сравнении как с метформином НВ, так и с метформином ПВ (все $p<0,0001$).

На фиг. 16 проиллюстрирована относительная биодоступность одного суточного введения дозы 500 и 1000 мг BID метформина ОВ в сравнении с дозой 1000 мг BID метформина НВ (на левой панели) и относительная биодоступность одного суточного введения дозы 500 и 1000 мг BID метформина ОВ в сравнении с дозой 2000 мг QD метформина ПВ (на правой панели).

На фиг. 17 проиллюстрированы индивидуальные фармакокинетические профили пациентов на 5 день введения дозы с ожидаемой отсрочкой высвобождения метформина после введения дозы метформина ОВ при $t=-240$, показано на левой панели, и без отсрочки высвобождения, показано на правой панели.

На фиг. 18 проиллюстрирована способность к растворению иллюстративных композиций с отсроченным высвобождением, имеющих 2,4% (номер партии K111511-89A) и 3,8% (номер партии K260512-127) номинальных энтеросолюбильных покрытий.

На фиг. 19 проиллюстрирована способность двухэтапного растворения иллюстративных композиций с отсроченным высвобождением, имеющих 3,0-3,9% номинальных энтеросолюбильных покрытий. Первый этап длится 2 ч при $pH<2$, а второй этап длится 2 ч при $pH 6,8$.

На фиг. 20 проиллюстрирована способность трехэтапного растворения иллюстративных композиций с отсроченным высвобождением, имеющих 3,0-3,9% номинальных энтеросолюбильных покрытий. Первый этап длится 2 ч при $pH<2$, а второй этап длится 1 ч при $pH 5,5$ и третий этап длится 3 ч при $pH 6,8$.

Подробное описание изобретения

В настоящем документе рассматриваются способы и композиции, которые последовательно сводят к минимуму системную биодоступность бигуанидных соединений, таких как метформин, у субъектов, при этом все же предоставляют значительные благотворные метаболические эффекты, например уменьшение гипергликемии. Вопреки общепринятому пониманию (см., например, Mulherin et al, supra), бигуанидные соединения по настоящему раскрытию на самом деле вызывают высвобождение GLP-1 посредством механизма действия, который может включать взаимодействие с люминальным или эпителиальным аспектом (т.е. стороной желудочно-кишечного тракта) энтероэндокринных клеток, и поэтому системная биодоступность может быть сведена к минимуму, при этом все еще достигая значимой терапевтической эффективности. Преимущественно рассматриваемые способы и композиции значительно улучшают фармакокинетику высвобождения лекарственных средств, а также значительно уменьшают возможность побочных эффектов, таких как лактацидоз и осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Соответственно в настоящем документе представлены способы снижения риска развития побочных явлений от введения бигуанидных соединений, включающие введение терапевтически эффективного количества бигуанидного соединения в композиции с отсроченным высвобождением, включающие профиль лаг-фазы, который сводит к минимуму растворение указанной композиции в течение по меньшей мере 5, 10, 12, 15 или 20 мин после достижения дистальных отделов тонкого кишечника. Также в настоящем документе предоставлены способы лечения метаболических расстройств у субъектов, включая субъектов, имеющих противопоказания для применения бигуанидного соединения (соединений), включающие введение терапевтически эффективного количества бигуанидного соединения в композиции с отсроченным высвобождением субъекту, нуждающемуся в этом; при этом указанная композиция с отсроченным высвобождением включает профиль лаг-фазы, который сводит к минимуму растворение указанной композиции в течение по меньшей мере 5, 10, 12, 15 или 20 мин после достижения дистальных отделов тонкого кишечника. В предпочтительных вариантах реализации бигуанидное соединение выбирают из группы, состоящей из метформина, буформина, фенформина и имеглимина, и вводят в более низких дозах и/или с более низкой биодоступностью, чем показанные в настоящее время, при этом все еще достигая желаемых метаболических улучшений.

Определения

Термины "желудочно-кишечный тракт" и "кишечник", при использовании в настоящем документе, относятся к желудку и кишечнику. "Тонкий" или "верхний" кишечник включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку, а "толстый" или "нижний" кишечник включает слепую кишку, ободочную кишку и прямую кишку. "Дистальный" отдел тонкого кишечника включает тощую кишку и подвздошную кишку.

Как используется в настоящем документе, термин "лаг-фаза" в применении к высвобождению бигуанидов из композиций по изобретению относится к периоду времени, который начинается тогда, когда композиция с энтеросолюбильным покрытием впервые контактирует с pH, при котором энтеросолюбильное покрытие должно растворяться, и в течение которого существует минимальная начальная скорость высвобождения, например меньше чем около 20 или 15%, более предпочтительно меньше чем около 10 или 5%, еще более предпочтительно меньше чем около 3, 2 или 1% в течение по меньшей мере

первых 5, 10, 15 или 20 мин при желаемом уровне pH.

"Лечить" или "лечение" любого состояния, заболевания или расстройства относится в некоторых вариантах реализации к улучшению заболевания, расстройства или состояния (то есть к остановке или уменьшению развития заболевания, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В других вариантах реализации "лечить" или "лечение" относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть заметным или не быть заметным для субъекта, включая физические параметры, которые являются нежелательными, но клинически незначительными. В других вариантах реализации "лечить" или "лечение" относится к подавлению заболевания, расстройства или состояния физически (например, стабилизация видимого симптома), физиологически (например, стабилизация физического параметра) или обоими способами. В других вариантах реализации, "лечить" или "лечение" относится к предупреждению или к отсрочке возникновения заболевания, расстройства или состояния.

"Терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" означает количество композиции, соединения, терапии или курса лечения, которое при введении субъекту для лечения заболевания, расстройства или состояния является достаточным для достижения такого лечения заболевания, расстройства или состояния. "Терапевтически эффективное количество" варьируется в зависимости от композиции, соединения, терапии, курса лечения, заболевания, расстройства или состояния, а также от его тяжести и возраста, массы тела и т.д. субъекта, подлежащего лечению.

Как используется в настоящем документе, термин "гипергликемический" или "гипергликемия" при использовании в отношении состояния пациента означает временный или хронический патологически высокий уровень глюкозы в крови пациента. Указанное состояние может быть вызвано задержкой метаболизма или абсорбции глюкозы, так что у пациента проявляется непереносимость глюкозы или состояние повышенного уровня глюкозы, которое чаще всего не обнаруживается у обычных пациентов (например, пациенты с непереносимостью глюкозы с предиабетом и риском развития диабета или пациенты с диабетом). Уровни глюкозы в плазме натощак (ГПН) при нормогликемии составляют меньше чем около 110 мг/дл, при нарушенном метаболизме глюкозы находятся в диапазоне около 110-126 мг/дл и при диабете составляют больше чем около 126 мг/дл.

Если бигуанидные соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или более хиральных центров, стереохимия таких хиральных центров может иметь независимо R или S конфигурацию или смесь этих двух конфигураций. Хиральные центры могут быть дополнительно обозначены как R или S, или R,S, или d,D, l,L или d,l, D,L. Соответственно бигуанидные соединения настоящего изобретения, если они могут существовать в оптически активной форме, могут фактически находиться в форме рацемической смеси энантиомеров, или в форме любого из отдельных энантиомеров в практически выделенной и очищенной форме, или в виде смеси, содержащей любые относительные соотношения указанных энантиомеров.

Если бигуанидные соединения, описанные в настоящем документе, содержат два или более хиральных центров, то возможны диастереомеры. Такие диастереомеры могут существовать в виде чистых диастереомерных энантиомеров, чистых рацемических смесей диастереомерных энантиомеров, смесей диастереомеров, которые могут быть рацемическими или могут иметь оптическую активность сами по себе из-за сложных перестановок энантиомерных диастереомеров в равновесии смесей.

Если бигуанидные соединения настоящего изобретения могут существовать в геометрически изомерных формах вокруг, например гуанидной связи, то они могут фактически находиться в форме смеси геометрических изомеров, содержащей любые относительные соотношения указанных изомеров, или в некоторых случаях в форме любого из отдельных геометрических изомеров в практически выделенной и очищенной форме.

Если бигуанидные соединения, описанные в настоящем документе, содержат одну или более изолированных или линейно сопряженных двойных связей, то геометрия вокруг таких двойных связей может быть независимо цис/транс, смесью E/Z или E, или Z геометрическим изомером.

"Алкил" означает одновалентный насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью. В качестве примера углеводородная цепь может иметь от одного до двадцати углеродных атомов, от одного до шестнадцати углеродных атомов, от одного до четырнадцати углеродных атомов, от одного до двенадцати углеродных атомов, от одного до десяти углеродных атомов, от одного до восьми углеродных атомов, от одного до шести углеродных атомов, от одного до четырех углеродных атомов и т.д. "Низший алкил" может относиться к алкилам, имеющим, например, от одного до шести углеродных атомов, от одного до четырех углеродных атомов и т.д. В некоторых примерах алкил с прямой цепью может иметь от одного до шести углеродных атомов, а разветвленный алкил от трех до шести углеродных атомов, например метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил (включая все изомерные формы), пентил (включая все изомерные формы) и т.п. "Me" означает метил, "Et" означает этил, и "iPr" означает изопропил.

"Арил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, например, имеющий от 6 до 20 или от 6 до 10 кольцевых атомов, например фенил или нафтил.

"Алкиларил" означает радикал (аликлен)-R, где R представляет собой арил, как описано выше.

"Циклоалкил" означает циклический насыщенный или частично насыщенный одновалентный углеводородный радикал (или алициклический радикал). В качестве примера циклоалкил может иметь от трех до двадцати углеродных атомов, от трех до шестнадцати углеродных атомов, от трех до четырнадцати углеродных атомов, от трех до двенадцати углеродных атомов, от трех до десяти углеродных атомов, от трех до восьми углеродных атомов, от трех до шести углеродных атомов и т.д., где один или два углеродных атома могут быть заменены оксогруппой, например адамантанлил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, инданил и т.п.

"Алкилциклоалкил" означает радикал (алкилен)-R, где R представляет собой циклоалкил, как описано выше; например, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилэтил или циклогексилметил и т.п.

"Гетероциклил" или "гетероциклоалкил" означает насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу, в которой один или два кольцевых атома представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S, остальные кольцевые атомы представляют собой C. Гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с (одним) арильным или гетероарильным кольцом, как описано в настоящем документе. Гетероциклическое кольцо, конденсированное с моноциклическим арильным или гетероарильным кольцом, также упоминается в настоящей заявке как "бициклическое гетероциклическое" кольцо. Кроме того, один или два кольцевых атома углерода в гетероциклическом кольце могут быть необязательно заменены группой -CO-. Более конкретно термин "гетероциклил" включает, но не ограничиваясь этим, пирролидино, пиперидино, гомопиперидино, 2-оксопирролидинил, 2-оксопиперидинил, морфолино, пиперазино, тетрагидропиранил, тиоморфолино и т.п. Если гетероциклическое кольцо является ненасыщенным, оно может содержать одну или две кольцевые двойные связи. Если гетероциклическая группа содержит по меньшей мере один атом азота, она также может быть упомянута в настоящем документе как гетероциклоамино и представляет собой подмножество гетероциклической группы. Если гетероциклическая группа представляет собой насыщенное кольцо и не конденсирована с арильным или гетероарильным кольцом, как указано выше, она также упоминается в настоящем документе как насыщенный моноциклический гетероциклил.

"Алкилгетероциклоалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой гетероциклическое кольцо, как описано выше, например, тетрагидрофуранилметил, пиперазинилметил, морфолинилэтил и т.п.

"Гетероарил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический радикал, в котором один или более, предпочтительно один, два или три кольцевых атома представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S, остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Иллюстративные примеры включают, но, не ограничиваясь этим, пирролил, тиенил, тиазолил, имидазолил, фуранил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, тетразолил и т.п.

"Оксо" или "карбонил" означает группу $=O$ или группу $C=O$ соответственно.

Термин "замещенный" означает, что упоминаемая группа замещена одной или более дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из групп, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации необязательный заместитель выбран из оксо, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, алкила (включая прямой, разветвленный и/или ненасыщенный алкил), замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, фторалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкокси, фторалкокси, -S-алкила, -S(O)₂-алкила, -CONH((замещенного или незамещенного алкила) или (замещенного или незамещенного фенила)), -CON(H или алкила)₂, -OCON(замещенного или незамещенного алкила)₂, -NHCONH((замещенного или незамещенного алкила) или (замещенного или незамещенного фенила)), -NHCO-алкила, -N(замещенного или незамещенного алкила)CO(замещенного или незамещенного алкила), -NHCOO(замещенного или незамещенного алкила), -C(OH)(замещенного или незамещенного алкила)₂ и C(NH₂)(замещенного или незамещенного алкила)₂. В некоторых вариантах реализации, например, необязательный заместитель выбран из оксо, фтора, хлора, брома, йода, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -S(O)₂-CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -NHCONHCH₃, -COCH₃, -COOH и т.п. В некоторых вариантах реализации замещенные группы замещены одной, двумя или тремя из предыдущих групп. В некоторых вариантах реализации замещенные группы замещены одной или двумя из предыдущих групп. В некоторых вариантах реализации замещенные группы замещены одной из предыдущих групп. Дополнительно, если не указано обратное, формула с химическими связями, изображенными только как сплошные линии, а не в виде клиньев или пунктирных линий, предусматривает также каждый возможный изомер, например, каждый энантиомер и диастереомер, а также смесь изомеров, например, рацемические или скалемические смеси.

В некоторых вариантах реализации бигуанидное соединение по настоящему раскрытию присутствует в композиции в виде соли. В некоторых вариантах реализации соли получают взаимодействием соединения настоящего раскрытия с кислотами. В некоторых других вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли получают взаимодействием соединения настоящего раскрытия с основанием. В других вариантах реализации соединения используют в форме свободной кислоты или свободного осно-

вания при производстве композиций, описанных в настоящем документе. Типы солей включают, но не ограничиваясь этим, (1) соли присоединения кислот, образованные взаимодействием формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической кислотой, такой как, например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т.п.; или с органической кислотой, такой как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, трифторуксусная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбисцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтольная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, масляная кислота, фенилуксусная кислота, фенилмасляная кислота, вальпроевая кислота и т.п.; (2) соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла (например, лития, натрия, калия), ионом щелочно-земельного металла (например, магния или кальция) или ионом алюминия. В некоторых случаях бигуанидное соединение, описанное в настоящем документе, взаимодействует с органическим основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях соединения, описанные в настоящем документе, образуют соли с аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь этим, аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для получения солей с соединениями, которые содержат кислотный протон, включают, но не ограничиваясь этим, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п.

Термин "аминокислота" включает любую из двадцати встречающихся в природе аминокислот или D-форму любой из встречающихся в природе аминокислот. Кроме того, термин "аминокислота" включает также другие не встречающиеся в природе аминокислоты, кроме D-аминокислот, которые представляют собой функциональные эквиваленты встречающихся в природе аминокислот. Такие не встречающиеся в природе аминокислоты включают, например, норлейцин ("Nle"), норвалин ("Nva"), L- или D-нафталанин, орнитин ("Orn"), гомоаргинин (homoArg) и другие, хорошо известные в области техники пептиды, такие как описаны в публикации M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1-е и 2-е пересмотренные изд., Springer-Verlag, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 1984 и 1993, и Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2-е изд., Pierce Chemical Co., Рокфорд, штат Иллинойс, 1984, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

Аминокислоты и аналоги аминокислот могут быть приобретены у промышленных поставщиков (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) или могут быть синтезированы по способами, известными в данной области техники.

В рамках вариантов реализации описанные в настоящем документе бигуанидные соединения включают дополнительные формы соединений, такие как фармацевтически приемлемые соли, сольваты (включая гидраты), аморфные фазы, частично кристаллические и кристаллические формы (включая все полиморфы), пролекарства, метаболиты, N-оксиды, с изотопной меткой, эпимеры, чистые эпимеры, эпимерные смеси, энантиомеры, включая, но не ограничиваясь этим, одиночные энантиомеры и энантиомерные диастереомеры, мезо-соединения, стереоизомеры, рацемические смеси и диастереоизомерные смеси. Бигуанидные соединения, описанные в настоящем документе, имеющие одну или более двойных связей, включают цис/транс изомеры, E/Z изомеры и геометрические изомеры. Бигуанидные соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных при замене кислотного протона, содержащегося в исходном соединении, ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; или при его координации с органическим основанием. Кроме того, солевые формы раскрытых соединений могут быть получены с помощью солей исходных материалов или промежуточных соединений.

В некоторых вариантах реализации бигуанидные соединения, описанные в настоящем документе, включают формы присоединения растворителя или кристаллические формы, в частности сольваты или полиморфы. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются в том случае, когда растворитель представляет собой воду, или в том случае, когда растворитель представляет собой спирт, образуются алкоголяты.

Как отмечалось выше, в некоторых вариантах реализации бигуанидные соединения, описанные в настоящем документе, имеют один или более стереоцентров, и каждый центр независимо существует в R или S конфигурации. Бигуанидные соединения, представленные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси.

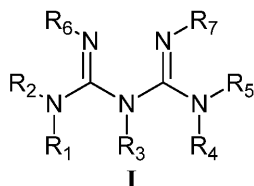
В некоторых вариантах реализации сайты в бигуанидных соединениях, раскрытых в настоящем документе, подвержены различным метаболическим реакциям. Поэтому внедрение соответствующих заместителей в участки метаболических реакций уменьшает, минимизирует или исключает эти метаболические пути. В конкретных вариантах реализации соответствующий заместитель для снижения или исключения подверженности ароматического кольца метаболическим реакциям представляет собой, например, галоген, дейтерий или алкильную группу.

В некоторых вариантах реализации бигуанидные соединения, описанные в настоящем документе, имеют изотопную метку, которые идентичны соединениям, перечисленным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. В некоторых вариантах реализации один или более водородных атомов заменены дейтерием. В некоторых вариантах реализации метаболические сайты в соединениях, описанных в настоящем документе, являются дейтерированными. В некоторых вариантах реализации замещение дейтерием предоставляет некоторые терапевтические преимущества, которые являются результатом более высокой метаболической устойчивости, такие как, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или снижение необходимых дозировок. В настоящем описании специалисты в данной области техники могут выбирать группы и их заместители для получения устойчивых фрагментов и соединений.

Бигуаниды.

Композиции и способы, описанные в настоящем документе, относятся к метформину и другим бигуанидам. В качестве истории вопроса, метформин представляет собой один из самых простых структурных вариантов класса соединений, известных как бигуаниды. С точки зрения структуры метформин похож на фармакофор или фрагмент более крупной биологически активной химической структуры.

В одном варианте реализации бигуанидные соединения рассматриваемого изобретения включают следующее



где

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, и R₇ независимо выбраны из

H, OH, O-R_x, где R_x представляет собой алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, ацил, сложный эфир, сложный тиоэфир;

необязательно замещенного алкила (например, C₁-C₁₂-алкила с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенного кислородом, кремнием, серой, или необязательно замещенного OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом); циклоалкила (например, C₃-C₇-циклоалкила); алкилциклоалкила (например, C₄-C₁₂-алкилциклоалкила); гетероциклоалкила (например, где указанный гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S или N, включая C₂-C₆-гетероциклоалкил); алкилгетероциклоалкила (например, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S или N, включая C₃-C₁₁-алкилгетероциклоалкил и включая случаи, в которых при наличии N в гетероциклическом кольце указанный атом азота может быть в форме амида, карбамата или мочевины); необязательно замещенного алкенила (например, C₁-C₁₂-алкенила с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенного кислородом, кремнием, серой, или необязательно замещенного OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом); необязательно замещенного алкинила (например, C₁-C₁₂-алкинила с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенного кислородом, кремнием, серой, или необязательно замещенного OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом);

необязательно замещенного арила (например, фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила); необязательно замещенного алкиларила (например, алкилфенила, алкил-замещенного фенила, алкилнафтила, алкил-замещенного нафтила); необязательно замещенного гетероарила (например, пиридила, фуранила, тиофенила, пиррола, оксазола, изоксазола, тиазола, диазола, пиразола, триазола, все из которых являются необязательно замещенными); необязательно замещенного алкилгетероарила; и

или R₆ и R₇ могут объединяться с образованием связи, образуя вместе кольцо, содержащее атомы азота, к которым они присоединены;

или R₁ и R₂ вместе могут образовывать 3-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атомы азота, к которым они присоединены;

или R₄ и R₅ могут вместе образовывать кольцо, выбранное из группы азиридина, пиррола, имидазола, пирозола, индола, индолина, пирролидина, пиперазина и пиперидина, включая атомы азота, к которым они присоединены.

В некоторых вариантах реализации O-Rx может быть выбран из O-C₁-C₈-алкила с прямой или разветвленной цепью; O-C₃-C₇-циклоалкила; O-C₄-C₈-алкилциклоалкила; O-ацила; O-сложных эфиров; и O-сложных тиоэфиров.

В других вариантах реализации необязательные замещения могут включать, например, OH, O-алкил, SH, S-алкил, NH₂, NH-алкил. Дополнительно алкил, алкенил, алкинил и т.д. могут быть замещены кислородом, кремнием, серой и т.д., с образованием гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила и т.д.

В некоторых вариантах реализации каждый из R₃, R₆ и R₇ или R₃, R₄, R₅ и R₇, или R₃, R₄, R₅ и R₇, или R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇, или R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо выбран из

H, метила, этила, пропила или изопропила;

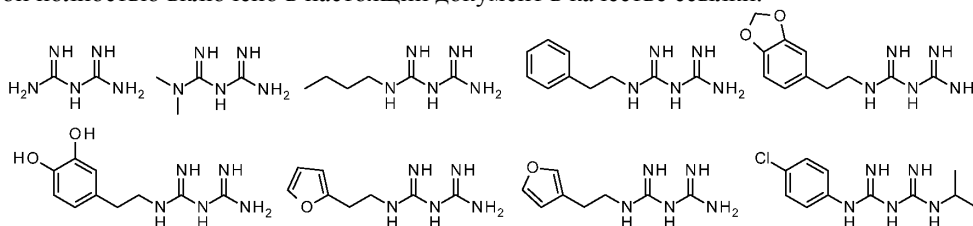
и каждая из оставшихся групп заместителя R₁, R₂, R₄ и R₅, или R₁, R₂ и R₆, или R₁, R₂ и R₆, или R₁ и R₂, или R₁ соответственно независимо выбрана из:

H; необязательно замещенного алкила (например, C₁-C₁₂-алкила с прямой или разветвленной цепью, необязательно гетеро-замещенного кислородом, кремнием, серой, или необязательно замещенного OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом); необязательно замещенного алкенила (например, C₁-C₁₂-алкенила с прямой или разветвленной цепью, необязательно гетерозамещенного кислородом, кремнием, серой или необязательно замещенного OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом); необязательно замещенного алкинила (например, C₁-C₁₂-алкинила с прямой или разветвленной цепью, необязательно гетерозамещенного кислородом, кремнием, серой, или необязательно замещенного OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом); циклоалкила (например, C₃-C₇-циклоалкила); алкилциклоалкила (например, C₄-C₁₂-алкилциклоалкила); гетероциклоалкила (например, где указанный гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S или N, включая C₂-C₆-гетероциклоалкил); алкилгетероциклоалкила (например, где указанный гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S или N, включая C₃-C₁₁-алкилгетероциклоалкил, и включая случаи, когда при наличии N в гетероциклическом кольце указанный атом азота может быть в форме амида, карбамата или мочевины); арила (например, фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила); алкиларила (например, алкилфенила, алкил-замещенного фенила, алкилнафтила, алкил-замещенного нафтила); гетероарила (например, пиридила, фуранила, тиофенила, пирролила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, диазолила, пирозолила, триазолила, все из которых являются необязательно замещенными); алкилгетероарила;

или R₁ и R₂ вместе могут образовывать 3-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атомы азота, к которым они присоединены;

или R₄ и R₅ могут вместе образовывать кольцо, выбранное из группы азиридина, пирролила, имидазолила, пирозолила, индолила, индолинила, пирролидинила, пиперазинила и пиперидила, включая атомы азота, к которым они присоединены.

Иллюстративные соединения и заместители R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ формулы I представлены ниже. Дополнительные комбинации выбора заместителей R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ предусмотрены и раскрыты в одновременно рассматриваемой заявке на патент США с серийным номером 13/547022, раскрытие которой полностью включено в настоящий документ в качестве ссылки.



В некоторых вариантах реализации бигуанидные соединения формулы I могут содержать асимметричный центр или центры и могут быть в форме композиции рацемической смеси, диастереоизомерной смеси, одного энантиомера, энантиомерного диастереомера, мезо-соединения, чистого эписмера или смеси эписмеров и т.д. Дополнительно бигуанидные соединения могут иметь одну или более двойных связей и могут быть в форме смеси цис/транс, E/Z или E, или Z геометрического изомера.

Бигуанидные соединения формулы I также могут быть получены в виде солевой формы, например фармацевтически приемлемых солей, включая подходящие кислотные формы, например солевые формы, выбранные из гидрохлорида, гидробромида, ацетата, пропионата, бутирата, сульфата, гидросульфата, сульфита, карбоната, гидрокарбоната, фосфата, фосфината, оксалата, геми-оксалата, малоната, геми-малоната, фумарата, геми-фумарата, малеата, геми-малеата, цитрата, геми-цитрата, тартрата, геми-тартрата, аспартата, глутамата и т.д.

Альтернативный варианты реализации бигуанидных соединений, специально предусмотренных для использования в соответствии с настоящим изобретением, включают родственные гетероциклические соединения, описанные в одновременно рассматриваемой заявке на патент США с серийным номером 13/547022, раскрытие которой полностью включено в настоящий документ в качестве ссылки. Фраза "бигуанидное соединение", как используется в настоящем документе, включает эти родственные гетероциклические соединения, иллюстративные варианты реализации которых включают следующее:

настоящем документе, могут применяться для лечения пациента, нуждающегося в этом, когда пациент имеет гипоксическое состояние (например, дыхательную недостаточность и/или сердечную недостаточность), нарушенный клиренс лактата (например, в связи с печеночной недостаточностью), нарушенный клиренс метформина и/или поражение почек, которое может быть умеренным, тяжелым или поражением в терминальной стадии и может быть результатом хронического заболевания почек.

Метаболические расстройства

Композиции и способы по настоящему изобретению находят предпочтительное применение в лечении и/или профилактике метаболических расстройств, включая избыточную массу тела, ожирение, предиабет, синдром поликистозных яичников, дислипидемию или расстройства липидного обмена, а также гипергликемические состояния, такие как инсулин-зависимый (тип 1) или -независимый (тип 2) диабет, а также физиологические состояния или расстройства, связанные с гипергликемическим состоянием или возникшие в результате такого состояния. Таким образом, гипергликемические состояния, которые можно лечить по способу настоящего изобретения, также включают гистопатологические изменения, связанные с хронической или острой гипергликемией (например, диабетом). Конкретные примеры включают дегенерацию поджелудочной железы (разрушение β -клеток), кальцификацию почечных канальцев, дегенерацию печени, повреждение глаз (диабетическая ретинопатия), диабетическую стопу, изъязвления на слизистой оболочке, например, полости рта и десен, чрезмерные кровотечения, замедленное свертывание крови или заживление ран и повышенный риск развития ишемической болезни сердца, инсульта, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипертензии и ожирения.

Как используется в настоящем документе, термин "гипергликемический" или "гипергликемия" при использовании в отношении состояния пациента означает временный или хронический патологически высокий уровень глюкозы в крови пациента. Указанное состояние может быть вызвано задержкой метаболизма или абсорбции глюкозы, так что у пациента проявляется непереносимость глюкозы или состояние повышенного уровня глюкозы, которое чаще всего не обнаруживается у обычных пациентов (например, пациенты с непереносимостью глюкозы с предиабетом и риском развития диабета или пациенты с диабетом). Уровни глюкозы в плазме натощак (ГПН) при нормогликемии составляют меньше чем около 110 мг/дл, при нарушенном метаболизме глюкозы находятся в диапазоне от около 110 до 126 мг/дл и при диабете составляют больше чем около 126 мг/дл.

Метаболические расстройства также включают ожирение или нежелательную массу тела. Лептин, холецистокинин, PYY и GLP-1 снижают голод, повышают расход энергии, стимулируют потерю массы тела или обеспечивают нормальный гомеостаз глюкозы. Таким образом, в различных вариантах реализации способ по настоящему изобретению для лечения ожирения, или нежелательной массы тела, или гипергликемии включает местное введение метформина, чтобы активировать выработку энтероэндокринными клетками холецистокинина, оксинтомулина, GIP, GLP-2, PYY или GLP-1. Расстройства, подлежащие лечению, включают также те, которые обычно связаны с ожирением, например патологически повышенные уровни ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, холестерина в сыворотке/плазме, образование бляшек, ведущее к сужению или закупорке кровеносных сосудов, повышенный риск гипертонии/инсульта, ишемической болезни сердца и т.д.

Синтез соединений

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с помощью стандартных синтетических приемов, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, известных в данной области техники, в комбинации со способами, описанными в настоящем документе. Кроме того, растворители, температуры и другие условия реакций, представленные в настоящем документе, могут варьироваться в соответствии с практикой и знаниями специалистов в данной области техники.

Исходные материалы, используемые для синтеза соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, штат Висконсин), Sigma Chemical Co. (Сент-Луис, штат Миссури), или исходные материалы могут быть синтезированы. Соединения, описанные в настоящем документе, и другие родственные соединения, имеющие другие заместители, могут быть синтезированы с помощью методик и материалов, известных специалистам в данной области техники, таких как описанные, например, в публикациях March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ое изд., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ое изд., тома A и B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3е изд., (Wiley 1999) (все из которых включены посредством ссылки в полном объеме). Общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены из известных в данной области техники реакций, и эти реакции могут быть модифицированы посредством использования соответствующих реагентов и условий, понятных специалистам в данной области техники, для внедрения различных фрагментов, содержащихся в формулах, представленных в настоящем документе.

Дополнительные способы синтеза бигуанидов и схемы соединений, описанных в настоящем документе, представлены в заявке США с серийным № 12/593479 (опубликованной как US 2010/0130498); заявке США с серийным номером 12/593398 (опубликованной как US 2010/0184796); патенте США №

7829299; заявке США с серийным номером 11/578013 (опубликованной как US 2010/0056621); патенте США № 7416867; заявке США с серийным номером 11/455693 (опубликованной как US 2007/0037212); заявке США с серийным номером 13/059730 (опубликованной как US 2011/0143376), заявке США с серийным номером 12/996670 (опубликованной как US 2011/0311991), патенте США № 7811788; заявке США с серийным номером 11/182942 (опубликованной как US 2006/0019346); заявке США с серийным номером 12/993542 (опубликованной как US 2011/0086138), заявке США с серийным номером 12/373235 (опубликованной как US 2010/0055209); Международной заявке с серийным номером PCT/IL 2007/000454 (опубликованной как WO 2007/116404); заявке США с серийным номером 10/472056 (опубликованной как US 2004/0138189); патенте США № 5891919; патенте США № 6376657; заявке США с серийным номером 11/554982 (опубликованной как US 2007/0104805); заявке США с серийным номером 11/926745 (опубликованной как US 2008/0108604); Международной заявке с серийным номером PCT/CA 2009/001688 (опубликованной как WO 2010/060198); заявке США с серийным номером 12/735557 (опубликованной как US 2010/0330205); Международной заявке с серийным номером PCT/CA 2007/001066 (опубликованной как WO 2008/000063); заявке США с серийным номером 11/438204 (опубликованной как US 2006/0269617); заявке США с серийным номером 10/563713 (опубликованной как 2006/0172020); заявке США с серийным номером 10/902352 (опубликованной как US 2006/0024335); заявке США с серийным номером 10/538038 (опубликованной как US 2006/0275765), заявке США с серийным номером 11/555617 (опубликованной как US 2008/0187936); заявке США с серийным номером 12/739264 (опубликованной как US 2010/0316736); заявке США с серийным номером 12/215609 (опубликованной как US 2009/0042813); заявке США с серийным номером 11/893088 (опубликованной как US 2008/0050499); патенте США № 7807204; заявке США с серийным номером 11/811166 (опубликованной как US 2008/0003268); патенте США № 6376657; Международной заявке с серийным номером PCT/US 2011/041183 (опубликованной как WO 2011/163183); Международной заявке с серийным номером PCT/EP 2011/059814 (опубликованной как WO 2011/157692); заявке США с серийным номером 12/790292 (опубликованной как US 2011/0293753); Международной заявке с серийным номером PCT/JP 2009/071700 (опубликованной как WO 2010/076879); заявке США с серийным номером 13/032530 (опубликованной как US 2011/0217394); Международной заявке с серийным номером PCT/EP 2011/000110 (опубликованной как WO 2011/085979); Международной заявке с серийным номером PCT/US 2010/058467 (опубликованной как WO 2011/068814); заявке США с серийным номером 13/060996 (опубликованной как US 2011/0152361); заявке США с серийным номером 12/09253 (опубликованной как US 2011/0124609); заявке США с серийным номером 12/687962 (опубликованной как US 2011/0119499); и в Международной заявке с серийным номером PCT/EP 2010/004623 (опубликованной как WO 2011/012298); каждая из которых включена посредством ссылки в полном объеме.

Введение и способы

Бигуанидные соединения по настоящему раскрытию, включая аналоги, соли, сольваты, полиморфы, гидраты, N-оксиды и пролекарства таких соединений, могут быть введены субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения различных метаболических расстройств, включая ожирение, дислипидемию или другие расстройства метаболизма липидов, а также гипергликемические состояния и гистопатологические заболевания, связанные с гипергликемией, включая диабет II типа. В частности, в связи с удивительным и неожиданным разделением системной биодоступности и терапевтической эффективности, достигнутым в настоящем изобретении, и последующим улучшением профиля токсичности и безопасности также явно предусмотрено эффективное применение таких соединений для профилактики и предупреждения таких заболеваний и расстройств, а также для более общих целей снижения массы тела.

В предпочтительных вариантах реализации соединение представляет собой метформин. Сообщалось, что существующие композиции метформина имеют среднюю биодоступность от 30 до 60%, тогда как многие сравнительно небольшие молекулы имеют биодоступность более 60%. См., например, Tucker et al., "Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus" Br. J. Clin. Pharmacol. 1981, 12(2) 235-246. Следует отметить, что введение метформина увеличивает концентрации GLP-1 в плазме у нормальных, с диабетом и с недостаточностью DPP-IV грызунов, а также у людей с диабетом II типа и без, но, как сообщается, делают это непрямым образом и независимо от непосредственного воздействия на L клетки кишечника. Mulherin et al., supra.

Однако, как продемонстрировано в настоящем документе, и в отличие от хорошо обоснованной в данной области техники конвенции, энтероэндокринная активация, вызванная метформином, может быть инициирована люминальными сигналами на эпителиальной части кишечника, и, следовательно, для того, чтобы стимулировать высвобождение желудочно-кишечных гормонов, таких как GLP-1, необходимость повышения системной биодоступности метформина после перорального приема фактически отсутствует. Соответственно теперь стало возможным эффективное лечение пациентов, которые иначе имеют к нему противопоказания, посредством введения композиций, содержащих бигуанидные соединения (включая их аналоги, соли, сольваты, полиморфы, гидраты, N-оксиды и пролекарства) выполненных с возможностью минимизации системной биодоступности соединения. В предпочтительных вариантах реализации рассматриваемые композиции и способы составлены таким образом, чтобы свести к минимуму и предпочтительно избежать первоначального высвобождения в желудке и/или проксимальном отделе тонкой

кишки (поверхности с наибольшей абсорбцией) для снижения системной биодоступности после перорального введения.

Доставка в определенные отделы кишечника

Варианты реализации, описанные в настоящем документе, предоставляют способ лечения, включающий введение композиции с отсроченным высвобождением, содержащей бигуанидное соединение (включая его любые аналоги, соли, сольваты, полиморфы, гидраты, N-оксиды или пролекарства), составленной для доставки в один или более отделов тонкого кишечника и/или нижнего кишечника, а предпочтительно в дистальный отдел тонкого кишечника, чтобы свести к минимуму системную биодоступность, избегая абсорбции в желудке и проксимальном отделе тонкого кишечника и соответствующего резкого увеличения $C_{\max}$.

Бигуанидные соединения направляются за пределы желудка в один или больше участков тонкого кишечника и предпочтительно направляются ниже или дистально от двенадцатиперстной кишки. В предпочтительных вариантах реализации соединения доставляются в тощую кишку, подвздошную кишку, слепую кишку и ободочную кишку или их комбинации. В предпочтительных вариантах реализации соединения доставляются в тощую кишку, подвздошную кишку и слепую кишку или их комбинации. В предпочтительных вариантах реализации соединения предпочтительно направляются в подвздошную кишку. В дополнительных вариантах реализации соединения доставляется ниже или дистально от тощей кишки, или исключительно в нижний кишечник.

В других вариантах реализации бигуанидное соединение (включая его аналог, соль, сольват, полиморф, гидрат, N-оксид или пролекарство) доставляются в один или более отделов верхнего кишечника и в один или более отделов нижнего кишечника. Например, указанное соединение может быть доставлено в двенадцатиперстную кишку и ободочную кишку. В другом не ограничивающем примере указанное соединение может быть доставлено в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку и ободочную кишку.

Введение бигуанидов, таких как метформин, в предпочтительные области или отделы кишечника может быть достигнуто любым известным способом. В предпочтительных вариантах реализации бигуанидное соединение введено в состав композиции с отсроченным высвобождением для пероральной доставки, что обеспечивает доставку соединения в заданные области или отделы кишечника. Если доставка бигуанидного соединения предназначена для двух или более областей желудочно-кишечного тракта, то соединение может быть доставлено в любых соотношениях и любыми способами.

Минимизация системной экспозиции

Как описано выше, способы, раскрытые в настоящем документе, сводят к минимуму системную биодоступность бигуанидного соединения у пациентов с противопоказаниями. В некоторых вариантах реализации бигуанидные соединения имеют сниженную среднюю системную биодоступность. Сниженная средняя системная биодоступность в некоторых вариантах реализации представляет собой более низкую среднюю системную биодоступность по сравнению с составом с немедленным высвобождением или с пролонгированным высвобождением, содержащим эквивалентное количество бигуанидного соединения. В других вариантах реализации средняя системная биодоступность является сниженной, когда средняя системная биодоступность составляет менее 30%, менее 25%, менее 15%, менее 10% и менее 5% по сравнению с составом с немедленным или с пролонгированным высвобождением, содержащим эквивалентное количество бигуанидного соединения. В некоторых случаях средняя системная биодоступность составляет менее 15%.

В некоторых вариантах реализации рассматриваемые способы минимизируют среднюю $C_{\max}$ в плазме и/или средние уровни AUC бигуанидного соединения у пациентов, имеющих противопоказания. В некоторых вариантах реализации способы введения приводят в результате к минимальным показателям плазменной абсорбции, средней $C_{\max}$ и/или средних уровней AUC бигуанидных соединений у пациента. В других вариантах реализации средняя $C_{\max}$ в плазме и/или средние уровни AUC бигуанидного соединения считаются для описанных композиций субтерапевтическими по сравнению с описанными значениями $C_{\max}$ и/или уровнями AUC стандартных композиций с немедленным высвобождением и с пролонгированным высвобождением, содержащих такие же количества метформина. Например, незначительные или субтерапевтические значения $C_{\max}$ метформина в плазме и/или уровней AUC включают 75, 60, 50, 40 и 30% от зарегистрированных значений $C_{\max}$ и/или уровней AUC известных композиций метформина (например, GLUMETZA®, GLUCOPHAGE®, GLUCOPHAGE® XR, RIOMET®, FORTAMET®, OBIMET®, GLUFORMIN®, DIANBEN®, DIABEX®, DIAFORMIN®, Метформин IR®, Метформин SR® и т.п.).

В конкретных вариантах реализации композиции и способы по настоящему изобретению направлены на создание $C_{\max}$ метформина не более чем 75 или 85%, предпочтительно не более чем 50 или 60%, более предпочтительно не более чем 25%, или 30%, или 40% от такой же дозы композиции метформина с немедленным высвобождением (например, GLUCOPHAGE®) после перорального приема. В других вариантах реализации заявленные в патенте на изобретение способы обеспечивают уровень $C_{\max}$, не превышающий через 10-12 ч после последнего перорального приема метформина 3-кратно, более предпочтительно не превышающий 2,5-кратно или 2-кратно, еще более предпочтительно не превышающий 1,8-

кратно или 1,5-кратно исходную остаточную концентрацию в плазме. В других вариантах реализации композиции и способы по настоящему изобретению после перорального приема обеспечивают средний уровень AUC в плазме в течение интервала между введениями дозы лекарственного средства, составляющий не более чем 75 или 80%, предпочтительно не более чем 50 или 60%, более предпочтительно не более чем 25, 30 или 40% от такой же дозы композиции с немедленным высвобождением (например, GLUCOPHAGE®).

Соответственно в конкретных вариантах реализации введение рассматриваемого состава с отсроченным высвобождением минимизирует среднюю AUC в плазме, среднюю $C_{\max}$ в плазме и/или циркулирующую концентрацию в плазме бигуанидного соединения у пациента, имеющего противопоказания, по сравнению с идентичным протоколом введения композиции НВ или ПВ, содержащей такое же количество бигуанидного соединения. В одном варианте реализации средний уровень $AUC_{0-\infty}$ бигуанидного соединения в плазме в результате его введения составляет менее чем около 15000 нг*ч/мл или 14000 нг*ч/мл, предпочтительно менее чем около 12000 нг*ч/мл, 11000 нг*ч/мл или 10000 нг*ч/мл, более предпочтительно менее чем около 9000 нг*ч/мл, 8000 нг*ч/мл или 7000 нг*ч/мл. В одном варианте реализации итоговая средняя $C_{\max}$ бигуанидного соединения в плазме составляет менее чем около 1000 нг/мл, предпочтительно менее чем около 900 или 800 нг/мл, более предпочтительно менее чем около 700, 600 или 500 нг/мл. В одном варианте реализации итоговая циркулирующая концентрация в плазме бигуанидного соединения у пациента находится ниже около 5 или 4 мкг/мл, предпочтительно ниже около 3 или 2,5 мкг/мл, более предпочтительно ниже около 2, 1, 0,5 или 0,25 мкг/мл. В предпочтительных вариантах реализации бигуанидное соединение представляет собой метформин, композиция НВ представляет собой Glucophage® и композиция ПВ представляет собой Glucophage® XR.

Композиции

Для ограничения системной биодоступности, композиции, содержащие бигуанидное соединение, выполняют с возможностью отсроченного высвобождения, чтобы таким образом минимизировать абсорбцию в плазме. Доставку бигуанидных соединений, таких как метформин, к энтероэндокринным клеткам осуществляют любым известным способом, например пероральным, ректальным, через назогастральный зонд, посредством парентеральной инъекции, такой как интралюминальная интестинальная инъекция. В предпочтительных вариантах реализации вводят пероральные лекарственные формы. Пероральная доставка бигуанидных соединений описана в разделе композиций с отсроченным высвобождением и включает системы таймированного высвобождения, энтеросолюбильные покрытия и pH-зависимые системы и т.п. В некоторых вариантах реализации в композициях, содержащих соединения, описанные в настоящем документе, используют многокомпонентную систему, в которой бигуанидное соединение после введения доставляется к различным участкам в желудочно-кишечном тракте, таким как двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, нижний кишечник или их комбинации. Например, композицию с отсроченным высвобождением, содержащую бигуанидное соединение, можно доставлять в нижний кишечник с использованием компонентов таймированного или отсроченного (энтерального) высвобождения. Многокомпонентные системы таких соединений могут быть в виде разовых лекарственных форм, таких как би-, или три-, или многослойные таблетки, или в форме множества частиц, такой как инкапсулированные микропланкетки, гранулы, или в виде отдельных лекарственных форм, например отдельных таблеток, принимаемых вместе или с периодическим интервалом.

В некоторых вариантах реализации композиции с отсроченным высвобождением высвобождают бигуанидное соединение после начала действия заданного уровня pH благодаря энтеросолюбильному покрытию. Предусмотренные уровни pH включают около pH 6,0, более предпочтительно около pH 6,5 и около pH 7,0. После возникновения заданного pH начинается высвобождение соединения. Такие композиции могут высвобождать бигуанидное соединение в течение около 5 мин, около 10 мин, около 15 мин, около 20 мин, около 25 или около 30 мин после возникновения заданного pH, и/или могут содержать аспекты с таймированным, пролонгированным или медленным высвобождением, которые высвобождают бигуанидное соединение в течение более продолжительного периода времени, такого как около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч, около 6 ч, около 7 или около 8 ч. Иллюстративная двухкомпонентная система доставки может представлять собой в некоторых вариантах реализации двухслойную таблетку. В пределах вариантов реализации предусматриваются три, четыре и дополнительные компоненты.

Для композиций с отсроченным высвобождением, содержащих бигуанидное соединение, дозы соединения могут находиться в диапазоне от около 1 до около 2000 мг, от около 10 до около 1500 мг, от около 50 до около 1000 мг, или около 100 мг, или около 500 мг в сутки. В некоторых случаях доза соединения составляет около 2000, около 1500, около 1000, около 800, около 600, около 500, около 400, около 300, около 250, около 200, около 150, около 100, около 75, около 50, около 25, около 10 или около 1 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации доза соединения составляет менее 400 мг. В некоторых вариантах реализации доза соединения составляет 250 мг.

Соли бигуанидного соединения включают, но не ограничиваясь этим, гидрохлорид, фосфат, сульфат, гидробромид, салицилат, малеат, бензоат, сукцинат, этансульфонат, fumarat, гликолят, памоат, орат, ацетат, изобутират, ацетилсалицилат, соль никотиновой кислоты, адамантоат, цинк-хлорофиллин,

соль карбоновой кислоты, соль бензойной кислоты, соль дихлоруксусной кислоты, теофилин-7-ацетат, клофибрат, тартрат, оксалат, таннат и соли гидроксильных кислот. В предпочтительном варианте реализации соль представляет собой гидрохлорид метформина.

Бигуанидные соединения по настоящему изобретению можно преимущественно вводить или в сочетании с дополнительными лекарственными средствами, такими как средства против ожирения и/или средства против диабета, описанные в настоящем документе. Известные средства для комбинаций с композициями метформина, описанными в настоящем документе, включают ингибиторы DPP-IV (например, ситаглиптин, саксаглиптин, берберин, вилдаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и т.п.), ингибиторы SGLT-2 и/или SGLT-1 (например, дапафлоглизин, канафлоглизин, LX4211), агонисты GPR40, GPR120, GPR119, GPR41, GPR43 и т.д., тиазолидиндионы (например, пиоглитазон, ривоглитазон, росиглитазон, троagliтазон и т.п.), сульфонилмочевины (например, глипизид, глибенкламид (глибурид), гликвидон, гликлопиримид, глимепирид, гликлазид, ацетогексамид, карбутамид, хлорпропамид, толбутамид, толзамид и т.п.), двойные агонисты PPAR (алеглитазар, мураглитазар, тезаглитазар и т.п.), гиполипидемические средства (например, статины) и антигипертензивные средства.

Составы композиций, представленных в настоящем документе, включают те, которые пригодны для перорального или ректального введения, при этом наиболее подходящий способ введения может зависеть, например, от состояния и расстройства у реципиента. Композиции могут быть удобно представлены в единичных лекарственных формах и могут быть получены по любому из способов, хорошо известных в области фармации. Все способы включают стадию соединения активного ингредиента с носителем, который составляет один или несколько вспомогательных ингредиентов.

Композиции, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, при этом каждая содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошков или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или в неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа "масло в воде" или жидкой эмульсии типа "вода в масле".

Комплексные препараты, которые могут быть использованы перорально, включают плотно набитые капсулы из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в соответствующем автомате активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими веществами (например, повидон, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза), инертными разбавителями, консервантами, дезинтегрантами (например, натрия крахмал-гликолят, поперечно-сшитый повидон, поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия) или смазочными веществами, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в соответствующем автомате смеси порошковых соединений, увлажненных инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно иметь покрытие или быть шероховатыми, и они могут быть составлены так, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента. Таблетки могут быть необязательно предоставлены с энтеросолюбильным покрытием для обеспечения высвобождения в отделах кишечника, отличных от желудка. Все составы для перорального введения должны быть приготовлены в виде доз, пригодных для такого введения. Плотно набитые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазочными веществами, такими как тальк или стеарат магния и, необязательно, со стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже покрывают соответствующими покрытиями. Для этой цели могут использоваться концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и соответствующие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут добавляться к покрытиям таблеток или драже для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Следует понимать, что кроме ингредиентов, отдельно упомянутых выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие средства, общепринятые в данной области техники, имеющие отношение к рассматриваемому типу композиции, например те, которые пригодны для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Композиции, описанные в настоящем документе, также могут содержать бигуанидное соединение в форме, пригодной для перорального применения, например в виде таблеток, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более средств, выбранных в качестве не ограничивающего примера из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консер-

вантов для получения фармацевтически простых и приятных на вкус композиций.

Композиции с отсроченным высвобождением

Для достижения отсроченного высвобождения, при котором место высвобождения регулируется таким образом, чтобы свести к минимуму системную абсорбцию, могут осуществляться многие стратегии. Например, отсроченное высвобождение может быть достигнуто с помощью правильного выбора параметров и ингредиентов состава (например, подходящих композиций и покрытий с контролируемым высвобождением). Примеры включают композиции таблеток или капсул для однократного или многократного применения, масляные растворы, суспензии, эмульсии, микрокапсулы, микросферы, наночастицы и липосомы. Механизм высвобождения можно контролировать, так что бигуанидные соединения высвобождаются с периодическими интервалами или место высвобождения контролируется, высвобождение комбинированных средств может быть одновременным или может быть достигнуто отсроченное высвобождение бигуанидного соединения в комбинации, если предпочтительно более раннее высвобождение одного лекарственного средства из комбинации по сравнению с другим. Различные системы доставки, описанные в настоящем документе, также могут быть комбинированы для высвобождения с началом действия в нескольких временных интервалах (например, около 30 мин, около 120 мин, около 180 мин и около 240 мин после перорального введения), или в нескольких местах (например, высвобождение в нижнем кишечнике, верхнем кишечнике, тощей кишке, подвздошной кишке, слепой кишке, ободочной кишке и/или прямой кишке), или их комбинации. Например, pH-зависимая система может быть комбинирована с системой таймированного высвобождения или с любой другой системой, описанной в настоящем документе, для достижения заданного профиля высвобождения.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации композиция содержит пероральную лекарственную форму, содержащую бигуанидное соединение, и имеющую систему отсроченного высвобождения, сконструированную так, чтобы включать в себя лаг-фазу, составляющую по меньшей мере около 3, 5, 7 или 10 мин перед высвобождением лекарственного средства при желаемом уровне pH и/или в определенной локализации в кишечнике, более предпочтительно по меньшей мере около 12, 15 или 18 мин перед высвобождением лекарственного средства, еще более предпочтительно по меньшей мере около 20, 30 или 60 мин перед высвобождением лекарственного средства при желаемом уровне pH и/или в определенной локализации в кишечнике, например в тонком кишечнике и предпочтительно в дистальном отделе тонкого кишечника.

В некоторых вариантах реализации предоставлены бигуанидные соединения в форме составов с отсроченным высвобождением, связанных с компонентом бигуанидного соединения пролонгированного высвобождения и/или дополнительным лекарственным средством в стандартной лекарственной форме. Компонент пролонгированного высвобождения может быть введен в состав любым известным способом, таким как нанесение слоя, обволакивающего часть компонента с отсроченным высвобождением или подобным. Иллюстративные соотношения дополнительного лекарственного средства пролонгированного высвобождения к бигуанидному соединению отсроченного высвобождения составляют около 10% ПВ к около 90% ОВ, около 15% ПВ к около 85% ОВ, около 20% ПВ к около 80% ОВ, около 25% ПВ к около 75% ОВ, около 30% ПВ к около 70% ОВ, около 35% ПВ к около 65% ОВ, около 40% ПВ к около 60% ОВ, около 45% ПВ к около 55% ОВ или около 50% ПВ к около 50% ОВ. В некоторых вариантах реализации соотношение активного средства пролонгированного высвобождения к активному средству с модифицированным высвобождением составляет около 25% ПВ к около 75% ОВ. В некоторых вариантах реализации соотношение активного средства пролонгированного высвобождения к активному средству с модифицированным высвобождением составляет около 20% ПВ к около 80% ОВ. Стандартные лекарственные формы с компонентами ПВ и ОВ включают любые известные композиции, в том числе двухслойные таблетки, пилюли с покрытиями и т.п.

В некоторых вариантах реализации предоставлены бигуанидные соединения в форме составов с отсроченным высвобождением, связанных с компонентом дополнительного лекарственного средства немедленного высвобождения в стандартной лекарственной форме. Компонент немедленного высвобождения может быть введен в состав любым известным способом, таким как нанесение слоя, обволакивающего компонент с отсроченным высвобождением, или подобного. Иллюстративные соотношения дополнительного лекарственного средства немедленного высвобождения к бигуанидному соединению отсроченного высвобождения составляют около 10% НВ к около 90% ОВ, около 15% НВ к около 85% ОВ, около 20% НВ к около 80% ОВ, около 25% НВ к около 75% ОВ, около 30% НВ к около 70% ОВ, около 35% НВ к около 65% ОВ, около 40% НВ к около 60% ОВ, около 45% НВ к около 55% ОВ или около 50% НВ к около 50% ОВ. В некоторых вариантах реализации отношение активного средства немедленного высвобождения к активному средству с отсроченным высвобождением составляет около 25% НВ к около 75% ОВ. В некоторых вариантах реализации отношение активного средства немедленного высвобождения к активному средству с отсроченным высвобождением составляет около 20% НВ к около 80% ОВ. Стандартные лекарственные формы с компонентами НВ и ОВ включают любые известные композиции, в том числе двухслойные таблетки, пилюли с покрытиями и т.п.

Энтеросолюбильные покрытия и pH-зависимые системы

Составы также могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием, которое защищает активное

средство, например бигуанидное соединение от разрушения в кислой среде, такой как в желудке, и обеспечивает отсроченное высвобождение в заданной области, например в подвздошной кишке, где происходит поглощение.

Энтеросолюбильное покрытие может быть, в качестве не ограничивающего примера, воском или воскоподобным веществом, таким как карнаубский воск, жирные спирты, гидрогенированные растительные масла, зеин, шеллак, сахароза, гуммиарабик, желатин, декстрин, порошок из оболочек семян подорожника, полиметакрилаты, анионные полиметакрилаты, смеси поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата), полимеры или сополимеры, полученные из сложных эфиров акриловой и/или метакриловой кислоты, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (ГПМЦФ), пропионат-фталат целлюлозы, ацетат-малеат целлюлозы, поливинилового спирта фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (ГПМЦАС), гидроксипропилметилцеллюлозы гексагидрофталат, поливинилацетат-фталат, смеси поли(метакриловой кислоты, этилакрилата), этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, пропилцеллюлоза, хитозан-сукцинат, хитозан-сукцинат, поливинилацетат-фталат (ПВАФ), полимеры поливинилацетата, карбоксиметилцеллюлоза и их совместимые смеси. Кроме того, между бигуанидным соединением и энтеросолюбильным покрытием может быть предоставлена неактивная промежуточная пленка для предотвращения взаимодействия бигуанидного соединения с энтеросолюбильным покрытием.

В одном не ограничивающем примере силиконовые микросферы для pH-контролируемой желудочно-кишечной доставки лекарственного средства были описаны Carelli et al., *Int. J. Pharmaceutics* 179: 73-83, 1999. Эти микросферы являются pH-чувствительными полувзаимопроницаемыми полимерными гидрогелями, изготовленными из различных соотношений сополимер поли(метакриловой кислоты и метилметакрилата) (EUDRAGIT® L100 или EUDRAGIT® S100) и поперечно-сшитого полиэтиленгликоля 8000, которые инкапсулированы в силиконовые микросферы. Серии сополимеров метакриловой кислоты EUDRAGIT® являются коммерчески доступными от компании Evonik Industries, Дармштадт, Германия.

Энтеросолюбильные покрытия могут быть введены в состав для высвобождения бигуанидного соединения при заданном pH с использованием комбинаций энтеросолюбильных полимеров. Хорошо известно, что различные участки желудочно-кишечной системы имеют особые уровни pH. Например, двенадцатиперстная кишка может соответствовать среде с pH 5,5, а тощая кишка может соответствовать среде с pH 6,0. В предпочтительных вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия вводят в состав для высвобождения соединения с началом действия при заданном уровне pH, например в дистальном отделе тонкого кишечника и в нижнем кишечнике, т.е. при уровне pH около 6, pH около 6,5 или pH около 7. В вариантах реализации с многократным высвобождением энтеросолюбильные покрытия вводят в состав для высвобождения с началом действия при двух или более значениях pH. В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия вводят в состав для высвобождения с началом действия при pH 6,0, 6,5 и 7,0. В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия вводят в состав для высвобождения с началом действия при pH 6,5 и 7,0. В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия вводят в состав для высвобождения в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, подвздошной кишке и нижнем кишечнике. В еще других вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия используют в комбинации с альтернативными системами высвобождения, такими как системы с таймированным высвобождением.

В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильное покрытие наносят на пероральную лекарственную форму в количестве по меньшей мере около 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 15 или 20 мг/см². Для таблеток и капсул может быть нанесено энтеросолюбильное покрытие до достижения от около 2,5 до около 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 12% (мас./мас.) увеличения массы, более предпочтительно от около 3 до около 6% (мас./мас.) увеличения массы, еще более предпочтительно по меньшей мере около 3,5 или 4% (мас./мас.) увеличения массы. Для гранул и других лекарственных форм из множества частиц может быть применено увеличение массы до 20 или 30% (мас./мас.) или больше, предпочтительно от около 20 до 50% (мас./мас.), более предпочтительно от около 30 до 50% (мас./мас.). Как показано в настоящем документе, это обеспечивает соответствующее высвобождение в желаемом месте в кишечнике, чтобы избежать патологических всплесков системного воздействия бигуанидного соединения.

В других вариантах реализации представлены фармацевтические композиции, включающие пероральную лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, содержащую бигуанидное соединение, при этом пероральная лекарственная форма адаптирована к минимальному высвобождению бигуанидного соединения в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 15 или 20 мин после контакта с желаемым pH, еще более предпочтительно в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере около 25 или 30 мин после контакта с желаемым pH 6,0, 6,5 6,8 или 7,0. В одном варианте реализации энтеросолюбильное покрытие наносят на фармацевтическую композицию с увеличением массы по меньшей мере на около 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12 или 15 мг/см². В другом варианте реализации энтеросолюбильное покрытие наносят с увеличением массы по меньшей мере от около 5 до 9,5 мг/см², более предпочтительно по меньшей мере от около 5,5 до по меньшей мере

около 7,6 мг/см². В альтернативных вариантах реализации энтеросолюбильное покрытие наносят на фармацевтическую композицию для достижения по меньшей мере от около 3,0% до по меньшей мере около 7,0% (мас./мас.) увеличения массы, более предпочтительно от по меньшей мере около 4% до по меньшей мере около 6% (мас./мас.) увеличения массы.

В конкретных вариантах реализации представлены фармацевтические композиции, включающие пероральную лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, содержащую бигуанидное соединение, при этом пероральная лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем около 10, 5, 4, 3, 2% и предпочтительно меньше чем 1% бигуанидного соединения после контакта с водной средой (например, погружение в воду) с уровнем pH менее чем около 2 в течение около 2 ч с последующим контактом с водной средой с уровнем pH, равным или меньшим чем около 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин. В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем около 5, 2 или 1% бигуанидного соединения в водной среде 0,1 н. HCl в течение 2 ч, и меньше чем около 5, 2 или 1% при перемещении в водную среду с уровнем pH 5,5 в течение по меньшей мере от 30 до 45 мин.

В дополнительных вариантах реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем 15, 10, 5, 3, 2 или меньше чем 1% бигуанидного соединения в течение лаг-фазы после того, как лекарственная форма контактирует с водной средой при pH около 6,5 или 6,8, при этом лаг-фаза длится по меньшей мере десять, пятнадцать или двадцать минут. В предпочтительном варианте реализации лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает меньше чем около 15% бигуанидного соединения при контакте лекарственной формы с водной средой с уровнем pH около 6,5 или 6,8 в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере 10 мин, и высвобождает от около 75 до около 100% и более предпочтительно больше чем 90, 95, 98 или 99% бигуанидного соединения после контакта с водной средой, при pH около 6,5 или 6,8, в общей сложности от 90 до 120 мин.

В вариантах реализации двухэтапного растворения представлены фармацевтические композиции, включающие лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, которая содержит бигуанидное соединение, при этом лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем 5, 2 или 1% бигуанидного соединения в водной среде 0,1 н. HCl в течение 2 ч. В этих вариантах реализации меньше чем 15, 10, 5, 3, 2% или предпочтительно 1% бигуанидного соединения высвобождается после контакта с водной средой 0,1 н. HCl в течение 2 ч и при последующем перемещении в водную среду с уровнем pH около 6,8 в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере десять, пятнадцать или двадцать минут. В предпочтительных вариантах реализации меньше чем 15% бигуанидного соединения высвобождается после 2 ч при кислом значении pH и лаг-фазе, составляющей по меньшей мере десять или пятнадцать минут при pH 6,8, и по меньшей мере 60% бигуанидного соединения высвобождается после лаг-фазы и в течение 60 мин при pH 6,8, и по меньшей мере 90% бигуанидного соединения высвобождается в течение 90-120 мин при pH 6,8.

В вариантах реализации трехэтапного растворения представлены фармацевтические композиции, включающие лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, которая содержит бигуанидное соединение, при этом лекарственная форма адаптирована к высвобождению меньше чем 5, 2 или 1% бигуанидного соединения в водной среде 0,1 н. HCl в течение 2 ч и меньше чем 5, 2 или 1% при перемещении в водную среду с уровнем pH 5,5 в течение по меньшей мере 1 ч. В этих вариантах реализации меньше чем 25, 20, 15, 10 или 5% бигуанидного соединения высвобождается после нахождения в течение 2 ч в водной среде 0,1 н. HCl, 30 мин в водной среде при pH 5,5 и в течение лаг-фазы, составляющей по меньшей мере 10 или 15 мин при pH 6,8. В предпочтительных вариантах реализации меньше чем 15, 10 или 5% бигуанидного соединения высвобождается после 2 ч нахождения при кислом значении pH, 30 мин при pH 5,5 и лаг-фазы, составляющей по меньшей мере 10 или 15 мин при pH 6,8, и по меньшей мере 60% бигуанидного соединения высвобождается после лаг-фазы и в течение 60 мин при pH 6,8, и по меньшей мере 90% бигуанидного соединения высвобождается в течение 90-120 мин при pH 6,8.

В альтернативных вариантах реализации составы и композиции по изобретению дополнительно содержат одно или более разрыхлителей, чтобы ускорить растворение ядра при повреждении энтеросолюбильного покрытия. В предпочтительных вариантах реализации разрыхлитель таблеток содержит крошкармеллозу натрия, натрия крахмалгликолят или их комбинации.

В альтернативных вариантах реализации составы и композиции по изобретению дополнительно содержат предохранительное покрытие между бигуанидным соединением и энтеросолюбильным покрытием, обеспечивая общую толщину покрытия до по меньшей мере от около 4 до 8% (мас./мас.) увеличения массы, более предпочтительно по меньшей мере от около 4,5 до 6,0% (мас./мас.) увеличения массы. В некоторых вариантах реализации комбинация наружного энтеросолюбильного покрытия и внутреннего предохранительного покрытия составляет по меньшей мере от около 6,9 до 13,3 мг/см², более предпочтительно по меньшей мере от около 7,8 до по меньшей мере около 11,4 мг/см².

В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильное покрытие содержит первый полимер, который высвобождает бигуанидное соединение в течение по меньшей мере около 5 или 10 мин после контакта с pH 6,0, 6,5, 6,8 или 7,0, более предпочтительно в течение по меньшей мере около 15 или 20 мин, даже более предпочтительно в течение по меньшей мере около 25, 30, 45 или 60 мин после контакта с pH

6,0, 6,5, 6,8 или 7,0. В предпочтительных вариантах реализации полимер нерастворим в кислой среде, но растворяется путем образования соли или подобным образом при pH выше 7,0. В иллюстративном предпочтительном варианте реализации полимер представляет собой Eudragit FS или Eudragit S.

В дополнительных вариантах реализации энтеросолюбильное покрытие дополнительно содержит второй полимер, который растворяется при более низком уровне pH, чем первый полимер. В предпочтительных вариантах реализации второй полимер нерастворим при pH 5,5 и ниже, но растворяется путем образования соли или подобным образом при pH выше 5,5. В иллюстративном предпочтительном варианте реализации второй полимер представляет собой Eudragit L. В некоторых вариантах реализации Eudragit L замещают на целлюлозы ацетат-сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (гипромеллозы ацетат-сукцинат), поливинилацетат-фталат (ПВАФ) и альгинат натрия, стеариновую кислоту и/или их комбинации.

В предпочтительных вариантах реализации энтеросолюбильное покрытие содержит около 90% Eudragit FS и около 10% Eudragit L, около 80% Eudragit FS и около 20% Eudragit L, около 70% Eudragit FS и около 30% Eudragit L, около 60% Eudragit FS и около 40% Eudragit L, около 50% Eudragit FS и около 50% Eudragit L, около 40% Eudragit FS и около 60% Eudragit L, около 30% Eudragit FS и около 70% Eudragit L, около 20% Eudragit FS и около 80% Eudragit L или около 10% Eudragit FS и около 90% Eudragit L. В предпочтительных вариантах реализации Eudragit FS и упомянутый Eudragit L присутствуют в соотношении от около 7:5 до около 5:7 и более предпочтительно в соотношении от около 6:4 до около 4:6. В иллюстративном предпочтительном варианте реализации энтеросолюбильное покрытие содержит около 60% Eudragit FS и около 40% Eudragit L.

В некоторых вариантах реализации между бигуанидным соединением и энтеросолюбильным покрытием может быть добавлено предохранительное покрытие. Материал предохранительного покрытия может быть выбран таким образом, чтобы не оказывать никакого влияния на высвобождение лекарственного средства. Подходящие материалы включают, например, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В других вариантах реализации материал предохранительного покрытия может быть выбран таким образом, чтобы продлевать лаг-фазу, замедляя высвобождение лекарственного средства после повреждения энтеросолюбильного покрытия. Подходящие материалы включают, например, Eudragit E, который растворяется в кислоте, но набухает при более высоком уровне pH, и может быть использован для продления лаг-фазы после повреждения энтеросолюбильного покрытия.

В некоторых вариантах реализации предохранительное покрытие представляет собой смесь гипромеллозы, диоксида титана, полиэтиленгликоля 400 (макрогол) и полисорбата 80, где гипромеллоза является полимерным покрытием, диоксид титана является красителем, полиэтиленгликоль 400 служит как средство для предотвращения слеживания, и полисорбат 80 присутствует в качестве диспергирующего средства (в водной суспензии) и пластификатора. В других вариантах реализации предохранительное покрытие представляет собой смесь гипромеллозы, триацетина и талька, где гипромеллоза является полимерным покрытием, триацетин присутствует в качестве пластификатора, а тальк присутствует в качестве средства против слипания. В некоторых вариантах реализации предохранительное покрытие представляет собой Opadry® White YS-1-7003 (Colorcon). В других вариантах реализации предохранительное покрытие представляет собой Opadry® 03K19229 Clear.

Микрокапсульные гастроретентивные системы, описанные в патентах США под номерами 6022562, 5846566 и 5603957, могут быть использованы способами доставки с отсроченным высвобождением, описанных в настоящем документе. Микрочастицы активного средства или лекарственного средства покрывают путем распыления материала, состоящего из смеси пленкообразующего полимерного производного, гидрофобного пластификатора, функционального средства и азотсодержащего полимера. Полученные микрокапсулы имеют размер меньший или равный 1000 мкм (г), и в некоторых случаях такие микрокапсулы имеют размер от 100 до 500 мкм. Эти микрокапсулы остаются в тонком кишечнике по меньшей мере в течение 5 ч.

Пленкообразующие полимерные производные, используемые в таких микрокапсулах, включают, но не ограничиваясь этим, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы и нерастворимые в воде производные целлюлозы. Азотсодержащие полимеры включают, но не ограничиваясь этим, полиакриламид, поли-N-виниламид, поли-N-винилактам и поливинилпирролидон. Пластификатор, используемый в таких микрокапсулах, включает, но не ограничиваясь этим, сложные эфиры глицерина, фталаты, цитраты, себацинаты, сложные эфиры цетилового спирта, касторовое масло и кутин. Поверхностно-активное и/или смазывающее средство, используемое в таких микрокапсулах, включает, но не ограничиваясь этим, анионные поверхностно-активные вещества, такие как, например, соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов и жирных кислот, стеариновую кислоту и/или олеиновую кислоту, неионные поверхностно-активные вещества, такие как, например, полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбита и/или полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбита, и/или полиоксиэтиленированные производные касторового масла; и/или смазывающие вещества, такие как стеараты, такие как, например, стеарат кальция, магния, алюминия, цинка, стеарилфумарат, стеарилфумарат натрия и глицерилбегенат.

Один из неограничивающих примеров состава для доставки в нижний ЖКТ включает таблетку для

доставки в нижний ЖКТ. Внутренняя композиция таблетки содержит от около 0,01% по массе до около 10,0% по массе подходящего активного ингредиента; от около 50% по массе до около 98% по массе гидроколлоидной камеди, полученной из высших растений; и от около 2% по массе до около 50% по массе фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, такого как связующее вещество. Могут присутствовать другие необязательные материалы, которые способствуют получению заданных характеристик фармацевтической композиции. Они включают материалы, которые могут усиливать абсорбцию активного ингредиента в нижнем ЖКТ, могут защищать активный ингредиент от разрушения, могут препятствовать растворению и т.п. Вокруг внутренней композиции таблетки необязательно есть покрытие, которое предпочтительно изготовлено из энтеросолубильного полимерного материала.

В одном варианте реализации композиция содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из натрия крахмалгликолята, повидона, кукурузного крахмала, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, гипромеллозы, полиэтиленгликоля и их комбинаций. В одном варианте реализации композиция в качестве вспомогательного вещества содержит натрия крахмалгликолят, повидон, кукурузный крахмал, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния. В другом варианте реализации композиция в качестве вспомогательного вещества содержит повидон, стеарат магния, гипромеллозу и полиэтиленгликоль.

Такой состав предназначен для получения преимущества (1) защитных характеристик гидроколлоида, который может быть получен из высших растений, в верхнем ЖКТ и (2) характеристик дезинтеграции указанного гидроколлоида в нижнем ЖКТ. Так, внутренняя композиция таблетки может иметь одну из нескольких конструкций: (а) она может быть матрицей терапевтически эффективного количества активного ингредиента, равномерно диспергированного в сочетании с высоким процентным содержанием гидроколлоида и, как правило, меньшим количеством других вспомогательных веществ; (б) она может иметь ядро, в котором сконцентрирован активный ингредиент, окруженное слоем материала, не содержащего активного ингредиента, и который имеет высокое процентное содержание гидроколлоида и, как правило, меньшее количество других вспомогательных веществ; (с) она может иметь такой градиент концентрации активного ингредиента, что большее количество содержится в ядре таблетки, меньшие количества содержатся в многочисленных слоях, окружающих ядро, и в наружном слое содержится очень небольшое количество активного ингредиента или не содержится совсем. Независимо от конструкции таблетки (а), (б) или (с), представленных выше, специфичность для региональной доставки в нижний ЖКТ усиливается за счет энтеросолубильного покрытия таблетки соответствующим энтеросолубильным покрывающим материалом.

В данной области техники известны подходящие гидроколлоиды. См., например, публикацию "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages" авторов Smith and Montgomery из A.C.S. Monograph series, №141, 1959, Reinhold Publishing Co. и восемнадцатое издание The Merck Index. В общем, количество используемого гидроколлоида представляет собой количество, которое обеспечивает прохождение композиции через верхний ЖКТ тракт без существенной дезинтеграции и без высвобождения значительных количеств активного ингредиента в верхнем ЖКТ тракте, то есть обеспечивает профиль отсроченного высвобождения. Как правило, такое количество гидроколлоида составляет более чем около 50%, но менее чем около 98%. В зависимости от индивидуальной изменчивости, от того, принимал ли пациент пищу или голодал, а также от других факторов таблетка проходит через желудок и верхний отдел кишечного тракта за время от около 3 до 6 ч. За это время из таблетки по настоящему изобретению высвобождается небольшое количество активного ингредиента (менее 20%, предпочтительно менее 10%). Как только таблетка достигает нижнего отдела ЖКТ, под действием ферментативного расщепления галактоманнановой камеди запускается высвобождение активного ингредиента.

Системы с таймированным высвобождением

В одном из вариантов реализации механизм отсроченного высвобождения представляет собой "таймированную" систему или систему с временным высвобождением ("ВВ"), которая высвобождает активное средство, например бигуанидное соединение в определенные временные точки после введения. Системы с таймированным высвобождением хорошо известны в данной области техники, а подходящие системы с таймированным высвобождением могут содержать любые известные вспомогательные вещества и/или покрытия. Например, вспомогательные вещества в матрице, слое или покрытии могут вызывать отсрочку высвобождения активного средства за счет замедления диффузии активного средства в окружающую среду. Подходящие вспомогательные вещества для таймированного высвобождения включают, но не ограничиваясь этим, аравийскую камедь (гуммиарабик), агар, силикат алюминия-магния, альгинаты (альгинат натрия), стеарат натрия, бурые водоросли, бентонит, карбомер, каррагинан, карбопол, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, смолу рожкового дерева, карраген, декстрозу, фурцелларан, желатин, смолу гхатти, гуаровую камедь, галактоманнан, гекторит, лактозу, сахарозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, мед, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, смолу стеркулии, ксантановую камедь, глицерилбегенат (например, Compritol 888 ato), глицерилдистеарат (например, Precirol ato 5), полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 200-4500), полиэтиленоксид, адипиновую кислоту, трагакантовую камедь, этилцеллюлозу (например, этилцеллюлозу 100), этилгидроксипропилцеллюлозу, этилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гид-

роксиэтилметилцеллюлозу (например, K100LV, K4M, K15M), гидроксипропилцеллюлозу, поли(гидроксиэтилметакрилат), ацетат целлюлозы (например, ацетат целлюлозы CA-398-10 NF), ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-пропионат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, бутират целлюлозы, нитрат целлюлозы, оксиполижелатин, пектин, полигелин, повидон, карбонат пропилен, полиангидриды, сополимер метил-винилового эфира/малеинового ангидрида (ПВМ/МА), поли(метоксиэтилметакрилат), поли(метоксиэтоксипропилметакрилат), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, натрия карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), диоксид кремния, виниловые полимеры, например, поливинилпирролидоны (ПВП: повидон), поливинилацетаты или поливинилацетат-фталаты и смеси, Kollidon SR, акриловые производные (например, полиакрилаты, например, поперечно-сшитые полиакрилаты, сополимеры метакриловой кислоты), Splenda® (декстроза, мальтодекстрин и сахароза) или их комбинации. Вспомогательное вещество для таймированного высвобождения может быть в матрице с активным средством, в другом компартменте или слое состава, в виде части покрытия или в любой их комбинации. Для достижения заданного времени высвобождения могут быть использованы различные количества одного или более вспомогательных веществ для таймированного высвобождения.

Один неограничивающий пример включает композиции системы TIMERx®. Эта система для контролируемого высвобождения композиции предоставлена для измененного высвобождения во времени (SyncroDose™), а также для двухфазного высвобождения (GemineX®). (См., например, публикацию Staniforth & Baichwal, TIMERx®: novel polysaccharide composites for controlled/programmed release of active ingredients in the gastrointestinal tract, Expert Opin. Drug Deliv., 2(3): 587-89 (2005)). Используя такие составы, как те, что описаны в настоящем изобретении, могут быть созданы композиции, направленные на верхний отдел желудочно-кишечного тракта, нижний отдел желудочно-кишечного тракта или оба отдела, в дополнение к контролируемому временному высвобождению таких соединений в любом из этих местоположений.

В некоторых вариантах реализации системы с таймированным высвобождением введены в состав для высвобождения соединения с началом действия через около 5 мин, около 10 мин, около 20 мин, около 30 мин, около 40 мин, около 50 мин, около 60 мин, около 70 мин, около 80 мин, около 90 мин, около 100 мин, около 110 мин, около 120 мин, около 130 мин, около 140 мин, около 150 мин, около 160 мин, около 170 мин, около 180 мин, около 190 мин, около 200 мин, около 210 мин, около 220 мин, около 230 мин, около 240 мин, около 250 мин, около 260 мин, около 270 мин, около 280 мин, около 290 мин, около 300 мин, около 310 мин, около 320 мин, около 330 мин, около 340 мин, около 350 мин, около 360 мин, около 370 мин, около 380 мин, около 390 мин, около 400, около 400, около 410 или около 420 мин после введения. В вариантах реализации с многократным высвобождением системы с таймированным высвобождением вводят в состав для высвобождения более чем в одной временной точке. В некоторых вариантах реализации системы с таймированным высвобождением введены в состав для высвобождения с началом действия через около 10 мин, около 30 мин, около 120 мин, около 180 и около 240 мин после введения. В некоторых вариантах реализации системы с таймированным высвобождением введены в состав для высвобождения с началом действия в диапазоне времени от около 5 до около 45 мин, от около 105 до около 135 мин, от около 165 до около 195 мин, от около 225 до около 255 мин или в комбинации этих интервалов времени после введения пациенту.

Композиции с модифицированным высвобождением

В дополнительном варианте реализации в способах и композициях, направленных на доставку биоглинидного соединения, могут дополнительно использоваться композиции с контролируемым, устойчивым или пролонгированным высвобождением, в совокупности известные как композиции с "модифицированным высвобождением". Композиции могут быть введены с помощью систем с модифицированным высвобождением или с помощью устройств для доставки, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны в патентах США под номерами 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; и 5733566. Такие лекарственные формы могут быть использованы для обеспечения модифицированного высвобождения одного или более активных ингредиентов, с использованием в различных пропорциях, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинаций для обеспечения заданного профиля высвобождения. Подходящие составы с модифицированным высвобождением, известные специалистам в данной области техники, включая те, которые описаны в настоящем документе, могут быть легко выбраны для применения с активными ингредиентами настоящего изобретения. Так настоящее изобретение охватывает лекарственные формы для однократного применения, подходящие для перорального введения, такие как, но не ограничиваясь этим, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и таблетки в виде капсулы, которые дополнительно приспособлены к модифицированному высвобождению.

В некоторых вариантах реализации системы с модифицированным высвобождением введены в состав для высвобождения соединения с продолжительностью около 30 мин, около 40 мин, около 50 мин,

около 60 мин, около 70 мин, около 80 мин, около 90 мин, около 100 мин, около 110 мин, около 120 мин, около 130 мин, около 140 мин, около 150 мин, около 160 мин, около 170 мин, около 180 мин, около 190 мин, около 200 мин, около 210 мин, около 220 мин, около 230 мин, около 240 мин, около 250 мин, около 260 мин, около 270 мин, около 280 мин, около 290 мин, около 300 мин, около 310 мин, около 320 мин, около 330 мин, около 340 мин, около 350 мин, около 360 мин, около 370 мин, около 380 мин, около 390 мин, около 400, около 400, около 410 или около 420 мин после начала высвобождения. В вариантах реализации с многократным высвобождением системы с модифицированным высвобождением введены в состав для высвобождения в течение более одного периода времени в различных временных точках.

В одном из не ограничивающих примеров в качестве носителей для устойчивого высвобождения активных ингредиентов использовали хитозан и смеси хитозана с карбоксиметилцеллюлозой натрия (КМЦ-Na), как описано Inouye et al, *Drug Design and Delivery* 1: 297-305, 1987. Смеси этих соединений и средств комбинаций настоящего изобретения при прессовании под давлением 200 кг/см² образуют таблетки, из которых при введении пациенту медленно высвобождается активное средство. Профиль высвобождения может быть изменен за счет варьирования соотношений хитозана, КМЦ-Na и активного средства (средств). Таблетки также могут содержать другие добавки, включая лактозу, дигидрат СаНРО₄, сахарозу, кристаллическую целлюлозу или кроскармеллозу натрия.

В другом не ограничивающем примере Baichwal, в патенте США № 6245356, описывает пероральные твердые лекарственные формы с устойчивым высвобождением, которые содержат агломерированные частицы терапевтически активного лекарственного средства в аморфной форме, гелеобразующее вещество, средство для усиления прочности ионизируемого геля и инертный разбавитель. Гелеобразующее вещество может представлять собой смесь ксантановой камеди и смолы плодов рожкового дерева, способную образовывать поперечные связи с ксантановой камедью, когда на эти смолы действует окружающая жидкость. Предпочтительно средство для усиления ионизируемого геля действует для усиления прочности поперечных связей между ксантановой камедью и смолой плодов рожкового дерева и посредством этого увеличивает продолжительность высвобождения компонента лекарственного средства в составе. Помимо ксантановой камеди и смолы плодов рожкового дерева, приемлемые гелеобразующие вещества, которые также могут быть использованы, включают известные в данной области техники гелеобразующие вещества. Примеры включают встречающиеся в природе или модифицированные встречающиеся в природе смолы, такие как альгинаты, каррагинан, пектин, гуаровая камедь, модифицированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и другие целлюлозные материалы или полимеры, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия и гидроксипропилцеллюлоза, а также смеси вышеперечисленных.

В другом, не ограничивающем составе, пригодном для комбинаций настоящего изобретения, Baichwal и Staniforth в патенте США № 5135757 описывают сыпучую гранулированную композицию с медленным высвобождением для применения в качестве фармацевтического вспомогательного вещества, которое содержит от около 20 до около 70% или более по массе гидрофильного материала, который включает гетерополисахарид (такой как, например, ксантановая камедь или ее производное) и полисахаридный материал, способный поперечно связывать указанный гетерополисахарид (такой как, например, галактоманнаны и наиболее предпочтительно смола плодов рожкового дерева) в присутствии водных растворов, а также от около 30 до около 80% по массе инертного фармацевтического наполнителя (такого как, например, лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, ксилит, фруктоза или их смеси). После смешивания вспомогательного вещества с комбинацией трициклического соединения/кортикостероида или комбинированного средства по настоящему изобретению, смесь напрямую прессуют в твердые лекарственные формы, такие как таблетки. Сформированные таким образом таблетки медленно высвобождают лекарственное средство при проглатывании и воздействии на него желудочных жидкостей. Изменяя количество вспомогательного вещества относительно лекарственного средства, можно достичь профиля медленного высвобождения.

Составы с медленным высвобождением могут также содержать покрытие, которое не является легко растворимым в воде, но которое медленно подвергается воздействию и удаляется водой или через которое может медленно проникать вода. Так, например, комбинации настоящего изобретения могут быть покрыты распылением раствора связующего вещества в условиях непрерывного флюидизирования, как описано Kitamori et al., патент США № 4036948. Примеры водорастворимых связующих веществ включают прежелатинизированный крахмал (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, прежелатинизированный белый картофельный крахмал), прежелатинизированный модифицированный крахмал, водорастворимую целлюлозу (например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу), поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, декстрин, гуммиарабик и желатин, связующие вещества растворимые в органических растворителях, такие как производные целлюлозы (например, целлюлозы ацетат-фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, этилцеллюлоза).

В другом не ограничивающем примере, Villa et al. в патенте США № 6773720 описывает систему с модифицированным высвобождением, содержащую внутреннюю липофильную матрицу, в которую введен активный ингредиент в виде шариков, и внешнюю гидрофильную матрицу, в которой диспергирова-

на липофильная матрица. Активный ингредиент, такой как бигуанид или родственное гетероциклическое соединение, сначала вводят в виде шариков в низкоплавкое липофильное вспомогательное вещество или в смесь вспомогательных веществ при нагревании для размягчения и/или расплавления самого вспомогательного вещества, которое посредством этого заключает в себя активный ингредиент за счет простого диспергирования. После охлаждения до комнатной температуры образуется инертная матрица, размер которой может быть уменьшен с получением гранул матрицы, содержащих частицы активного ингредиента. Затем гранулы инертной матрицы смешивают вместе с одним или более гидрофильными, набухающими в воде вспомогательными веществами. В связи с этим при контакте композиции с биологическими жидкостями образуется высоковязкий набухший слой, который координирует молекулы растворителя и действует как барьер для проникновения самой водной жидкости внутрь новой структуры. Указанный барьер противодействует возникновению "взрывного эффекта", обусловленного растворением активного ингредиента, введенного в виде шариков внутрь инертной матрицы, которая в свою очередь находится внутри гидрофильной матрицы. Одна из коммерчески доступных систем этого типа представляет собой Cosmo Technologies Limited (Италия) под торговой маркой MMX® technology. Липофильная/гидрофильная матрицы могут дополнительно покрыты энтеросолюбильным покрытием для pH-специфической доставки.

В данной области техники известны композиции для доставки в верхний отдел кишечника, в нижний отдел кишечника или в оба отдела. Направление активных ингредиентов в различные области кишечника описаны, например, в публикации The Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, авторов James Swarbrick и James Boylan, Informa Health Care, 1999, на стр. 287-308. В настоящем изобретении могут быть использованы любые подходящие составы для желудочно-кишечной доставки для сайт-специфической доставки и/или специфической временной доставки (то есть отсроченного, контролируемого, пролонгированного или устойчивого высвобождения), и они предусмотрены настоящим документом.

Любая из систем доставки, описанных в настоящем документе, может быть использована в комбинации с другими системами для достижения многократного высвобождения и/или особых профилей высвобождения. В некоторых вариантах реализации бигуанидное соединение содержится в составе, который обеспечивает многократное высвобождение в отделах желудочно-кишечного тракта после введения. В некоторых вариантах реализации бигуанидное соединение содержится в составе многократного высвобождения, после введения которого высвобождение начинается через около 10 мин, около 30 мин, около 120 мин, около 180 мин, около 240 мин или в комбинациях этих значений. В некоторых вариантах реализации бигуанидное соединение содержится в составе многократного высвобождения, после введения которого высвобождение начинается в диапазоне от около 5 до около 45 мин, от около 105 до около 135 мин, от около 165 до около 195 мин, от около 225 до около 255 мин или в комбинациях этих значений.

В некоторых вариантах реализации бигуанидное соединение содержится в составе многократного высвобождения, который после введения обеспечивает высвобождение в тощей кишке, подвздошной кишке, нижнем кишечнике или в их комбинациях. В других вариантах реализации бигуанидное соединение содержится в составе многократного высвобождения, после введения которого высвобождение начинается при уровне pH около 6,0, при pH около 6,5, pH около 7,0 или в комбинациях этих значений. В других вариантах реализации бигуанидное соединение содержится в составе многократного высвобождения, после введения которого высвобождение происходит в диапазонах от pH около 6,0 до pH около 7,0, от pH около 7,0 до pH около 8,0 или в комбинациях этих значений.

Пероральные лекарственные формы

Пероральные лекарственные формы, которые подходят для использования в рассматриваемых композициях и способах, включают таблетки, твердые капсулы, плотно набитые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит, а также пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, сиропы или эликсиры. Подходящие пероральные лекарственные формы могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более средств, выбранных в качестве не ограничивающего примера из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов для получения фармацевтически простых и приятных на вкус лекарственных средств.

Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, пригодными для производства таблеток. Эти вспомогательные вещества могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующими и дезинтегрирующими средствами, такими как микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающими средствами, например крахмалом, желатином, поливинилпирролидоном или гуммиарабиком, и смазывающими средствами, например стеаратом магния, стеариновой кислотой или тальком. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в соответствующем автомате активного ингредиента в свободнотекучей форме, такой как порошок или гранулы,

необязательно смешанного со связующими веществами (например, повидон, желатин, гидроксипропил-метилцеллюлоза), инертными разбавителями, консервантами, дезинтегрантами (например, натрия крахмал-гликолят, поперечно-сшитый повидон, поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия) или смазочными веществами, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в соответствующем автомате смеси порошковых соединений, увлажненных инертным жидким разбавителем. Таблетки покрывают с помощью известных способов с целью отсрочки дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и тем самым минимизации системной биодоступности, как описано более полно в настоящем документе.

Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль, или с масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. В качестве альтернативы плотно набитые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазочными веществами, такими как тальк или стеарат магния и необязательно со стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже покрывают соответствующими покрытиями. Для этой цели могут использоваться концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и соответствующие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут добавляться к покрытиям таблеток или драже для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Следует понимать, что кроме ингредиентов, отдельно упомянутых выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие средства, общепринятые в данной области техники, имеющие отношение к рассматриваемому типу композиции, например те, которые пригодны для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

В различных вариантах реализации композиции, предоставленные в настоящем документе, находятся в жидкой форме. Жидкие формы включают, в качестве не ограничивающего примера, неразбавленные жидкости, растворы, суспензии, дисперсии, коллоиды, пены и т.п. В некоторых случаях жидкие формы содержат также питательный компонент или основу (например, полученную из молока, йогурта, шейки или сока). В некоторых аспектах соединения микронизированы или находятся в жидкой форме в виде наночастиц. В некоторых случаях соединения могут иметь покрытие для маскирования вкусовых свойств. В других случаях соединения имеют покрытие для модификации доставки в дистальный отдел тонкого кишечника и в ободочную кишку.

Водные растворы или суспензии содержат активный ингредиент(ы) в смеси со вспомогательными веществами, пригодными для производства водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие средства, например натрия карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик; диспергирующие или увлажняющие средства могут быть встречающимися в природе фосфатидами, например лецитином, или продуктами конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтилен стеарат, или продуктами конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтилен-оксицетанол, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как полиоксиэтиленсорбит моноолеат, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбит моноолеат. Водные растворы или суспензии могут также содержать один или более консервантов, например этил или н-пропил п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам. В некоторых случаях ароматизаторы представляют собой упомянутые соединения.

Масляные суспензии могут быть составлены посредством суспендирования активного ингредиента(ов) в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители, такие как те, что указаны выше, и ароматизаторы для обеспечения приятного вкуса композиции для перорального применения. Эти композиции могут быть законсервированы посредством добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для приготовления водных растворов или суспензий путем добавления воды, предоставляют активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства представлены в примерах, упомя-

нутых выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например подсластители, ароматизаторы и красители. Эти композиции могут быть законсервированы посредством добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Композиции также могут быть в форме эмульсии типа "масло в воде". Масляная фаза может быть растительным маслом, например оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например жидким парафином, или их смесью. Подходящие эмульгирующие средства могут быть природными фосфатидами, например лецитином соевых бобов, сложными эфирами или частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например сорбитмоноолеатом, и продуктами конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксизтиленсорбит моноолеатом. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например с глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы также могут содержать успокоительное средство, консервант, ароматизаторы и красители, а также антиоксидант.

Композиции могут быть также составлены в ректальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например суппозитории, содержащие обычную основу, такую как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды. Эти композиции могут быть получены при помощи смешивания ингибиторов с подходящим не раздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в прямой кишке, высвобождая лекарство. Такие материалы включают масло какао, желатин, обработанный глицерином, гидрогенированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей с различными молекулярными массами и сложных эфиров жирных кислот полиэтиленгликоля.

Таким образом, также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие бигуанидное соединение в составе с отсроченным высвобождением, подходящие для перорального введения, такие как таблетка, капсула, саше, пилюля, леденец, порошок или гранулы, раствор, жидкость или суспензия. Фармацевтическая композиция предпочтительно находится в стандартной лекарственной форме, подходящей для однократного введения точных доз, например 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800 или 1000 мг желательного бигуанидного соединения, в частности метформина, фенформина, буформина или имеглимина или его соли. Фармацевтические композиции могут содержать стандартные фармацевтические носители или вспомогательные вещества и бигуанидное соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Они могут дополнительно содержать другие медицинские или фармацевтические средства, носители, адъюванты и т.д.

Подходящие носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Эти композиции могут при необходимости содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, вспомогательные вещества и т.п. Так, для перорального введения таблетки, содержащие различные вспомогательные вещества, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными дезинтегрантами, такими как крахмал или другие целлюлозные материалы, альгиновой кислотой и некоторыми сложными силикатами, а также со связывающими веществами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Кроме того, для целей таблетирования часто используют смазывающие средства, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Могут быть добавлены также другие реагенты, такие как ингибитор, поверхностно-активное вещество или солубилизатор, пластификатор, стабилизатор, средство для увеличения вязкости или пленкообразующее средство. Твердые композиции такого же типа также могут быть использованы в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах. Материалы включают лактозу или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. Если водные суспензии и/или эликсиры разработаны для перорального применения, то активное соединение в них может быть смешано с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями и при необходимости с эмульгирующими средствами или суспендирующими средствами, вместе с такими разбавителями как вода, этиловый спирт, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Вспомогательные вещества

Любые композиции или составы, описанные в настоящем документе, содержат любые общепринятые в области фармацевтики вспомогательные вещества, которые выбраны на основании их совместимости с активным средством(ми) и свойствами профиля высвобождения заданной лекарственной формы. Вспомогательные вещества включают, но не ограничиваясь этим, связующие вещества, наполнители, средства для повышения текучести/глициды, дезинтегранты, смазывающие вещества, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и т.п. Краткое описание вспомогательных веществ, описанных в настоящем документе, представлено, например, в публикациях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, девятнадцатое изд. (Истон, штат Пенсильвания: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, (Истон, штат Пенсильвания: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., ред., Pharmaceutical Dosage Forms (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк: Marcel Dekker 1980); и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, седьмое изд. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Связующие вещества сообщают когезионные свойства и включают, например, альгиновую кислоту и ее соли; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel®), этилцеллюлоза (например, Ethocel®) и микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®); микрокристаллическую декстрозу; амилозу; силикат магния-алюминия; полисахаридные кислоты; бентониты; желатин; сополимер поливинилпирролидона/винилацетата; кросповидон; повидон; крахмал; прежелатинизированный крахмал; трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dīpas®), глюкоза, декстроза, меласса, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab®) и лактоза; природную или синтетическую смолу, такую как гуммиарабик, трагакант, смола гхатти, слизь клейковины лузги, поливинилпирролидон (например, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), лиственичный арабиногалактан, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т.п.

Дезинтегранты облегчают разрушение или распад пероральных твердых лекарственных форм после их введения. Примеры дезинтегрантов включают крахмал, например природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или натрия крахмалгликолят, такой как Promogel® или Explotab®; целлюлозу, такую как продукт переработки древесины, микрокристаллическая целлюлоза, например Avicel 10, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлоза, кроскармеллоза или поперечно-сшитая целлюлоза, такая как поперечно-сшитая натрия карбоксиметилцеллюлоза (Ac-Di-Solt), поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечно-сшитая кроскармеллоза; поперечно-сшитый крахмал, такой как натрия крахмалгликолят; поперечно-сшитый полимер, такой как кросповидон; поперечно-сшитый поливинилпирролидон; альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия; глину, такую как Veegum® HV (силикат магния-алюминия); камедь, такую как агар, гуаровая камедь, смола плодов рожкового дерева, карайя, пектин или трагакант; натрия крахмалгликолят; бентонит; природная губка; смолу, такую как катионообменная смола; цитрусовую пульпу; натрия лаурилсульфат; натрия лаурилсульфат в сочетании с крахмалом; и т.п.

Смазывающие вещества представляют собой соединения, которые препятствуют, снижают или подавляют адгезию или трение материалов. Иллюстративные смазывающие вещества включают, например, стеариновую кислоту; гидроксид кальция; тальк; натрия стеарил-фумарат; углеводород, такой как минеральное масло, гидрогенированное касторовое масло или гидрогенированное растительное масло, такой как гидрогенированное соевое масло (Stereotex®); высшие жирные кислоты и их соли с щелочными металлами и щелочноземельными металлами, такими как алюминий, кальций, магний, цинк; стеариновую кислоту, стеараты натрия, стеараты магния, глицерин, тальк, воски, борную кислоту Stearowet®, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, полимеры этиленоксида, олеат натрия, глицерилбегенат (например, Compritol 888 Ato), глицерилдистеарат (Precirol Ato 5), полиэтиленгликоль, магния или натрия лаурилсульфат, коллоидный диоксид кремния, такой как Syloid™, Carb-O-Si10, DL-лейцин, крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и т.п.

Добавки для повышения текучести или глйданты улучшают характеристики текучести порошкообразных смесей. Такие соединения включают, например, коллоидный диоксид кремния, такой как Cab-o-sil®, трехосновной фосфат кальция, тальк, кукурузный крахмал, DL-лейцин, натрия лаурилсульфат, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, каолин и микронизированный аморфный диоксид кремния (Syloid®) и т.п.

Пластификаторы способствуют нанесению покрытий на пероральные твердые лекарственные формы. Иллюстративные пластификаторы включают, но не ограничиваясь этим, триэтилцитрат, триацетин (глицерилтриацетат), ацетил триэтилцитрат, полиэтиленгликоли (ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, диэтилсебагинат, ацетилтриэтилцитрат, олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат, трибутилцитрат, ацетилованные моноглицериды, глицерин, сложные эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат и т.п.

Вышеупомянутые вспомогательные вещества представлены лишь в качестве примеров и не подразумевают охват всех возможных вариантов выбора. Другие классы пригодных вспомогательных веществ включают красители, гранулирующие средства, консерванты, противопенные средства, солубилизаторы и т.п. Кроме того, многие вспомогательные вещества могут иметь более одной роли или функции или могут быть классифицированы на более чем одну группу; эта классификация является лишь описательной и не предназначена для ограничения какого-либо применения конкретного вспомогательного вещества.

Виды комбинированной терапии

Композиции вариантов реализации, описанных в настоящем документе, могут быть введены совместно с известными видами терапии для лечения любых состояний, описанных в настоящем документе. Совместное введение также может обеспечивать аддитивный или синергетический эффект, приводя к снижению необходимых доз известного вида терапии, описанных в настоящем документе композиций или того и другого. Дополнительные преимущества совместного введения включают уменьшение ток-

сичности, связанной с каким-либо известным видом терапии.

Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композицию, в которой присутствуют оба средства. Так в некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известный вид терапии вводят в составе единого лечения. В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известный вид терапии смешивают в итоговой композиции. В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известный вид терапии вводят в отдельных композициях или введениях.

Введение композиций, описанных в настоящем документе, и известных видов лечения, описанных в настоящем документе, может быть осуществлено любым подходящим способом. Введение композиции, описанной в настоящем документе, и второго соединения (например, лекарственного средства против диабета или лекарственного средства против ожирения) может быть осуществлено с помощью любого подходящего способа. Если композиции, описанные в настоящем документе, и второе соединение вводят в виде отдельных композиций, то они могут быть введены одним и тем же путем введения или различными путями введения. Если композиции, описанные в настоящем документе, и второе соединение вводят в виде одной композиции, то они могут быть введены любым подходящим путем введения, таким как, например, пероральное введение. В некоторых вариантах реализации композиции метформина или его аналога (включая его соли, сольваты, полиморфы, гидраты, N-оксиды или пролекарства) и второе соединение могут быть введены в одну и ту же область или в разные области желудочно-кишечного тракта. Например, метформин или его аналог (включая его соли, сольваты, полиморфы, гидраты, N-оксиды или пролекарства) может быть введен в комбинации с лекарственным средством против диабета для доставки в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку или ободочную кишку.

Виды терапии, лекарственные средства и соединения, пригодные для лечения гипергликемии и/или заболеваний или состояний с ней связанных, могут быть введены с композициями, описанными в настоящем документе. Лекарственные средства и соединения для лечения диабета включают, но не ограничиваясь этим, те, которые снижают концентрации триглицеридов, снижают концентрации глюкозы и/или модулируют инсулин (например, стимулируют выработку инсулина, имитируют инсулин, усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют секрецию или действие глюкагона, улучшают действие инсулина или сенситизаторов инсулина, или представляют собой экзогенные формы инсулина).

Лекарственные средства, которые снижают уровень триглицеридов, включают, но не ограничиваясь этим, аскорбиновую кислоту, аспарагиназу, клофибрат, колестипол, фенофибрат мевастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин или омега-3 жирную кислоту. Лекарственные средства, которые снижают содержание холестерина ЛПНП, включают, но не ограничиваясь этим, клофибрат, гемфиброзил и фенофибрат, никотиновую кислоту, мевинолин, мевастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, холестерин, колестипол или пробукол.

В другом аспекте композиции вариантов реализации, описанных в настоящем документе, могут быть введены в комбинации с соединениями, понижающими уровни глюкозы.

В качестве вспомогательной терапии для лечения гипергликемии и сахарного диабета (2 типа), а также родственных заболеваний используются такие классы лекарственных средств как тиазолидиндионы (также называемый глитазоны), сульфонилмочевины, меглитиниды, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы DPP-IV и инкретин-миметики.

Лекарственные средства, которые снижают уровень глюкозы, включают, но не ограничиваясь этим, глипизиды, глибуриды, эксенатид (Byetta®), инкретины, ситаглиптин (Januvia®), пиоглитизон, глимепирид, росиглитазон, метформин, видаглиптин, саксаглиптин (Onglyza™), сульфонилмочевины, меглитинид (например, Prandin®) ингибитор глюкозидазы, бигуаниды (например, Glucophage®), репаглинид, акарбозу, троглитазон, натеглинид, природный, синтетический или рекомбинантный инсулин и его производные, а также амилин и производные амилина.

При последовательном введении комбинация может быть введена за два или более введений. В альтернативном варианте реализации можно вводить одно или более бигуанидных соединений и один или более дополнительных активных ингредиентов различными путями. Специалистам в данной области техники будет также понятно, что различные активные ингредиенты могут быть введены в комбинации с одним или более бигуанидными соединениями, которые могут действовать для увеличения или синергетического усиления контролирования, предупреждения, улучшения, ослабления или лечения ожирения, или расстройств, или состояний питания.

В соответствии со способами, представленными в настоящем документе, при совместном введении по меньшей мере с одним другим лекарственным средством, уменьшающим ожирение (или лекарством против ожирения) или снижающим массу тела, соединения по настоящему раскрытию могут быть (1) составлены в одну композицию и введены или доставлены одновременно в составе комбинированного препарата; (2) доставлены поочередно или параллельно в виде отдельных составов; или (3) посредством

любой другой схемы комплексной терапии, известной в данной области техники. При доставке в виде чередующейся терапии предоставленные способы могут включать введение или доставку активных ингредиентов последовательно, например в отдельном растворе, эмульсии, суспензии, таблетках, пилюлях или капсулах, или отдельными инъекциями в отдельных шприцах. В общем, во время чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, то есть серийно, тогда как при одновременной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Также могут быть использованы различные последовательности прерывающейся комбинированной терапии.

В некоторых вариантах реализации композиции, предоставленные в настоящем документе, могут быть использованы с другими коммерчески доступными диетическими добавками или с другими средствами для снижения массы тела и/или против ожирения, такими как, например, РYY и агонисты РYY, GLP-1 и агонисты GLP-1, ингибитор DPP-IV, CCK и агонисты CCK, эксендин и агонисты эксендина, GIP и агонисты GIP, амилин и агонисты амилина, модуляторы грелина (например, ингибиторы), а также лептин и агонисты лептина. В некоторых случаях композиции, содержащие бигуанидное соединение, предоставленные в настоящем документе, используют в комбинации с амилином, агонистами или миметиками амилина. Иллюстративные агонисты или миметики амилина включают прамлинтид и родственные соединения. В некоторых случаях соединения и композиции, предоставленные в настоящем документе, используют в комбинации с лептином, агонистами или миметиками лептина. Дополнительные агонисты или миметики лептина могут быть определены с помощью способов, описанных в патенте США № 7247427, который включен в настоящий документ посредством ссылки. В дополнительных случаях соединения и композиции, предоставленные в настоящем документе, увеличивают чувствительность к лептину и повышают эффективность лептина, агонистов или миметиков лептина.

Дополнительные средства против ожирения, пригодные для использования в рассматриваемых способах, включают те, которые в настоящее время находятся в разработке. Другие средства против ожирения включают самостоятельно или в комбинации фентермин, фенфлурамин, сибутрамин, римонабант, топирамат, зонизамида бупропион, налтрексон, лорказерин или родственные симпатомиметики и орлистат, или другие ингибиторы кишечной липазы. Виды терапии, лекарственные средства и соединения, пригодные для лечения снижения массы тела, компульсивного переедания, пищевых зависимостей и тяги к еде, могут быть введены с композициями, описанными в настоящем документе. Например, пациенту можно дополнительно вводить по меньшей мере одно другое лекарственное средство, которое, как известно, подавляет голод или контролирует аппетит. Такие виды терапии, лекарственные средства и соединения включают, но не ограничиваясь этим, фентерамины, такие как Meridia® и Xenical®. Дополнительные виды терапии, лекарственные средства и соединения известны в данной области техники и предусматриваются настоящим документом.

Следовательно, в одном аспекте соединение может быть использовано как часть комбинированной терапии для контроля, предупреждения или лечения ожирения или нарушений или состояний питания. Соединения, используемые как часть комбинированной терапии для лечения ожирения или снижения массы тела, включают, но, не ограничиваясь этим, средства, влияющие на центральную нервную систему, которые действуют на нейротрансмиттеры или нейронные ионные каналы, включая антидепрессанты (бупропион), ингибиторы повторного захвата норадреналина (GW320659), селективные агонисты рецептора 5HT_{2c}, противосудорожные средства (топирамат, зонисамид), некоторые антагонисты дофамина и антагонисты рецептора каннабиноида-1 (антагонисты рецептора CB-1) (римонабант); средства пути лептина/инсулина/центральной нервной системы, включая аналоги лептина, промоторы транспорта лептина и/или промоторы рецептора лептина, цилиарный нейротрофический фактор (аксокин), антагонисты нейропептида Y и агутин-связанного пептида, промоторы транскрипции, регулируемые проопиомеланокортином и кокаином, и амфетамином, аналоги альфа-меланоцит-стимулирующего гормона, агонисты рецептора меланокортина-4, а также средства, которые действуют на метаболизм/активность инсулина, которые включают ингибиторы протеин-тирозин-фосфатазы-1 B, рецепторные антагонисты гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, бромкриптин короткого действия (эргосет), агонисты соматостатина (октреотид) и адипонектин/Aspr30 (фамоксин или инициатор метаболического окисления жирных кислот); средства нейронного пути желудочно-кишечного тракта, включая средства, которые увеличивают активность холецистокинина (CCK), активность РYY, активность NPY и активность PP, увеличивают активность глюкагон-подобного пептида-1 (эксендин 4, лираглутид, ингибиторы дипептидилпептидазы IV), а также те, которые снижают активность грелина, а также аналоги амилина (прамлинтид); средства, которые могут увеличивать скорость метаболизма в состоянии покоя (селективные стимуляторы/агонисты 3-3, несвязанные гомологи белков и агонисты рецептора щитовидной железы); другие более универсальные средства, включая антагонисты меланиноконцентрирующего гормона, аналоги фитостанола, функциональные масла, P57, ингибиторы амилазы, фрагменты гормона роста, синтетические аналоги дегидроэпиандростерона сульфата, антагонисты активности адипоцит-11B-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1, агонисты кортикотропин-высвобождающего гормона, ингибиторы синтеза жирных кислот (церуленин и C75), ингибиторы карбоксипептидазы, инданон/инданолы, аминостеролы (тродусквемин/тродуламин) и другие ингибиторы желудочно-кишечной липазы (ATL962);

амфетамины, такие как декстроамфетамин; другие симпатомиметические адренергические средства, включая фентермин, бензфетамин, фендиметразин, мазиндол и диэтилпропион.

Другие соединения включают экопипам; оксинтомодулин (ОМ); ингибиторы глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP); гастрин-высвобождающий пептид; нейромедин В; энтеростатин, амфебутамон, SR-58611; CP-045598; AOD-0604; QC-BT16; rGLP-1; 1426 (HMR-1426); N-5984; ISIS-113715; солабегрон; SR-147778; Org-34517; меланотан-II; цетилистат; c-2735; c-5093; c-2624; APD-356; радафаксин; флуастерон; GP-389255; 856464; S-2367; AVE-1625; T-71; олеоил-эстрон; пептид YY [3-36] интраназальный; агонисты рецептора андрогена; PYY 3-36; DOV-102677; тагатофу; SLV-319; 1954 (Aventis Pharma AG); оксинтомодулин, Thiakis; бромкриптин, PLIVA; средства для терапии диабета/гиперлипидемии, Yissum; CKD-502; агонисты бета-рецептора щитовидной железы; агонисты бета-3 адrenoцептора; агонисты CDK-A; антагонист галанина; агонисты допамина D1/D2; модуляторы меланокортина; веронгамин; антагонисты нейропептида Y; антагонисты рецептора меланинконцентрирующего гормона; двойные альфа/гамма агонисты PPAR; CGEN-P-4; ингибиторы киназы; антагонисты человеческого рецептора MCH; антагонисты GHS-R; агонисты рецептора грелина; ингибиторы DG70; котинин; ингибиторы CRF-BP; агонисты урокортина; UCL-2000; импентамин; бета-3 адренергический рецептор; агонисты пентапептида MC4; тродусквемин; GT-2016; C-75; CPOP; антагонисты рецептора MCH-1; RED-103004; аминостеролы; антагонисты орексина-1; антагонисты рецептора нейропептида Y5; DRF-4158; PT-15; ингибиторы ФТФазы; A37215; SA-0204; гликолипидные метаболиты; агонист MC-4; продулестан; ингибиторы PTP1B; GT-2394; антагонисты нейропептида Y5; модуляторы рецептора меланокортина; MLN-4760; двойные агонисты гамма/дельта PPAR; NPY5RA-972; агонист рецептора 5-HT2C; антагонисты рецептора нейропептида Y5 (аналоги фенилмочевины); антагонисты AGRP/MC4; антагонисты нейропептида Y5 (бензимидазол); антагонисты глюкокортикоида; антагонисты MCHR1; ингибиторы ацетил-СоА-карбоксилазы; R-1496; модуляторы HOB1; NOX-B11; пептид YY 3-36 (элиген); модуляторы 5-HT 1; ингибиторы липазы поджелудочной железы; GRC-1087; антагонисты CB-1; антагонисты MCH-1; LY-448100; агонисты бомбезина BRS3; антагонисты грелина; антагонисты MC4; модуляторы стеароил-СоА-десатуразы; антагонисты гистамина H3; пан-агонисты PPAR; EP-01492; гормоночувствительные ингибиторы липазы; ингибиторы белка 4, связывающего жирные кислоты; производные тиолактона; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы 1B; антагонисты MCH-1; P-64; гамма-лиганды PPAR; антагонисты меланинконцентрирующего гормона; тиазольные гастропрокинетики; PA-452; T-226296; A-331440; вакцины иммунопрепаратов; лекарственные средства против диабета/ожирения (Bioagency, Biofrontera Discovery GmbH); P-7 (Genfit); DT-011 M; ингибитор PTP1B; анти-диабетические пептидные конъюгаты; агонисты KATP; средства против ожирения (Lexicon); агонисты 5-HT2; антагонисты рецептора MCH-1; GMAD-1/GMAD-2; STG-a-MD; антагонист нейропептида Y; ингибиторы ангиогенеза; агонисты рецептора, связанного с G-белком; никотиновые препараты (ChemGenex); средства против ожирения (Abbott); модуляторы нейропептида Y; меланинконцентрирующий гормон; GW-594884A; агонист MC-4R; антагонисты гистамина H3; модуляторы орфана GPCR; MITO-3108; NLC-002; HE-2300; IGF/IBP-2-13; агонисты 5-HT2C; ML-22952; антагонисты рецептора нейропептида Y; AZ-40140; средства против ожирения (Nishin Flour); GNTI; модуляторы рецептора меланокортина; ингибиторы альфа-амилазы; антагонист нейропептида Y1; агонисты бета-3 адrenoцептора; продукты гена ob (Eli Lilly & Co.); SWR-0342-SA; агонист бета-3 адrenoцептора; SWR-0335; SP-18904; пероральные миметики инсулина; агонисты бета-3 адrenoцептора; антагонисты NPY-1; агонисты бета-3; средства против ожирения (7TM Pharma); ингибиторы 11бета-гидроксистероид-дегидрогеназы (HSD)1; QRX-431; E-6776; RI-450; антагонисты меланокортина-4; агонисты рецептора меланокортина 4; средства против ожирения (CuraGen); миметики лептина; A-74498; лептин второго поколения; NBI-103; CL-314698; CP-114271; агонисты бета-3 адrenoцептора; NMI-8739; UCL-1283; BMS-192548; CP-94253; PD-160170; никотиновые агонисты; LG-100754; SB-226552; LY-355124; CKD-711; L-751250; ингибиторы PPAR; G-белковые препараты; средства против ожирения (Amylin Pharmaceuticals Inc.); BW-1229; моноклональное антитело (ObeSys/CAT); L-742791; (S)-сIBUTРАМИН; MBU-23; YM-268; BTS-78050; гены бочкообразного белка; геномные препараты (пищевые расстройства; Allelix/Lilly); MS-706; GI-264879A; GW-409890; аналоги FR-79620; средства против ожирения (Hybrigenics SA); ICI-198157; ESP-A; агонисты 5-HT2C; PD-170292; AIT-202; LG-100641; GI-181771; средства против ожирения (Genzyme); модулятор лептина; миметики GHRH; средства против ожирения (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.); SB-251023; CP-331684; BIBO-3304; холестен-3-оны; LY-362884; BRL-48962; антагонисты NPY-1; A-71378; ЯТМ-дидесметилсIBUTРАМИН; амидные производные; средства против ожирения (Bristol-Myers Squibb Co.); средства против ожирения (Ligand Pharmaceuticals Inc.); LY-226936; антагонисты NPY; агонисты CCK-A; FPL-14294; PD-145942; ZA-7114; CL-316243; SR-58878; R-1065; BIBP-3226; HP-228; талибегрон; FR-165914; AZM-008; AZM-016; AZM-120; AZM-090; вомероферин; BMS-187257; D-3800; AZM-131; генные открытия (Axys/Glaxo); BRL-26830A; SX-013; модуляторы ERR; адипсин; AC-253; A-71623; A-68552; BMS-210285; TAK-677; MPV-1743; средства против ожирения (Modex); GI-248573; AZM-134; AZM-127; AZM-083; AZM-132; AZM-115; экопипам; SSR-125180; средства против ожирения (Melacure Therapeutics AB); BRL-35135; SR-146131; P-57; AZM-140; CGP-71583A; RF-1051; BMS-196085; манифаксин, бета-3 агонисты; DMNJ (Корейский исследовательский институт биологических наук и биотехнологии); BVT-5182; LY-255582; SNX-024; антагонисты га-

ланина; антагонисты нейрокинина-3; дексфенфлурамин; мазиндол; диэтилпропион; фендиметразин; бензфетамин; амфебутмон; сертралин; метформин; AOD-9604; ATL-062; BVT-933; GT389-255; SLV319; HE-2500; ПЭГ-аксокин; L-796568; и ABT-239.

В некоторых вариантах реализации соединения для применения в комбинации с композицией, содержащей бигуанидное соединение, представленной в настоящем документе, включают римонабант, сибутрамин, орлистат, РУУ или его аналог, антагонист СВ-1, лептин, фентермин и аналоги эксендина. Иллюстративные диапазоны доз включают фентерминовую смолу (30 мг утром), фенфлурамина гидрохлорид (20 мг три раза в сутки) и комбинацию фентерминовой смолы (15 мг утром) и лорказерина (30 мг перед вечерним приемом пищи) и сибутрамин (10-20 мг). Weintraub et al. (1984) Arch. Intern. Med. 144:1143-1148.

В дополнительных вариантах реализации соединения для применения в комбинации с композицией, представленной в настоящем документе, включают агонисты GPR119 (например, анандамид; AR-231, 453; MBX-2982; олеоилэтаноламид; PSN-365,963; PSN-632,408; пальмитоилэтаноламид), агонисты GPR120 (например, омега-3 жирные кислоты, включая, но не ограничиваясь этим, а-линоленовую кислоту, докозапентаеновую кислоту, докозагексеновую кислоту, эйкозатриеновую кислоту, эйкозатетраеновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, генойкозапентаеновую кислоту, гексадекатриеновую кислоту, стеарионовую кислоту, тетракозагексаеновую кислоту и тетракозапентаеновую кислоту), а также агонисты GPR 40, GPR41 и GPR 43 (например, свободные жирные кислоты, включая короткие, средние и длинные насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты).

В некоторых вариантах реализации композицию, предоставленную в настоящем документе, используют в качестве вспомогательной терапии к бариатрическому хирургическому вмешательству. Бариатрическая хирургия представляет собой процедуру, выполняемую для снижения массы тела, и относится к модификациям желудочно-кишечного тракта, и включает такие операции как бандажирование желудка, рукавную резекцию желудка, операцию желудочно-кишечного шунтирования (например, обходной желудочный анастомоз по Ру, билиарно-дуоденальное шунтирование, петлевое шунтирование желудка), внутрижелудочный баллон, вертикальная ленточная гастропластика, эндолуминальный рукав, билиопанкреатическое шунтирование и т.п. В некоторых случаях композицию, предоставленную в настоящем документе, используют в качестве вспомогательной к бандажированию желудка. В некоторых случаях композиция является вспомогательной при операциях желудочно-кишечного шунтирования. В еще других случаях композиция, предоставленная в настоящем документе, является вспомогательной при рукавной резекции желудка. В некоторых вариантах реализации композицию, предоставленную в настоящем документе в качестве вспомогательной терапии при бариатрической хирургии, вводят перед бариатрической операцией. В некоторых вариантах реализации композицию, предоставленную в настоящем документе в качестве вспомогательной терапии при бариатрической хирургии, вводят после бариатрической операцией. В некоторых случаях при использовании вспомогательной терапии доза и количество композиции, предоставленной в настоящем документе, могут быть подобраны в соответствии с потребностями указанной бариатрической операции. Например, количества композиции, предоставленной в настоящем документе, вводимой в качестве вспомогательной терапии при бариатрической операции, могут быть снижены наполовину от нормальных доз или по указанию медицинского специалиста.

Комбинированная терапия может быть использована, например, при модулировании метаболического синдрома (или лечении метаболического синдрома и связанных с ним симптомов, осложнений и расстройств), при этом композиции, представленные в настоящем документе, могут быть эффективно использованы в комбинации, например, с активными средствами, рассмотренными выше, для модуляции, предупреждения или лечения диабета, ожирения, гиперлипидемии, атеросклероза и/или соответствующих связанных с ними симптомов, осложнений и расстройств.

Способы оценки лечения

Оценка лечения диабета

Влияние лечения бигуанидным соединением настоящего изобретения на аспекты диабетического заболевания может быть оценено в соответствии со способами, известными в данной области техники, и общепринятыми на практике у врачей, которые лечат пациентов с диабетом.

Эффективность лечения диабета/метаболического синдрома и связанных с диабетом состояний с помощью композиций и способов, описанных в настоящем документе, может быть измерена с помощью анализов и методик, известных в данной области техники. Например, в данной области техники хорошо известна количественная оценка почечной функции и параметров почечной дисфункции. Примеры анализов для определения почечной функции/дисфункции включают уровень креатинина в сыворотке; показатель клиренса креатинина; показатель клиренса цистатина С, 24-часовой клиренс креатинина в моче, 24-часовая секреция белка в моче; скорость клубочковой фильтрации (GFR); отношение альбумина к креатинину в моче (ACR); показатель экскреции альбумина (AER); и биопсия почек.

Количественная оценка функции поджелудочной железы и параметров панкреатической дисфункции или недостаточности также хорошо известна в данной области техники. Примеры анализов для определения функции/дисфункции поджелудочной железы включают оценку функций поджелудочной же-

лезы с использованием биологических и/или физиологических параметров, таких как определение размера, роста и/или активности секреции островков Лангерганса, размера, роста и/или активности секреции бета-клеток, секреции и уровни циркулирующего в крови инсулина, содержания глюкозы в крови, визуализация поджелудочной железы и биопсия поджелудочной железы, исследования поглощения глюкозы при пероральной нагрузке с глюкозой, оценка профилей цитокинов, определение газов крови, степень перфузии крови в тканях и ангиогенез в тканях.

Дополнительные анализы для лечения диабета и связанных с диабетом состояний хорошо известны в данной области техники и предусмотрены в настоящем документе.

Оценка лечения снижения массы тела, ожирения и расстройств питания

При лечении ожирения желательнее, чтобы у пациента была уменьшена масса тела и/или содержание жира. Под снижением массы тела подразумевается, что пациент теряет часть его/ее общей массы тела в течение курса лечения (независимо от того, длится ли этот курс лечения в течение дней, недель, месяцев или лет). Альтернативно снижение массы тела может быть определено как уменьшение соотношения массы жира к мышечной массе (другими словами, пациент теряет жировую массу, но сохраняет или наращивает мышечную массу, не обязательно с соответствующим уменьшением общей массы тела). Эффективное количество лечения с помощью бигуанидного соединения, введенного в этом варианте реализации, представляет собой количество, эффективное для снижения массы тела пациента в течение курса лечения, или, альтернативно, количество, эффективное для снижения процентного содержания массы жира в организме пациента в течение курса лечения. В некоторых вариантах реализации масса тела пациента снижается в течение курса лечения по меньшей мере на около 1%, по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15% или по меньшей мере на около 20%. Альтернативно в течение курса лечения процентное содержание жировой массы в организме пациента уменьшается по меньшей мере на 1%, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20% или по меньшей мере на 25%.

Общая масса тела и содержание жира может быть измерено по окончании периода соблюдения диеты. У крыс часто используемый способ определения общего содержания жира в организме представляет собой хирургическое удаление и взвешивание забрюшинного жирового слоя, жирового тела, расположенного в забрюшинном пространстве, в области между задней брюшной стенкой и задней париетальной брюшиной. Массу этого слоя считают прямо связанной с процентным содержанием жира в организме животного. Поскольку взаимосвязь между массой тела и содержанием жира в организме крыс является линейной, то животные с ожирением имеют соответственно более высокое процентное содержание жира в организме и массу забрюшинного жирового слоя.

В вариантах реализации, в которых представлены способы лечения, снижения или предотвращения чувства голода у пациента, указанное чувство голода может быть измерено с помощью опросника, известного в данной области техники или разработанного специалистом, исследующим чувство голода. Такие опросники предпочтительно оценивают уровень чувства голода по числовой шкале, где пациент выбирает оценку 0, если он не испытывает чувства голода, и оценку 10 (по шкале 1-10), если пациент испытывает сильное чувство голода. Опросник предпочтительно включает также вопросы относительно типа пищи, которую желает съесть пациент при чувстве голода. Компulsiveвное переедание может быть определено или измерено с помощью опросника и шкалы compulsiveвного переедания (BES). Тяжесть compulsiveвного переедания может быть подразделена на три категории (слабая, умеренная и сильная) на основании общей оценки BES в баллах (рассчитанной суммированием баллов для каждого отдельного пункта). Соответственно представлены способы уменьшения оценки в баллах BES у пациента, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, лечения соединением в количестве, эффективном для снижения баллов по шкале BES у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение лечения соединением изменяет категорию BES у пациента, например, с сильной на умеренную, с сильной на слабую или с умеренной на слабую.

Долеченная оценка гормонального профиля пациента

В некоторых вариантах реализации выполняют предварительную оценку экспрессии метаболических гормонов у пациентов с помощью способов, описанных в настоящем документе. Поэтому терапия, предоставляемая индивидууму, может быть направленной на его или ее конкретные потребности. В вариантах реализации гормональный профиль пациента предварительно измеряют и, в зависимости от изменений, которых желает достичь врач, вводят определенное количество комбинации соединения/метаболита. Процесс оценки может повторяться, а лечение может соответствующим образом корректироваться в любое время во время или после лечения.

Анализ гормонов

В вариантах реализации уровни гормонов, анализируемых в отношении способов настоящего изобретения включая, но не ограничиваясь этим, GLP-1, GLP-2, GIP, оксинтомодулин, PYY, CCK, глицинтин, инсулин, глюкагон, грелин, амилин, урогуанилин, С-пептид и/или их комбинации, обнаруживают в соответствии со стандартными способами, описанными в литературе. Например, белки могут быть измерены при помощи иммунологических анализов, а продукты транскрипции - способами амплификации нуклеиновых кислот. По мере необходимости также могут быть использованы функциональные анализы,

описанные в данной области техники. В вариантах реализации анализируемые образцы содержат культивированные клетки, образцы клеток или тканей пациента, жидкости организма пациента, например кровь или плазму, и т.п. Таким же образом содержание аналитов (например, глюкозы, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, apoB и подобных), анализируемых в связи со способами настоящего изобретения, обнаруживают в соответствии с любым известным способом.

Например, для анализа на GLP-1 может быть использована иммунофлуоресценция. Клетки могут быть выращены на покровных стеклах, покрытых матригелем, до конфлюентных монослоев в 12-луночных планшетах при 37°C, зафиксированы в 4% параформальдегиде в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБ) и инкубированы с первичной антисывороткой (например, анти-альфа густудцин кроликов, 1:150; Santa Cruz Biotechnology, и анти-GLP-1 кроликов, Phoenix) в течение ночи при 4°C с последующей пермеабиллизацией с 0,4% Triton-X в ФСБ в течение 10 мин и блокированием в течение 1 ч при комнатной температуре. После трех стадий промывания блокирующим буфером применяют соответствующее вторичное антитело (AlexaFluor 488 антикроличий иммуноглобулин, 1:1000; Molecular Probes) в течение 1 ч при комнатной температуре. После трех стадий промывания клетки могут быть зафиксированы в среде Vectashield и визуализированы с помощью иммунофлуоресценции.

РНК GLP-1, выделенную из клеток, можно анализировать с помощью ОТ-ПЦР. Выделение РНК из клеток для ОТ-ПЦР может быть выполнено согласно стандартного способа. Реакция ОТ-ПЦР может быть выполнена в объеме 50 пл в термоциклере Пельтье (PTC-225 DNA Engine Tetrad Cyclor; MJ Research), с использованием опубликованных последовательностей праймеров (Integrated DNA Technologies). Обратная транскрипция может быть выполнена при 50°C в течение 30 мин; после стадии первоначальной активации при 95°C в течение 15 мин. ПЦР может быть выполнена денатурацией при 94°C в течение 1 мин, отжигом при 55°C в течение 1 мин и удлинением при 72°C в течение 1 мин в ходе 40 циклов, с последующей окончательной стадией удлинения при 72°C в течение 10 мин. При необходимости могут быть включены отрицательные контрольные образцы, например с заменой водой пропущенной обратной транскриптазы или шаблона. Контроль может представлять собой РНК, выделенную, например, из лингвального эпителия крыс. Продукты ПЦР могут быть разделены в 2% агарозном геле с бромидом этидия и визуализированы под УФ светом.

Радиоиммуноанализ (РИА) для общего GLP-1 в образцах крови пациента может быть выполнен так, как описано в данной области техники, например в публикации Laferrere, et al., 2007, "Incretin Levels and Effect are Markedly Enhanced 1 Month after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes, Diabetes Care 30(7): 1709-1716 (с использованием коммерчески доступных материалов, выпускаемых компанией Phoenix Pharmaceutical, Белмонт, штат Калифорния). Авторы описывают измерение влияния GIP и GLP-1 на секрецию инсулина с помощью измерения разницы в секреции инсулина (площадь под кривой или AUC) в ответ на тест пероральной толерантности к глюкозе и на изогликемическое исследование внутривенной глюкозы.

Измерение концентраций в плазме GLP-1, GIP, глюкагона, инсулина, С-пептида, панкреатического пептида, не эстерифицированных жирных кислот, антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и антител к антигенам островков описано, например, в публикации Toft-Nielsen, et al, 2001, "Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients," J. Clin. End. Met. 86(8):3717-3723. Авторы описывают применение радиоиммуноанализа GLP-1 для измерения концентраций в плазме амидированного GLP-1-(7-36), с помощью антитела с кодовым № 89390. В этом анализе измеряют сумму GLP-1-(7-36) и его метаболита GLP-1-(9-36). Авторы описывают измерение GIP в помощью С-терминально направленного антитела с кодом R65 (RIA), которое 100% взаимодействует с человеческим GIP, но не с GIP массой 8 кДа.

GLP-1 и PYY могут быть напрямую измерены в надосадочной жидкости из венозных экссудатов, как описано, например, в публикации Claustre, et al. (1999, "Stimulatory effect of 3-adrenergic agonists on ileal L cell secretion and modulation by a-adrenergic activation, J. Endocrin. 162:271-8). (См. также публикации Plaisancie' et al., 1994, "Regulation of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide secretion by intestinal neurotransmitters and hormones in the isolated vascularly perfused rat colon," Endocrinology 135:2398-2403 и Plaisancie' et al., 1995, "Release of peptide YY by neurotransmitters and gut hormones in the isolated, vascularly perfused rat colon," Scandinavian Journal of Gastroenterology 30:568-574.) В этом способе 199D анти-GLP-1 антитело используют в разведении 1:250000. Это антитело 100% взаимодействует с GLP-1-(7-36) амидом, на 84% с GLP-1-(1-36) амидом и менее чем на 0,1% с GLP-1-(1-37), GLP-1-(7-37), GLP-2 и глюкагоном. PYY анализируют с A4D антисвиной антисывороткой PYY в разведении 1:800000.

Способы измерения GLP-1 и GIP описаны также в других источниках в данной области техники, например, Jong, et al., PNAS, 2007.

PYY также может быть измерен в крови с помощью радиоиммуноанализа, описанного, например, в публикации Weickert, et al, 2006, "Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women" Journal of Negative Results in BioMedicine, 5:11. Кровь собирают в пробирки с ледяной ЭДТК для анализа глюкозы, грелина и PYY. После центрифугирования при 1600 g в течение 10 мин при 4°C, аликвоты немедленно замораживают при -20°C до анализа. Все образцы, полученные от отдельных пациентов, измеряют в одном анализе. Авторы, описав-

шие измерение иммунореактивного общего грелина, выполняли измерение с помощью промышленного радиоиммуноанализа (Phoenix Pharmaceuticals, Маунтин-Вью, штат Калифорния, США). (См. также публикацию Weickert, et al., 2006, "Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women," *Diabetes Care* 29:775-780). Иммунореактивный общий РҮҮ человека измеряют с помощью промышленного радиоиммуноанализа (LINCO Research, штат Миссури, США, используя 125I-меченный биоактивный РҮҮ в качестве метки и антисыворотку РҮҮ для определения содержания активного РҮҮ по способу двойного антитела/ПЭГ. Антитело РҮҮ выращивают в организме морских свинок, и оно распознает обе формы РҮҮ 1-36 и РҮҮ 3-36 (активная) человеческого РҮҮ.

SGLT-1, кишечный натрий-зависимый транспортер глюкозы 1, представляет собой белок, участвующий в предоставлении глюкозы в организм. Было описано, что он экспрессируется в ответ на сахар в просвете кишечника, через путь, включающий T1R3 (Margolskee, et al., 2007 "T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1," *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 15075-15080"). Экспрессия SGLT-1 может быть обнаружена, например, в соответствии с публикацией Margolskee, et al., например с помощью количественной ПЦР, а также способами вестерн-блоттинга, известными в данной области техники. Измерение транспорта глюкозы было описано в литературе, например, авторами Dyer, et al., 1997, *Gut* 41:56-9 и Dyer, et al., 2003, *Eur. J. Biochem* 270:3377-88. Измерение транспорта глюкозы в мембранах везикулы щеточной каймы может быть выполнено, например, инициацией поглощения D-глюкозы добавлением 100 пл инкубационной среды, содержащей 100 мМ NaSCN (или KSCN), 100 мМ маннита, 20 мМ Hepes/Tris (pH 7,4), 0,1 мМ MgSO₄, 0,02% (масс./об.) NaN₃ и 0,1 мМ D-[U14C]глюкозы в BBMV (100 мкг белка). Реакцию останавливают через 3 с добавлением 1 мл ледяного стоп-буфера, содержащего 150 мМ KSCN, 20 мМ Hepes/Tris (pH 7,4), 0,1 мМ MgSO₄, 0,02% (масс./об.) NaN₃ и 0,1 мМ флоризина. Удаляют 0,9 мл часть реакционной смеси и фильтруют под вакуумом через 0,22-мкм пористый фильтр из ацетата/нитрата целлюлозы (GSTF02500; Millipore, Бедфорд, штат Массачусетс). Фильтр пять раз промывают 1 мл стоп-буфера, а радиоактивность, оставшуюся на фильтре, измеряют подсчетом жидкостной сцинтилляции.

Примеры

Пример 1. Энтероэндокринная выработка РҮҮ, GLP-1 (активного) И GLP-1 (общего) и снижение уровня глюкозы и инсулина не зависит от абсорбции метформина плазмой.

Пример 1.1.

Материалы и способы.

Популяция. Для этого исследования рандомизировали приблизительно 18 пригодных субъектов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, с ИМТ от 25,0 до 35,0 кг/м². Для того чтобы быть пригодным, каждый субъект также соответствует следующим критериям: (а) не кормит грудью; (б) имеет отрицательный результат теста на беременность (человеческий хорионический гонадотропин, бета-субъединица); (с) хирургически стерилен, находится в постменопаузе или, при возможности деторождения, использует надлежащие противозачаточные меры в течение всего периода исследования; (d) прошел врачебный осмотр без клинически значимых патологий, включая, но не ограничиваясь этим, следующие состояния: (i) болезнь печени; (ii) болезнь почек; (iii) желудочно-кишечная болезнь; (iv) эндокринное расстройство, включая диабет; (v) сердечно-сосудистое заболевание; (vi) судорожное расстройство; (vii) трансплантация органов; (viii) хроническая инфекция; (е) способен понимать и готов соблюдать требования протокола.

Композиции.

Состав метформин ОВ представлял собой коммерчески доступную от производителя США, покрытую пленкой таблетку с немедленным высвобождением, содержащую 500 мг метформина гидрохлорида, на которую наносили дополнительные покрытия (предохранительное покрытие и энтеросолюбильное покрытие) для того, чтобы отсрочить высвобождение лекарственного средства в ЖК тракте до тех пор, пока таблетка не достигнет дистальной области тонкого кишечника с pH 6,5. Предохранительное покрытие наносили на номинальном уровне, составляющем 2% от массы ядра таблетки, а энтеросолюбильное покрытие на номинальном уровне, составляющем 2,4% от массы ядра таблетки. Таблетки были белыми, двояковыпуклыми таблетками округлой формы с покрытием, каждая содержала 500 мг метформина гидрохлорида. Неактивные ингредиенты в коммерчески доступных таблетках включали повидон, стеарат магния, гипромеллозу и полиэтиленгликоль. Неактивные ингредиенты в дополнительных системах покрытия включали гипромеллозу, триацетин, тальк, сополимер метакриловой кислоты (Eudragit® L30 D-55), сополимер поли(метилакрилата с метилметакрилатом с метакриловой кислотой) 7:3:1 (Eudragit® FS 30 D), лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, глицерилмоностеарат и триэтилцитрат.

Состав метформин НВ представлял собой идентичную, коммерчески доступную от производителя США, покрытую пленкой таблетку с немедленным высвобождением, содержащую 500 мг метформина гидрохлорида, на которую наносили только одно дополнительное предохранительное покрытие. Покрытие для отсроченного высвобождения (энтеросолюбильное) не наносили. Неактивные ингредиенты в системе дополнительного предохранительного покрытия включали гипромеллозу, триацетин и тальк.

Композицию метформина приобрели в виде нефасованных таблеток, упакованных в контейнеры с

винтовыми крышками с обозначением номера контейнера и номера партии. Исследуемые лекарственные средства хранили в прохладных и сухих условиях, как указано на этикетке, и использовали только по указанию исследовательского персонала. Исследуемое лекарственное средство распределял демаскированный фармацевт или исследовательский персонал на месте в соответствии со схемой рандомизации в начале каждого периода лечения.

Введение.

Исследуемое лекарственное средство распределял демаскированный фармацевт или исследовательский персонал в соответствии со схемой рандомизации при 2 и 4 визитах. В конце 2 и 4 посещения субъектов выпустили из клиники с предписанными исследуемыми лекарственными средствами и с инструкциями по самостоятельному введению до их возвращения для следующего визита в ходе исследования (3 или 5 визит).

Исследуемое лекарственное средство вводили перорально в виде интактных таблеток (проглатываемых целиком, без разжевывания или разламывания) и с водой. Первую дозу и последние две дозы исследуемого лекарственного средства для каждого периода лечения субъектам вводил квалифицированный персонал исследовательского учреждения (первая доза при 2 и 4 визитах и последние две дозы при 3 и 5 визитах). Субъекты самостоятельно принимали назначенные исследуемые лекарственные средства в соответствии с инструкциями до их возвращения для следующего визита в ходе исследования (3 или 5 визит). Персонал исследовательского учреждения связывался с субъектами по телефону на второй день введения дозы в каждом периоде лечения для проверки соблюдения назначений и побочных явлений с помощью ненаправленного опроса. Если субъект, по мнению исследователя, испытывал значительные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, то субъектов инструктировали не повышать дозу.

Процедуры, выполненные в ходе исследования, перечислены ниже в табл. 1-3.

Таблица 1. План исследования (протокол LCPOC6)

Оценка	Скрининг	Период лечения 1			Период лечения 2			Раннее завершение
		Исходные данные периода 1 Визит 2	День 2 периода лечения телефонный звонок [1]	Окончание периода 1 Визит 3	Исходные данные периода 2 Визит 4	День 2 периода лечения телефонный звонок [1]	Окончание периода 2 / Завершение исследования Визит 5	
Голодание (≥ 8 часов ночью)	X	X		X	X		X	
Информированное согласие	X							
Полная история болезни	X							
Объективное обследование и рост	X							
Масса тела и основные жизненные показатели	X	X		X	X		X	X
Биохимический анализ, гематология, анализ мочи	X						X	X
Тест на беременность (женщины) [2]	X						X	X
Рандомизация		X						
Запланированный отбор проб крови [3]		X		X	X		X	
Введение исследуемого лекарственного средства		X		X	X		X	
Распределение исследуемого лекарственного		X			X			
Оценка и сбор данных соблюдения схемы приема исследуемого лекарственного средства				X			X	
Телефонный звонок о повышении дозы			X			X		
Оценка сопутствующих лекарственных средств	X	X		X	X		X	X

[1] Телефонные звонки для подтверждения соблюдения схемы приема и побочных явлений посредством ненаправленного опроса, а также для напоминания субъектам о повышении дозы

[2] Тест на беременность необходим для всех субъектов женского пола, если у субъекта не была проведена гистерэктомия или если он не находится в периоде постменопаузы

[3] GLP-1, PYY, глюкоза в плазме, инсулин и триглицериды при 2 и 4 визите; GLP-1, PYY, глюкоза в плазме, инсулин, триглицериды и метформин при 3 и 5 визите; после испытания с приемом пищи при 2 визите и 4 визите; вечерняя доза на 4 день и утренняя доза на 5 день при 3 визите и 5 визите

Таблица 2. График стандартизированного завтрака и профиль отбора проб крови при 2 визите и 4 визите

Время (минуты)	Забор 6 мл образцов крови [1]	Введение стандартизированного завтрака
-15	X	
-5	X	
0		X
30	X	
45	X	
60	X	
90	X	
120	X	
150	X	
180	X	
210	X	
240	X	
270	X	
300	X	
330	X	

[1] Общий объем крови 6 мл на одну временную точку отбора проб для оценки PYY, GLP-1, глюкозы в плазме, инсулина и триглицеридов

[2] Субъекты должны быть проинструктированы о приеме стандартизированного завтрака в течение 20 мин

Таблица 3. 5 день схемы дозирования, стандартизированный завтрак и профиль отбора проб крови при 3 визите и 5 визите

Время (минуты)	Забор 6 мл образцов крови [1]	Введение стандартизированного завтрака [2]	Доза исследуемого лекарственного средства	Забор 2 мл образцов крови [3]
-245				X
-240			X	
-120				X
-15	X			
-5	X			X
0		X		
30	X			X
45	X			X
60	X			X
90	X			X
120	X			X
150	X			X
180	X			X
210	X			X
240	X			X
270	X			X
300	X			X
330	X			X
360				X
420				X
480				X

[1] Общий объем крови 6 мл на одну временную точку отбора проб для оценки PYY, GLP-1, глюкозы в плазме, инсулина и триглицеридов

[2] Субъекты должны быть проинструктированы о приеме стандартизированного завтрака в течение 20 мин

[3] Общий объем крови 2 мл на одну временную точку отбора проб для оценки метформина

Оценки фармакодинамики.

Образцы крови собрали в соответствии со схемами, представленными в табл. 1, 2 и 3, и как описано выше. Аналитическими способами измерили натощак и после еды концентрации в плазме кишечных гормонов GLP-1 и PYY, а также концентрации глюкозы, инсулина и триглицеридов в плазме. Образцы крови при каждом визите перерабатывали и хранили при -70°C для дальнейших исследовательских анализов дополнительных гормонов.

Оценки фармакокинетики.

Образцы крови собрали в соответствии со схемами, представленными в табл. 1, 2 и 3, и как описано выше. Аналитическими способами измерили концентрации метформина в плазме. Образцы крови при каждом визите перерабатывали и хранили при -70°C для дальнейших исследовательских анализов дополнительных гормонов.

Клинические лабораторные оценки.

Образцы собирали в соответствии со схемами, представленными в табл. 1, 2 и 3, и в предыдущем разделе.

Биохимический анализ.

Биохимические анализы включали следующие: азот в моче, креатинин, общий белок, альбумин, мочевая кислота, общий билирубин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратами-

нотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинфосфокиназа, глюкоза, натрий, калий, хлориды, бикарбонаты, фосфор, лактат и кальций (или другие утвержденные стандартные биохимические анализы).

Гематология.

Гематологические анализы включали следующие: количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, количество лейкоцитов, тромбоциты, лейкоцитарная формула, средний объем клеток, средний эритроцитарный гемоглобин и средняя концентрация эритроцитарного гемоглобина (или другие утвержденные стандартные гематологические анализы).

Анализ мочи.

Анализ мочи включали следующие: уровень pH, удельная плотность, глюкоза, кровь, кетоны и белок (или другие утвержденные стандартные анализы мочи).

Тестирование на беременность.

Все субъекты женского пола, независимо от статуса детородности (если только субъект не находился в периоде постменопаузы или не подвергался гистерэктомии), сдали кровь и мочу для выполнения тестов на беременность. Исследуемое лекарственное средство не вводили до получения отрицательного результата.

Основные жизненные показатели и другие наблюдения, относящиеся к безопасности.

Клинически значимые отклонения от нормы основных жизненных показателей и другие наблюдения, связанные с безопасностью, были выполнены исследователем и при необходимости оценены дополнительными тестами до того, как была диагностирована первопричина или произошла нормализация состояния.

Основные жизненные показатели.

Измерение основных жизненных показателей включало измерение систолического и диастолического давления крови сидя, частоты сердечбиений и температуры тела. Основные жизненные показатели измеряли после отдыха субъекта в течение около 5 мин и у субъекта в сидячем положении. Измерение кровяного давления повторяли по меньшей мере через 30 с и записывали среднее из двух значений.

Пример 1.2. Результаты.

Дизайн исследования и время наступления событий изображены на фиг. 1-2. Ниже в табл. 4 и 5 показано итоговое распределение субъектов исследования и популяции (табл. 4), а также демографические и исходные характеристики 18 субъектов (табл. 5).

Таблица 4. Распределение субъектов исследования и популяция

Параметр	Результат
Рандомизированы	18
Завершившие	17
Выбывшие (положительный тест на лекарственные средства)	1
Популяция, пригодная для оценки	16

2 субъекта были исключены из популяции пригодной для оценки; 1 был признан непригодным и 1 не смог завершить экспериментальный прием пищи в конце 2 периода лечения

Таблица 5. Демографические и исходные характеристики (n=18)

Параметр	Результат
Пол (М/Ж)	9 / 9
Средний возраст (лет) $\pm$ СО	44 $\pm$ 10
Раса	9 белых, 7 латиноамериканцев, 2 черных
Средний ИМТ(кг/м ²) $\pm$ СО	29,3 $\pm$ 2,8

На фиг. 3 проиллюстрировано, что прием метформина ОВ минимизирует адсорбцию метформина в плазме по сравнению с метформином НВ. Площадь под кривой (AUC) и значения $C_{\max}$ для метформина ОВ и метформина НВ представлены ниже в табл. 6.

Таблица 6. Фармакокинетика метформина в плазме

	Соотношение средних значений по методу НК Ре-метформин/метформин	P-значение
Абс. AUC	0,83	0,02
Абс. $C_{\max}$	0,73	0,003
Инкрементная $C_{\max}$	0,45	<0,001

На фиг. 4А-С проиллюстрировано повышение увеличенного в результате приема пищи уровня гормонов кишечника у 16 субъектов после лечения метформином ОВ, сравнимое с этим показателем для метформина НВ, хотя лечение метформином ОВ минимизирует системный уровень метформина по сравнению с метформином НВ (фиг. 3). Дополнительно на фиг. 5А-В проиллюстрировано снижение увеличенного в результате приема пищи уровня глюкозы и инсулина после лечения метформином ОВ у 16 субъектов, сравнимое с этим показателем для метформина НВ. На фиг. 6 проиллюстрировано, что лечение метформином ОВ приводит к такому же ответу РYY, что и лечение метформином НВ, но с более низкой системной экспозицией. На фиг. 7А, В проиллюстрировано, что взаимосвязь ФК/ФД метформина была несоответствующей по меньшей мере у одного пациента.

Пример 2. Рандомизированное перекрестное исследование для оценки установившейся ФК и ФД метформина с отсроченным высвобождением и с немедленным высвобождением у субъектов с сахарным диабетом 2 типа.

В этом рандомизированном перекрестном исследовании оценивали установившиеся фармакокинетику и фармакодинамику (глюкоза, инсулин, глюкагон-подобный пептид-1 [GLP-1] и пептид YY [PYY]) для доз 500 мг и 1000 мг метформина с отсроченным высвобождением (метформин ОВ), 1000 мг метформина с немедленным высвобождением (метформин НВ) и 500 мг метформина НВ +1000 мг метформина ОВ у субъектов с сахарным диабетом 2 типа. Субъекты, которые контролировали диабет пероральным приемом лекарственной терапии против диабета, должны были не принимать эти лекарственные средства по меньшей мере в течение 14 дней непосредственно до рандомизации.

Каждый период лечения продолжался в течение 5 дней и разделялся интервалами вымывания продолжительностью 7 дней. Каждый период лечения включал профиль стандартизированного завтрака и обеда на 1 день перед введением исследуемого лекарственного средства (исходная оценка) и идентичный профиль утром 5 дня (оценка при приеме лекарственного средства).

Пример 2.1. Материалы и способы.

Субъекты были оценены с учетом влияния каждого вида лечения на концентрации циркулирующих PYY, GLP-1, глюкозы и инсулина в течение примерно 10 ч в ответ на два стандартизированных приема пищи (-500 ккал стандартизированного завтрака при $t=0$ мин и ~1000 ккал стандартизированного обеда при $t=300$ мин) с использованием стандартных протоколов. Также оценивали фармакокинетику метформина в течение примерно 11-часового периода отбора проб.

Популяция. Большинство рандомизированных субъектов были белыми (79,2%), и половину из них составляли женщины (50,0%). В начале исследования средний возраст пациентов составлял 51,3 года, средняя масса тела составляла 93,4 кг, а средний ИМТ был 33,3 кг/м². Девятнадцать из 24 субъектов завершили исследование.

Основной популяцией для фармакокинетических и фармакодинамических анализов была популяция, пригодная для оценки (N=19), определенная как все субъекты, которые завершили все периоды лечения в соответствии с процедурами согласно протокола. Основной популяцией для анализов безопасности была популяция всех рандомизированных пациентов (ITT, англ. intent-to-treat) (N=24), определенная как все субъекты, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства.

Композиции.

Состав метформин ОВ представлял собой коммерчески доступную от производителя США, покрытую пленкой таблетку с немедленным высвобождением, содержащую 500 мг метформина гидрохлорида, на которую наносили дополнительные покрытия (предохранительное покрытие и энтеросолюбильное покрытие) для того, чтобы отсрочить высвобождение лекарственного средства в ЖК тракте до тех пор, пока таблетка не достигнет дистальной области тонкого кишечника с pH 6,5. Предохранительное покрытие наносили на номинальном уровне, составляющем 2% от массы ядра таблетки, а энтеросолюбильное покрытие на номинальном уровне, составляющем 3,8% от массы ядра таблетки. Таблетки являются белыми, двояковыпуклыми таблетками округлой формы с покрытием, каждая содержит 500 мг метформина гидрохлорида. Неактивные ингредиенты в коммерчески доступных таблетках включали повидон, стеарат магния, гипромеллозу и полиэтиленгликоль. Неактивные ингредиенты в дополнительных системах покрытия Elcelyx включали гипромеллозу, триацетин, тальк, сополимер метакриловой кислоты (Eudragit® L30 D-55), сополимер поли(метилакрилата с метилметакрилатом с метакриловой кислотой) 7:3:1

(Eudragit® FS 30 D), лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, глицерилмоностеарат и триэтилцитрат.

Состав метформин НВ представлял собой идентичную, коммерчески доступную от производителя США, покрытую пленкой таблетку с немедленным высвобождением, содержащую 500 мг метформина гидрохлорида, на которую наносили только одно дополнительное предохранительное покрытие. Покрытие для отсроченного высвобождения (энтеросолюбильное) не наносили. Неактивные ингредиенты в системе дополнительного предохранительного покрытия включали гипромеллозу, триацетин и тальк.

Композиции метформина приобрели в виде не фасованных таблеток, упакованных в контейнеры с винтовыми крышками с обозначением номера контейнера и номера партии. Исследуемые лекарственные средства хранили в прохладных и сухих условиях, как указано на этикетке, и использовали только по указанию исследовательского персонала. Исследуемое лекарственное средство распределял демаскированный фармацевт или исследовательский персонал на месте в соответствии со схемой рандомизации в начале каждого периода лечения.

Введение.

Исследуемое лекарственное средство вводили перорально в виде интактных таблеток (проглатываемых целиком) и с водой в начале приема пищи во время завтрака и ужина. Субъекты самостоятельно принимали назначенные исследуемые лекарственные средства с вечера 1 дня до утра 4 дня в соответствии с инструкциями, предоставленными в 1 день персоналом исследовательского учреждения. Последние две дозы исследуемого лекарственного средства для каждого периода лечения (вечер 4 дня и утро 5 дня) субъектам вводил квалифицированный персонал исследовательского учреждения. С целью уменьшения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, во всех схемах лечения начинали лечение с дозы 500 мг/доза для первых 3 доз, с последующим увеличением до рандомизированной дозы (500 мг/доза, 1000 мг или 1500 мг/доза) на оставшийся период исследования. Персонал исследовательского учреждения связывался с субъектами по телефону на второй день введения дозы в каждом периоде лечения для проверки соблюдения назначений и побочных явлений с помощью ненаправленного опроса и, при необходимости, для напоминания им о повышении дозы.

Пример 2.2. Результаты.

Оценки фармакокинетики.

Профили фармакокинетики.

На фиг. 8 представлены средние концентрации метформина в плазме на 5 день по виду лечения и временной точке. На 5-й день перед введением дозы средняя концентрация метформина НВ при $t=0$ составляла 350 нг/мл, что согласуется с уровнями остаточных установившихся концентраций, опубликованных в литературе. После введения метформина НВ при $t=-1$ мин наблюдалось быстрое увеличение концентраций метформина, которые достигли пика 1249 нг/мл через 90 мин после введения дозы с последующим устойчивым снижением в течение оставшегося периода отбора проб.

Концентрации перед введением дозы для обеих доз метформина ОВ были приблизительно в 2 раза выше, чем для метформина НВ (716 нг/мл для 1000 мг ОВ и 602 нг/мл для 500 нг/мл ОВ в сравнении с 350 нг/дл для 1000 мг НВ). После введения обеих доз метформина ОВ при $t=-1$ мин наблюдалось снижение концентраций метформина в течение первых 240 мин с последующим небольшим ростом концентраций метформина после стандартизированного обеденного приема пищи, которые затем оставались щитовидными в течение оставшегося периода отбора проб. Полные 11-часовые профили метформина оставались ниже концентраций перед введением доз, измеренных при $t=0$. Профили абсорбции метформина ОВ, дозу которого вводили с вечерним приемом пищи, были замедленными по сравнению с дозами, которые вводили при приеме пищи с завтраком, в соответствии с замедленным кишечным транзитом во время сна. Концентрации метформина ОВ для дозы 500 мг были ниже, чем для дозы 1000 мг во всех временных точках, хотя снижение было меньше, чем пропорциональное дозе. Это наблюдение согласуется с отсутствием дозопропорциональности, зарегистрированной для метформина НВ, и может быть связано с процессом насыщающейся абсорбции в кишечнике.

Из четырех групп лечения самые высокие концентрации перед введением очередной дозы (761 нг/мл) имела группа лечения метформином ОВ + метформином НВ. После введения исследуемого лекарственного средства при $t=-1$ мин концентрации метформина стремительно выросли аналогично метформину НВ, но в целом оставались ниже кривой концентрации метформина НВ в течение первых 500 мин. В течение оставшейся части периода отбора проб, концентрации оставались платовидными, но были более высокими, чем при других видах лечения.

Параметры фармакокинетики.

В табл. 7 и на фиг. 9 представлена относительная биодоступность метформина по виду лечения в сравнении с метформином НВ на 5 день. По сравнению с композицией метформина НВ экспозиция метформина от $t=0$ до времени последнего измерения концентрации после введения исследуемого лекарственного средства (AUC_{0-t} статистически значимо снизилась на 45,2% при дозе 1000 мг метформина ОВ (% среднего соотношения составляет 54,8, $p<0,0001$) и 56,6% при дозе 500 мг метформина ОВ (% среднего соотношения составляет 43,4, $p<0,0001$). По сравнению с метформином НВ, C_{max} также статистически значимо снизилась на 34,9% при дозе 1000 мг метформина ОВ (% среднего соотношения составляет 65,1; $p<0,0001$) и на 47,7% при дозе 500 мг метформина ОВ (% среднего соотношения составляет 52,3;

$p < 0,0001$).

Лечение метформином ОВ + НВ приводило к экспозициям, аналогичным таковой при дозе 1000 мг метформина НВ (% среднего соотношения составляет 90,9; $p = 0,2271$), несмотря на увеличение суточной дозы на 50%.

Таблица 7. Относительная биодоступность метформина по виду лечения в сравнении с метформином НВ на 5 день - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
AUC_{0-t} (нг*ч/мл)				
Среднее	8325	4559	3614	7567
геометрическое НК				
% соотношения [1]				
Среднее	НП	54,8	43,4	90,9
геометрическое НК				
90% ДИ	НП	48,1, 62,4	38,1, 49,5	79,8, 103,6
р-значение	НП	<0,0001	<0,0001	0,2271
C_{max} (нг/мл)				
Среднее	1283	836	671	1150
геометрическое НК				
% соотношения [1]				
Среднее	НП	65,1	52,3	89,6
геометрическое НК				
90% ДИ для % соотношения	НП	56,5, 75,0	45,4, 60,3	77,8, 103,3
р-значение для % соотношения	НП	<0,0001	<0,0001	0,2016

Сокращения: НП = не применимо; t= последняя поддающаяся количественному определению концентрация после введения дозы

Примечание: внутри-субъектный КВ% составил 24,2 для AUC_{0-t} и 26,3 для C_{max} [1] (1000 мг Мет. НВ, 1000 мг Мет. ОВ или 500 мг Мет. ОВ) /1000 мг Мет. НВ

Оценки фармакодинамики.

Общий РYУ.

На фиг. 10 и в табл. 8 представлены средние профили концентраций общего РYУ в плазме в начале и на 5 день по виду лечения и временным точкам и соответствующий анализ фармакодинамических параметров соответственно. Исходные показатели концентраций общего РYУ в плазме были одинаковыми между видами лечения в большинстве временных точек. Кроме того, все виды лечения метформином статистически значимо увеличивали экспозицию и пиковые концентрации общего РYУ ($p < 0,01$ для всех), с процентными соотношениями (5 день/1 день) для AUC_{0-t} и C_{max} в диапазоне от 1,26 до 1,55. Показатели концентраций общего РYУ в плазме натошак также статистически значимо увеличивались для каждого вида лечения на 5 день по сравнению с исходными (табл. 9, $p < 0,01$ для всех). Эти результаты означают, что все исследуемые виды лечения вызывали одинаковые ответы общего РYУ на два стандартизированных приема пищи.

Таблица 8. Фармакодинамический анализ общего РУУ в плазме (пг/мл) - сравнение внутри вида лечения на основе соотношений - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
AUC₀₋₄ (пг/мл*мин.)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	51487 (5104)	51518 (5579)	50932 (5587)	51985 (5614)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	79654 (7897)	71218 (7712)	74546 (8178)	77270 (8344)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	1,55 (0,09)	1,38 (0,09)	1,46 (0,06)	1,49 (0,06)
95% ДИ	1,36, 1,75	1,22, 1,57	1,34, 1,59	1,36, 1,62
p-значение	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
C_{max}₀₋₄ (пг/мл)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	124 (13)	135 (16)	122 (13)	129 (15)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	190 (19)	169 (20)	169 (18)	184 (21)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	1,53 (0,10)	1,26 (0,09)	1,38 (0,08)	1,43 (0,06)
95% ДИ	1,34, 1,75	1,08, 1,47	1,23, 1,55	1,31, 1,56
p-значение	<0,0001	0,0056	<0,0001	<0,0001

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день); геом. = геометрический; t= последняя поддающаяся количественному определению концентрация после введения дозы

[1] ОЛ (5 день)/ИСХ (1 день) для каждого вида лечения

Таблица 9. Общий РУУ в плазме натошак (пг/мл), исходный уровень и на 5 день - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
Среднее значение ИСХ НК (СО)	59,47 (10,22)	56,26 (8,32)	53,39 (11,42)	59,11 (12,90)
Среднее значение ОЛ НК (СО)	94,75 (10,22)	75,80 (8,32)	91,13 (11,42)	92,92 (12,90)
Разн. средних значений НК (СО)	35,28 (6,64)	19,53 (6,17)	37,73 (10,41)	33,81 (9,91)
95% ДИ	21,28, 49,28	6,51, 32,56	15,77, 59,69	12,90, 54,71
p-значение	<,0001	0,0057	0,0021	0,0033

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день)

Активный GLP-1.

На фиг. 11 и в табл. 10 представлены средние профили концентраций активного GLP-1 в плазме в начале и на 5 день по виду лечения и временным точкам и соответствующий анализ фармакодинамических параметров соответственно. Исходные показатели концентраций активного GLP-1 в плазме были одинаковыми между видами лечения в большинстве временных точек. Кроме того, все виды лечения метформином статистически значимо увеличивали экспозицию и пиковые концентрации активного GLP-1 ($p < 0,01$ для всех), с процентными соотношениями (5 день/1 день) для AUC₀₋₄ и C_{max} в диапазоне от 1,42 до 1,88. Показатели концентраций общего GLP-1 в плазме натошак также статистически значимо увеличивались для каждого вида лечения на 5 день по сравнению с исходными (табл. 11, $p < 0,05$ для всех). Эти результаты означают, что все исследуемые виды лечения вызывали одинаковые ответы активного GLP-1 на два стандартизированных приема пищи.

Таблица 10. Фармакодинамический анализ активного GLP-1 в плазме (пмоль/л) - сравнение внутри вида лечения на основе соотношений - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
AUC₀₋₄ (пмоль/л*мин.)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	3031 (386)	3059 (405)	3547 (447)	3277 (380)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	5655 (719)	4953 (655)	5993 (755)	6158 (714)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	1,87 (0,18)	1,62 (0,11)	1,69 (0,15)	1,88 (0,19)
95% ДИ	1,52, 2,29	1,40, 1,87	1,41, 2,03	1,52, 2,33
p-значение	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Stax₀₋₄ (пмоль/л)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	11,3 (1,4)	10,6 (1,3)	13,9 (1,5)	12,0 (1,3)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	19,2 (2,3)	17,3 (2,1)	19,7 (2,1)	21,1 (2,3)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	1,70 (0,16)	1,64 (0,17)	1,42 (0,14)	1,76 (0,19)
95% ДИ	1,40, 2,07	1,32, 2,03	1,15, 1,76	1,40, 2,21
p-значение	<0,0001	0,0001	0,0025	<0,0001

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день); геом. = геометрический; t= последняя поддающаяся количественному определению концентрация после введения дозы

[1] ОЛ (5 день)/ИСХ (1 день) для каждого вида лечения

Таблица 11. Активный GLP-1 в плазме натошак (пмоль/л), исходный уровень и на 5 день - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
среднее значение ИСХ НК (СО)	3,79 (1,16)	3,93 (1,19)	4,73 (1,31)	3,69 (1,04)
Среднее значение ОЛ НК (СО)	6,32 (1,16)	5,10 (1,19)	6,62 (1,31)	5,64 (1,04)
Разн. средних значений НК (СО)	2,53 (0,83)	1,17 (0,54)	1,89 (0,45)	1,95 (0,91)
95% ДИ	0,80, 4,26	0,03, 2,31	0,96, 2,83	0,03, 3,87
p-значение	0,0067	0,0444	0,0005	0,0466

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день)

Глюкоза.

На фиг. 12 и в табл. 12 представлены средние профили концентраций глюкозы в плазме в начале и на 5 день по виду лечения и временным точкам и соответствующий анализ фармакодинамических параметров по приему пищи соответственно.

Исходные показатели концентраций глюкозы в плазме были одинаковыми между видами лечения в большинстве временных точек. Кроме того, все виды лечения метформином статистически значимо снижали экспозицию и пиковые концентрации глюкозы для обоих интервалов приема пищи в одинаковой степени (p<0,001 для всех).

Таблица 12 Фармакодинамический анализ глюкозы в плазме (мг/дл) по периоду приема пищи -сравнение внутри вида лечения на основе соотношений - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
Интервал завтрака				
AUC₀₋₁₂₉₅ (мг/дл*мин.)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	66642 (5480)	66257 (5815)	65755 (5906)	66507 (5617)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	57007 (4688)	59269 (5201)	60346 (5420)	56658 (4785)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,86 (0,02)	0,90 (0,02)	0,92 (0,01)	0,85 (0,02)
95% ДИ	0,81, 0,91	0,86, 0,93	0,89, 0,95	0,81, 0,90
p-значение	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
C_{max}₀₋₁₂₉₅ (мг/дл)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	291 (21)	290 (22)	292 (24)	290 (20)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	255 (19)	261 (20)	263 (21)	248 (17)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,88 (0,02)	0,90 (0,02)	0,90 (0,01)	0,85 (0,02)
95% ДИ	0,83, 0,92	0,86, 0,95	0,88, 0,93	0,81, 0,90
p-значение	<0,0001	0,0004	<0,0001	<0,0001
Интервал обеда				
AUC₁₂₉₅₋₁ (мг/мл*мин.)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	76286 (6051)	75132 (6199)	74566 (6634)	74799 (5972)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	65558 (5200)	66330 (5473)	68480 (6093)	63495 (5070)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,86 (0,02)	0,88 (0,02)	0,92 (0,02)	0,85 (0,03)
95% ДИ	0,82, 0,91	0,85, 0,92	0,88, 0,95	0,79, 0,91
p-значение	<0,0001	<0,0001	0,0002	0,0001
C_{max}₁₂₉₅₋₁ (мг/мл)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	295 (22)	288 (21)	287 (23)	293 (22)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	250 (19)	255 (19)	265 (22)	245 (19)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,85 (0,03)	0,89 (0,02)	0,93 (0,02)	0,84 (0,03)
95% ДИ	0,80, 0,90	0,85, 0,92	0,89, 0,96	0,78, 0,90
p-значение	<0,0001	<0,0001	0,0002	<0,0001

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день); t= последняя поддающаяся количественному определению концентрация после введения дозы [1] ОЛ (5 день) / ИСХ (1 день) для каждого вида лечения

На табл. 13 представлены фармакодинамические параметры для глюкозы от t=0 до времени последнего определения концентрации исследуемого лекарственного средства. В соответствии с фармакодинамическими параметрами для периодов завтрака и обеда все виды лечения метформином статистически значимо снижали экспозицию и пиковые концентрации глюкозы (p<0,001 для всех), с процентными соотношениями (5 день/1 день) для AUC₀₋₁ и C_{max} в диапазоне от 0,84 до 0,92.

Таблица 13 Фармакодинамический анализ глюкозы (мг/дл) и инсулина (пмоль/л) в плазме - сравнение внутри вида лечения на основе соотношений - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
Глюкоза				
AUC₀₋₁ (мг/дл*мин.)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	143041 (11408)	141572 (11884)	140503 (12403)	141502 (11477)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	122748 (9789)	125742 (10556)	129029 (11390)	120255 (9754)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,86 (0,02)	0,89 (0,01)	0,92 (0,01)	0,85 (0,02)
95% ДИ	0,82, 0,90	0,86, 0,92	0,89, 0,95	0,80, 0,90
p-значение	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Сmax₀₋₁ (мг/дл)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	301 (22)	301 (22)	301 (24)	304 (22)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	265 (19)	269 (19)	277 (22)	256 (19)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,88 (0,03)	0,89 (0,02)	0,92 (0,01)	0,84 (0,02)
95% ДИ	0,83, 0,93	0,86, 0,93	0,90, 0,95	0,79, 0,90
p-значение	0,0002	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Инсулин				
AUC₀₋₁ (пмоль/л*мин.)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	191826 (26987)	176384 (30776)	199339 (28758)	191204 (26683)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	186379 (26145)	175190 (30567)	194650 (28049)	184975 (25814)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,97 (0,05)	0,99 (0,04)	0,98 (0,03)	0,97 (0,04)
95% ДИ	0,88, 1,08	0,92, 1,08	0,91, 1,04	0,89, 1,05
p-значение	0,5587	0,8622	0,4551	0,4070
Сmax₀₋₁ (пмоль/л)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	594 (88)	664 (112)	604 (96)	598 (92)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	539 (80)	586 (99)	578 (92)	539 (83)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,91 (0,06)	0,88 (0,09)	0,96 (0,06)	0,90 (0,06)
95% ДИ	0,79, 1,04	0,72, 1,08	0,85, 1,08	0,79, 1,03
p-значенис	0,1462	0,2167	0,4649	0,1110

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день); t= последняя поддающаяся количественному определению концентрация после введения дозы

[1] ОЛ (5 день)/ИСХ (1 день) для каждого вида лечения

В табл. 14 представлены средние значения по методу НК (СО), а на фиг. 13 представлено отдельное изменение концентраций глюкозы в плазме натощак от исходного уровня до 5 дня по видам лечения. Исходные уровни концентраций глюкозы натощак среди групп лечения были схожими и находились в диапазоне от 196 до 200 мг/дл. Все группы лечения достигли статистически значимых снижений (p<0,01 для всех) уровней глюкозы в плазме натощак через 5 дней лечения. Как показано на фиг. 13, СНК и распределение индивидуальных ответов были схожими между группами лечения.

Таблица 14. Уровень глюкозы в плазме натощак (мг/дл),
исходный уровень и на 5 день - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
среднее значение ИСХ НК (СО)	200,3 (16,2)	197,0 (16,7)	198,7 (17,4)	195,9 (15,4)
Среднее значение ОЛ НК (СО)	177,8 (16,2)	177,1 (16,7)	182,2 (17,4)	174,7 (15,4)
Разн. средних значений НК (СО)	-22,5 (6,8)	-19,9 (5,0)	-16,4 (3,8)	-21,2 (4,7)
95% ДИ	-36,8, -8,16	-30,5, -9,3	-24,5, -8,4	-31,1, -11,2
p-значение	0,0040	0,0009	0,0004	0,0003

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день)
Инсулин.

В табл. 15 и 16 представлены фармакодинамические параметры для инсулина и концентрации инсулина в плазме на исходном уровне и на 5 день соответственно. Не было никаких статистически значимых изменений в экспозиции инсулина, пиковых концентрациях или концентрациях натощак для любого из видов лечения ($p > 0,05$ для всех). Поддержание концентраций инсулина, несмотря на более низкие концентрации циркулирующей глюкозы, свидетельствует о влиянии инкретина.

Таблица 15. Фармакодинамический анализ инсулина (пмоль/л) - сравнение внутри
вида лечения на основе соотношений - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
AUC₀₋₄ (пмоль/л*мин.)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	191826 (26987)	176384 (30776)	199339 (28758)	191204 (26683)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	186379 (26145)	175190 (30567)	194650 (28049)	184975 (25814)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,97 (0,05)	0,99 (0,04)	0,98 (0,03)	0,97 (0,04)
95% ДИ	0,88, 1,08	0,92, 1,08	0,91, 1,04	0,89, 1,05
p-значение	0,5587	0,8622	0,4551	0,4070
Стах₀₋₄ (пмоль/л)				
ИСХ. геом. Среднее значение НК (СО)	594 (88)	664 (112)	604 (96)	598 (92)
ОЛ геом. Среднее значение НК (СО)	539 (80)	586 (99)	578 (92)	539 (83)
% соотношения [1]				
Геом. Среднее значение НК (СО)	0,91 (0,06)	0,88 (0,09)	0,96 (0,06)	0,90 (0,06)
95% ДИ	0,79, 1,04	0,72, 1,08	0,85, 1,08	0,79, 1,03
p-значение	0,1462	0,2167	0,4649	0,1110

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день); t = последняя поддающаяся количественному определению концентрация после введения дозы [1] ОЛ (5 день)/ИСХ (1 день) для каждого вида лечения

Таблица 16. Уровень инсулина натощак (пмоль/л), исходный уровень и на 5 день - популяция, пригодная для оценки

Статистический показатель	1000 мг Мет.НВ (N = 19)	1000 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. ОВ (N = 19)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 19)
среднее значение ИСХ НК (СО)	183,8 (42,3)	187,7 (29,0)	166,7 (34,5)	169,8 (29,9)
Среднее значение ОЛ НК (СО)	151,9 (42,3)	138,1 (29,0)	157,8 (34,5)	147,0 (29,9)
Разн. средних значений НК (СО)	-31,8 (30,8)	-49,6 (18,1)	-8,8 (13,2)	-22,8 (8,6)
95% ДИ	-96,5, 32,8	-87,7, -11,6	-36,6, 18,9	-40,8, -4,8
p-значение	0,3146	0,0135	0,5109	0,0160

Сокращения: ИСХ = исходный уровень (1 день); ОЛ = окончание лечения (5 день)

Оценки безопасности.

В табл. 17 суммированы возникающие в ходе лечения побочные явления по СОМП, предпочти-

тельный термин и наиболее недавнее лечение во время начала.

В соответствии с информацией по назначению метформина, побочные явления были в основном желудочно-кишечного происхождения с тошнотой, рвотой и позывами к рвоте, которые возникали только в группах лечения, получавших метформин НВ с метформином ОВ или без него. Диарея была зарегистрирована во всех группах лечения и, казалось, зависит от дозы с наибольшей частотой возникновения при применении метформина НВ + метформин ОВ (7 субъектов, 33,3%) и с самой низкой частотой возникновения при применении самой низкой дозы метформина ОВ (2 субъекта, 10,0%). Следует отметить, что все явления со стороны желудочно-кишечного тракта в группе, получавшей 500 мг метформина ОВ, возникли во время периода вымывания после лечения, в то время когда пациенты не принимали исследуемое лекарственное средство.

Расстройства нервной системы, такие как головокружение и головная боль, чаще встречались при применении метформина НВ, чем при применении любых доз метформина ОВ. В общем при приеме метформина ОВ было зарегистрировано меньше побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и расстройств нервной системы, чем при применении метформина НВ, означая, что снижение системной экспозиции метформина, достигаемое посредством обхождения проксимального отдела тонкого кишечника, улучшает переносимость.

Таблица 17. Суммированы возникающие в ходе лечения побочные явления по СОМП и предпочтительный термин и применяемое лечение во время начала - популяция ИТТ

СОМП	1000 мг Мет.НВ (N = 22)	1000 мг Мет. ОВ (N = 20)	500 мг Мет. ОВ (N = 20)	500 мг Мет. НВ + 1000 мг Мет. ОВ (N = 21)
Предпочтительный термин	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Любые ВЛПЯ	6 (27,3)	5 (25,0)	4 (20,0)	10 (47,6)
Желудочно-кишечные расстройства	5 (22,7)	3 (15,0)	2 (10,0)	8 (38,1)
Дискомфорт в животе	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Вздутие живота	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Боль в животе	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	1 (4,8)
Диарея	3 (13,6)	3 (15,0)	2 (10,0)	7 (33,3)
Диспепсия	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,0)	1 (4,8)
Частый стул	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Тошнота	2 (9,1)	0 (0)	0 (0)	3 (14,3)
Позывы на рвоту	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Рвота	2 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Общие расстройства и состояния в месте введения	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)
Усталость	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)
Инфекции и инвазии	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Периоральный герпес	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Исследования	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Снижение массы тела	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Расстройства мышечно-скелетной и соединительной ткани	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)
Боль в конечности	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)
Доброкачественные, злокачественные и неустановленные опухоли (включая кисты и полипы)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)
Желудочно-кишечная стромальная опухоль	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)
Расстройства нервной системы	5 (22,7)	1 (5,0)	1 (5,0)	0 (0)
Головокружение	3 (13,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Головная боль	2 (9,1)	1 (5,0)	1 (5,0)	0 (0)
Синусная головная боль	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Расстройства почек и мочевой системы	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Поллакиурия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Расстройства кожи и подкожной ткани	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Гипергидроз	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)

Пример 2.3. Обсуждение.

В данном исследовании концентрации метформина в плазме измеряли в течение 11 ч при установившейся концентрации на 5-й день (фиг. 1) при введении BID (перед завтраком и перед ужином) доз 1000 мг метформина с немедленным высвобождением (метформин НВ), 500 мг метформина ОВ и 1000 мг метформина ОВ или комбинации 500 мг метформина НВ и 1000 мг метформина ОВ. Все субъекты имели диабет 2 типа и получали каждый вид лечения рандомизированным перекрестным способом с одной неделей вымывания между видами лечения.

Наблюдаемые профили демонстрировали более низкое циркулирующее количество метформина при использовании метформина ОВ по сравнению с метформином НВ. На 5-й день, перед введением дозы концентрация метформина НВ утром 5-го дня составляла 350 нг/мл, что согласуется с уровнями остаточных установившихся концентраций, опубликованных в литературе. После введения метформина НВ утром 5-го дня, наблюдалось быстрое увеличение концентрации метформина, которая достигла пика через 90 мин после введения дозы с последующим устойчивым снижением в течение оставшегося периода отбора проб.

При введении дозы метформина ОВ наивысшая концентрация метформина наблюдалась перед введением дозы утром 5-го дня, при этом концентрация в этой временной точке была в 2 раза выше, чем для метформина НВ. После введения любой дозы метформина ОВ наблюдалось снижение концентрации метформина в течение первых 240 мин с последующим небольшим ростом концентрации метформина в течение 360 мин, которая затем оставалась платовидной в течение оставшегося периода отбора проб. Полные 11-часовые ФК профили метформина ОВ оставались ниже концентраций перед введением доз, измеренных при $t=0$. Эти результаты означают, что профили абсорбции метформина ОВ, дозу которого вводили с вечерним приемом пищи, были замедленными по сравнению с дозами, которые вводили при приеме пищи с завтраком, в соответствии с замедленным кишечным транзитом во время сна. Таким образом, концентрации на протяжении первых 240 мин профиля 5-го дня преимущественно представляли собой результат абсорбции вечерней дозы 4-го дня, а концентрации от 240 до 660 мин преимущественно представляли собой результат абсорбции утренней дозы 5-го дня.

Пример 3. Анализ фармакокинетических различий между введением дозы утром и вечером.

Для того чтобы лучше охарактеризовать фармакокинетические различия между введением доз утром и вечером, исследование примера 3 было предназначено для получения 36-часовых ФК профилей метформина ОВ, который вводили в дозах 500 и 1000 мг с вечерним приемом пищи и с завтраком у здоровых субъектов. Субъекты также получали 1000 мг метформина НВ с вечерним приемом пищи и с завтраком и 2000 мг метформина с пролонгированным высвобождением (метформин ПВ) с вечерним приемом пищи в течение отдельных периодов лечения. Все субъекты получали каждый вид лечения рандомизированным перекрестным способом с одной неделей вымывания между видами лечения.

Состав метформин ОВ представлял собой коммерчески доступную от производителя США, покрытую пленкой таблетку с немедленным высвобождением, содержащую 500 мг метформина гидрохлорида, на которую наносили дополнительные покрытия (предохранительное покрытие и энтеросолюбильное покрытие) для того, чтобы отсрочить высвобождение лекарственного средства в ЖК тракте до тех пор, пока таблетка не достигнет дистальной области тонкого кишечника с pH 6,5. Предохранительное покрытие наносили на номинальном уровне, составляющем 2% от массы ядра таблетки, а энтеросолюбильное покрытие на номинальном уровне, составляющем 3,8% от массы ядра таблетки. Таблетки являются белыми, двояковыпуклыми таблетками округлой формы с покрытием, каждая содержит 500 мг метформина гидрохлорида. Неактивные ингредиенты в коммерчески доступных таблетках включали повидон, стеарат магния, гипромеллозу и полиэтиленгликоль. Неактивные ингредиенты в дополнительных системах покрытия включали гипромеллозу, триацетин, тальк, сополимер метакриловой кислоты (Eudragit® L30 D-55), сополимер поли(метилакрилата с метилметакрилатом с метакриловой кислотой) 7:3:1 (Eudragit® FS 30 D), лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, глицерилмоностеарат и триэтилцитрат. Композиции метформина НВ и метформина ПВ представляли собой коммерчески доступные композиции (Aurobindo Pharma Limited и Bristol-Myers Squibb соответственно) без каких-либо модификаций.

Как продемонстрировано на фиг. 14, обе дозы метформина ОВ приводили к значительно меньшей системной концентрации метформина, в сравнении с той, что наблюдалась при применении метформина НВ или метформина ПВ. Следует отметить, что общая экспозиция метформина в плазме, измеренная как AUC для дозы 1000 мг метформина НВ BID и 2000 мг метформина ПВ QD (общие суточные дозы 2000 мг), была практически одинаковой, что соответствует ранее установленной биоэквивалентности между двумя композициями. Профиль метформина ОВ в течение первых 12 ч продемонстрировал, что существует отсрочка системной абсорбции метформина ОВ, при этом первая поддающаяся количественному определению концентрация в плазме появляется приблизительно через 6-7 ч после введения дозы. Наивысшая концентрация достигается приблизительно через 11 ч после введения вечерней дозы. После введения второй дозы метформина ОВ утром концентрация метформина в плазме снижалась примерно до 15 ч после введения первой дозы, с последующим небольшим подъемом, который соответствовал приблизительно 3 ч после введения второй дозы.

Как отмечалось выше, данные показывают, что метформин НВ и обе дозы метформина ОВ имеют несколько большую биодоступность после введения вечерней дозы, чем после утренней дозы, возможно, в результате более медленного кишечного транзита во время сна.

В табл. 18 продемонстрированы средние (KB%) фармакокинетические параметры метформина в плазме после перорального введения каждого вида лечения, а на фиг. 15 представлено сравнение средних значений (COM) C_{max} (на левой панели) и $AUC_{0-36 ч}$ (на правой панели). Обе дозы метформина ОВ приводили к значительному снижению экспозиции, а также к отсрочке абсорбции на 6-7 ч.

Таблица 18. Средние (КВ%) фармакокинетические параметры метформина в плазме после перорального введения лечения А, В, С и D - популяция, пригодная для оценки

ФК параметры	1000 мг Мет. НВ BID (Лечение А)	500 мг Мет. ОВ BID (Лечение В)	1000 мг Мет. ОВ BID (Лечение С)	2000 мг Мет. ПВ QD (Лечение D)
N	19	19	19	19
AUC ₀₋₂₄ (нг*ч/мл)	17361 (24,3)	5541 (31,9)	7634 (31,9)	16406 (24,5)
AUC _{0-t} (нг*ч/мл)	18709 (24,3)	6164 (32,9)	9014 (29,5)	16989 (24,8)
AUC _{0-∞} (нг*ч/мл)	19423 (23,6)	6690 (30,4) ^b	10277 (25,6) ^b	17398 (24,7)
C _{max} (нг/мл)	1328 (20,6)	607 (24,0)	905 (26,8)	1688 (25,0)
t _{max} ^a (ч)	15,0 (4,00, 16,0)	11,0 (6,02, 19,0)	11,0 (7,00, 19,0)	7,05 (6,00, 11,0)
t _{lag} ^a (ч)	0,00 (0,00, 0,500)	6,02 (1,50, 10,0)	7,00 (3,00, 8,00)	0,00 (0,00, 2,00)
t _{1/2} (ч)	8,26 (31,0)	6,19 (49,4) ^b	11,2 (39,9) ^b	6,09 (45,5)

Медиана (мин, макс) ^bn=18 ^cn=17

Геометрические соотношения НКС и 90% доверительные интервалы для ln-трансформированных C_{max}, AUC_{0-t} и AUC_{0-∞} при видах лечения метформином ОВ (500 мг BID (Лечение В) и 1000 мг BID (Лечение С)) в сравнении с лечением метформином НВ (1000 мг BID (Лечение А)) приведены в табл. 19, а относительная биодоступность изображена графически на левой панели фиг. 16. Эти результаты показывают, что уровень и продолжительность экспозиции (C_{max}, AUC_{0-t} и AUC_{0-∞}) при лечении метформином ОВ в дозе 500 мг BID были приблизительно на 55%, 68% и 67% ниже, соответственно чем те же показатели при лечении метформином НВ в дозе 1000 мг BID. При введении метформина ОВ в дозе 1000 мг BID (Лечение С, общая суточная доза метформина 2000 мг) уровень и продолжительность экспозиции (C_{max}, AUC_{0-t} и AUC_{0-∞}) были приблизительно на 33%, 52% и 47% ниже, соответственно чем те же показатели при лечении метформином НВ в дозе 1000 мг BID (лечение А, общая суточная доза метформина 2000 мг). Подобные снижения уровня и продолжительности экспозиции наблюдались при сравнении доз 500 мг BID и 1000 мг BID метформина ОВ с дозой 2000 мг QD метформина ПВ (табл. 20; фиг. 16, правая панель).

Таблица 19. Относительная биодоступность метформина после перорального введения дозы 500 мг BID и 1000 мг BID метформина ОВ в сравнении с лечением дозой 1000 мг метформина НВ BID - популяция, пригодная для оценки

Параметр	Средние геометрические по методу наименьших квадратов			90% ДИ		р-значение	
	А	В	С	В/А	С/А	В/А	С/А
AUC _{0-t} (нг*ч/мл)	18116	5816	8611	32,1 (29,30-35,18)	47,5 (43,38-52,09)	СЗ	СЗ
AUC _{0-∞} (нг*ч/мл)	19981	6644	10586	33,3 (30,37-36,40)	53,0 (48,36-58,05)	СЗ	СЗ
C _{max} (нг/мл)	1294	586	865	45,3 (40,88-50,13)	66,8 (60,34-74,00)	СЗ	СЗ

СЗ: Статистически значимый (р-значение <0,0001)

Лечение А: 1000 мг метформина НВ BID (2×500 мг метформин HCl таблетки с немедленным высвобождением).

Лечение В: 500 мг метформина ОВ BID (1×500 мг метформин HCl таблетка с отсроченным высвобождением при pH 6,5 с энтеросолюбильным покрытием).

Лечение С: 1000 мг метформина ОВ BID (2×500 мг метформин HCl таблетки с отсроченным высвобождением при pH 6,5 с энтеросолюбильным покрытием).

Таблица 20. Относительная биодоступность метформина после перорального введения дозы 500 мг BID и 1000 мг BID метформина ОВ в сравнении с лечением с 2000 мг метформина ПВ QD - популяция, пригодная для оценки

Параметр	Средние геометрические по методу наименьших квадратов			90% ДИ		p-значение	
	B	C	D	B/D	C/D	B/D	C/D
AUC ₀₋₄ (нг*ч/мл)	5816	8611	16450	35,4 (32,27-38,74)	52,3 (47,77-57,36)	C3	C3
AUC _{0-∞} (нг*ч/мл)	6644	10586	17873	37,2 (33,93-40,73)	59,2 (54,10-64,84)	C3	C3
C _{max} (нг/мл)	586	865	1631	35,9 (32,43-39,77)	53,0 (47,88-58,71)	C3	C3

C3: Статистически значимый (p-значение <0,0001)

Лечение B: 500 мг метформина ОВ BID (1×500 мг метформин HCl таблетка с отсроченным высвобождением при pH 6,5 с энтеросолюбильным покрытием) Лечение C: 1000 мг метформина ОВ BID (2×500 мг метформин HCl таблетки с отсроченным высвобождением при pH 6,5 с энтеросолюбильным покрытием) Лечение D: 2000 мг метформина ПВ QD (4×500 мг метформин HCl таблеток с пролонгированным высвобождением).

В совокупности результаты фармакокинетики из примеров 2 и 3 показывают, что доставка метформина в нижний отдел кишечника путем введения метформина ОВ снижает 24-часовую биодоступность приблизительно на 50% по сравнению с метформином НВ и метформином ПВ при введении в той же суточной дозе. Большее снижение экспозиции наблюдались, когда доза метформина ОВ была снижена с общей суточной дозы 2000 мг до 1000 мг, без снижения эффективности. Кроме того, время введения дозы метформина ОВ (с утренним или вечерним приемом пищи) значительно влияло на сроки высвобождения метформина в кишечнике (3 в сравнении с 6-7 ч после введения дозы соответственно) и дает объяснение наблюдению из исследования, проведенного в примере 2, что, остаточные уровни метформина ОВ, наблюдаемые перед введением утренней дозы, были выше остаточных значений, наблюдаемых через 12 ч после введения утренней дозы.

В исследовании, приведенном в примере 2, в то время как системное воздействие метформина было существенно уменьшено при лечении метформином ОВ (45% с дозой 2000 мг/сутки и ~60% с дозой 1000 мг/сутки, в сравнении с метформином НВ в дозе 2000 мг/сутки), поддерживался полный эффект снижения уровня глюкозы метформином НВ (2000 мг/сутки). Учитывая, что полный эффект снижения уровня глюкозы наблюдался как при суточной дозе метформина ОВ 2000 мг, так и 1000 мг, более низкие дозы являются реальными, обеспечивающими более простые лекарственные формы, чем доступные в настоящее время с существующими продуктами (метформином НВ и метформином ПВ (то есть более мелкие таблетки, полностью эффективные комбинации фиксированной дозы, введение дозы один раз в сутки). Кроме того, в отличие от метформина НВ, введение любых доз метформина ОВ не было связано с какими бы то ни было проявлениями тошноты и рвоты.

Пример 4. Изменение процентного содержания покрытия для улучшения фармакокинетики.

В примере 1 средние фармакокинетические профили продемонстрировали, что композиция метформина с отсроченным высвобождением приводила к притуплению и задержке абсорбции метформина после введения дозы по сравнению с композицией с немедленным высвобождением. Тем не менее, отдельные ФК профили показали, что в некоторых случаях (3/16) ФК профиль на 5 день приема не отличается между дозой 1000 мг BID метформина ОВ по сравнению с дозой 1000 мг BID метформина НВ. Это указывает на то, что в некоторых случаях энтеросолюбильное покрытие (при номинальном уровне 2,4% от массы ядра таблетки) было недостаточным для предотвращения высвобождения метформина в желудке. На левой панели фиг 17 проиллюстрирован типичный пример ФК профилей метформина ОВ и НВ с четким притуплением и задержкой ФК профиля после введения дозы метформина ОВ при t=240 мин. На правой панели показан один из трех вариантов без отсрочки высвобождения.

Чтобы разработать покрытие, которое было бы более устойчивым к преходящим увеличениям желудочного pH, которые иногда сопровождают прием пищи, композиция была изменена, чтобы обеспечить номинальный уровень энтеросолюбильного покрытия, составляющий 3,8% от массы ядра таблетки с тем же 2% номинальным уровнем предохранительного покрытия. Способность таблеток к растворению тестировали с использованием аппарата-2 USP (лопасти вращаются со скоростью 50 или 100 об/мин). Таблетки были помещали во вращающиеся корзины. В течение первых 2 ч тестирования в качестве среды тестирования использовали 0,1 М HCl со скоростью лопастей 100 об/мин. Через 2 ч среднюю тестирования изменили на 0,07 М фосфатный буфер, pH 6,8, со скоростью лопастей 50 об/мин. Пробы отбирали через равные интервалы времени из сосудов для растворения и спектрофотометрически контролировали появление гидрохлорида метформина. Как показано на фиг. 18, номинальное покрытие композиций ОВ, составляющее как 2,4%, так и 3,8%, препятствовало высвобождению лекарственного средства в течение периода вплоть до 2 ч в кислоте. Таблетки, покрытые оболочками ОВ на уровне 2,4% (партия №

K111511-89A) продемонстрировали высвобождение около 80% лекарственного средства через 30 мин и 100% через 60 мин при pH 6,8 в буфере. Таблетки, покрытые оболочками ОВ на уровне, 3,8% (партия № K260512-127), продемонстрировали лаг-фазу высвобождения лекарственного средства в течение первых 15 мин с высвобождением <20% через 30 мин и 100% через 60 мин.

Пересмотренную композицию (номинальное покрытие ОВ 3,8%) использовали в примере 2 и примере 3. Все субъекты (N=38) продемонстрировали характерную отсрочку пиковых концентраций, соответствующую композиции с отсроченным высвобождением.

Пример 5. Профили *in vitro* растворения иллюстративных композиций по настоящему изобретению.

Были определены профили двух- и трехэтапного растворения *in vitro* композиций, приведенные в табл. 21 ниже, и проанализированы в соответствии с протоколом, описанным в примере 4.

Таблица 21. Иллюстративные композиции, используемые в анализе
двух- и трехэтапного растворения *in vitro*

Исходные данные из отчета о разработке и итогового отчета от Halo Manufacturing				
	Kydes-127 500 мг	Halo-626 500 мг	Halo-625 300 мг	Kydes -89A
масса ядра таблетки (мг/таблетка)	530,25	580,3	545	527,4
масса таблетки с предохранительным покрытием	536,06	592	556	537,4
(мг/таблетка)				
масса таблетки с энтеросолюбильным покрытием (мг/таблетка)	556,55	609,7	572,6	550,35

Композицию Kydes-89A использовали в примере 1, описанном выше, тогда как композицию Kydes-127 использовали в примерах 2 и 3, описанных выше. Энтеросолюбильное покрытие для композиций Kydes и произведенных компанией Halo композиций является идентичным и состоит из смеси двух акрилатных систем покрытий, Eudragit® LC 30 D-55 и Eudragit® FS 30 D (Evonik), плюс вспомогательный материал покрытия (PlasACRYL™, Emerson Resources) и триэтилцитрат.

Eudragit® L30 D-55 соответствует дисперсии сополимера метакриловой кислоты, NF и состоит из 30% дисперсии поли(сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата) 1:1 в воде с лаурилсульфатом натрия NF 0,7% и полисорбатом 80 NF 2,3% на твердом веществе в качестве эмульгаторов. Этот полимер обеспечивает энтеросолюбильное покрытие, которое не растворяется в кислоте, и предназначено для растворения при pH выше 5,5. Eudragit® FS 30 D представляет собой 30% дисперсию поли(сополимера метилакрилата с метилметакрилатом и с метакриловой кислотой) 7:3:1 в воде, с лаурилсульфатом натрия NF 0,3% и полисорбатом 80 NF 1,2% на твердом веществе в качестве эмульгаторов. Этот полимер обеспечивает энтеросолюбильное покрытие, которое не растворяется в кислоте, и предназначено для растворения при pH выше 7. Комбинация двух Eudragit обеспечивает растворение при уровнях pH в диапазоне 5,5 и 7,0. Ранее в работе указано, что комбинация Eudragit L30 D-55 и FS 30 D в соотношении 60:40 могла бы обеспечить растворение таблетки при уровне pH около 6,5, соответствующем ожидаемому в дистальном отделе тонкого кишечника.

PlasACRYL™ T20 представляет собой 20% эмульсию глицерилмоностеарата NF/полисорбата 80 NF/триэтилцитрата NF в воде. Он предназначен для использования в качестве пластификатора/средства против слипания для помощи в применении и для функциональности энтеросолюбильных покрытий, таких как Eudragit. Триэтилцитрат обычно используется в фармацевтической промышленности в покрытиях таблеток в качестве пластификатора. Количество триэтилцитрата, включенного в систему энтеросолюбильного покрытия было основано на опыте и общей практике отрасли. Количество PlasACRYL, включенного в систему энтеросолюбильного покрытия (приблизительно 10%), было основано на рекомендациях производителя.

Предохранительное покрытие для композиций Halo представляло собой Opadry® White YS-1-7003 (Colorcon), смесь гипромеллозы, диоксида титана, полиэтиленгликоля 400 (макрогол) и полисорбата 80. Гипромеллоза является полимерным покрытием, диоксид титана является красителем, полиэтиленгликоль 400 служит как средство для предотвращения слеживания, и полисорбат 80 присутствует в качестве диспергирующего средства (в водной суспензии) и пластификатора. Предохранительное покрытие для таблеток было изменено с Opadry® 03K19229 Clear, которое использовалось для композиций Kydes на покрытие "opaque white" для обеспечения "ослепления" (неузнаваемости) таблеток с различной силой активности и плацебо. Opadry® 03K19229 Clear (Colorcon), который использовали в композициях Kydes, представляет собой смесь гипромеллозы, триацетина и талька. Гипромеллоза является полимерным покрытием, триацетин присутствует в качестве пластификатора, а тальк присутствует в качестве средства против слипания. Предохранительное покрытие, составляющее 2,0% (мас./мас.) (на основе коммерческой таблетки) был выбран для обеих композиций на основе опыта и типичной практикой фармацевтической

промышленности для предохранительного покрытия таблеток.

Уровень энтеросолюбильного покрытия был снижен до 3,1% (мас./мас.) (на основе массы ядра таблетки) для изготовленных таблеток Halo в сравнении с уровнем 3,8% (мас./мас.), ранее используемым для Kydes, так что *in vitro* профили высвобождения метформина HCl из таблеток отсроченного высвобождения от двух производителей соответствовали друг другу. Эта потребность в более низком уровне покрытия была характерна для таблеток Halo, у которых была гладкая поверхность по сравнению с наличием буквенно-цифровых символов, выгравированных на таблетках с оболочкой Kydes (т.е. на коммерческом источнике основных таблеток). Предполагается, что края выгравированных символов приводят к тонким областям в энтеросолюбильном покрытии, что приводит к более быстрому профилю растворения. Соответственно гравировка, маркировка или иные вырезки на поверхности ядра таблетки до нанесения энтеросолюбильного покрытия должны быть учтены и относительные уровни энтеросолюбильного покрытия соответствующим образом скорректированы, как показано в настоящем описании.

Целевой профиль высвобождения *in vitro* состоит из практически полной защиты от растворения при низком уровне pH (0,1 н. HCl) и растворения при pH выше 6,5.

Данные в табл. 22 показывают процентное высвобождение по массе метформина при анализе двух-этапного растворения *in vitro*, при измерении в аппарате USP II типа в водной среде при 37°C, как описано в примере 4. Серия 1 соответствует Halo 626 и представляет собой таблетку, содержащую 500 мг метформина, а серия 2 соответствует Kydes 127 и также содержит 500 мг метформина (см. фиг. 20).

Таблица 22

Время (часы)	pH 1,2			pH 6,8					
	0	1	2	2,25	2,5	2,75	3	3,5	4
Серия 1	0	0	0	15	45	72	90	96	96
Серия 2	0	0	0	10	72	85	94	99	99

Данные в табл. 23 показывают процентное высвобождение по массе метформина при анализе трех-этапного растворения *in vitro*, при измерении в аппарате USP II типа в среде при 37°C, как описано в примере 4. Серия 1 соответствует Kydes-127, содержащей 500 мг метформина, серия 2 соответствует Halo-626, содержащей 500 мг метформина, и серия 3 соответствует Halo-625, содержащей 300 мг метформина (см. фиг. 19).

Таблица 23

Время (часы)	pH 1,2			pH 5,5		pH 6,5						
	0	1	2	2,25	3	3,25	3,5	3,75	4	4,5	5	6
Серия 1	0	0	0	0	0	25	55	76	90	101	105	106
Серия 2	0	0	0	0	3	23	51	71	84	94	97	98
Серия 3	0	0	0	0,5	4	12	32	60	79	94	103	109

Процент увеличения массы и толщины покрытия в мг/см² рассчитывают, как показано в композициях, представленных в табл. 24 ниже.

Таблица 24. Образец расчета процента увеличения массы и толщины покрытия

	Kydes-127 500 мг	Halo-626 500 мг	Halo-625 300 мг	Kydes-89A
Масса таблетки (мг)	530,25	580,3	545	527,4
% увеличения массы исходной таблетки	3,86%	3,05%	3,05%	2,46%
увеличения массы (мг)	20,5	17,7	16,6	13,0
Площадь таблетки (см ²)	3,061	3,061	3,061	3,061
Площадь таблетки (дюйм ²)	0,474382	0,474382	0,474382	0,474382
мг/см ²	6,694	5,783	5,424	4,231

Все патенты и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в него посредством ссылки.

Некоторые модификации и улучшения будут очевидны специалистам в данной области техники при прочтении вышеприведенного описания. Следует понимать, что все такие модификации и улучшения были удалены в настоящем документе ради краткости и удобства чтения, но соответственно находятся в пределах объема нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая лекарственная форма с отсроченным высвобождением, содержащая энтеросолюбильное покрытие и ядро, которое содержит терапевтически эффективное количество бигуанидного

соединения, где бигуанидное соединение включает метформин или его соль, где лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу;

где энтеросолюбильное покрытие окружает ядро и содержит первый полимер и второй полимер;

где первый полимер включает сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, а второй полимер включает сополимер метакриловой кислоты, где указанное энтеросолюбильное покрытие покрывает ядро указанной пероральной лекарственной формы в количестве от 3% (мас./мас.) до 8% (мас./мас.) относительно ядра; и

где указанная пероральная лекарственная форма высвобождает менее 5% бигуанидного соединения после того, как композиция вступает в контакт с водной средой 0,1 н. HCl в течение 2 ч, и где, если композиция впоследствии переносится в водную среду с pH 6,8, наступает лаг-фаза, составляющая по меньшей мере 10 мин, и по меньшей мере 60% бигуанидного соединения высвобождается при pH 6,8 после лаг-фазы и в течение 60 мин после переноса, и по меньшей мере 90% бигуанидного соединения высвобождается при pH 6,8 в течение 120 мин после переноса.

2. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма высвобождает от 75 до 100% терапевтически эффективного количества указанного бигуанидного соединения в течение 90 мин после контакта с pH 6,8.

3. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанное энтеросолюбильное покрытие покрывает ядро указанной пероральной лекарственной формы в количестве от 3% (мас./мас.) до 7% (мас./мас.) относительно ядра.

4. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанное энтеросолюбильное покрытие покрывает ядро указанной пероральной лекарственной формы в количестве от 3% (мас./мас.) до 6% (мас./мас.) относительно ядра.

5. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанное энтеросолюбильное покрытие покрывает ядро указанной пероральной лекарственной формы в количестве от 3% (мас./мас.) до 5% (мас./мас.) относительно ядра.

6. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма высвобождает менее 15%, 10% или 5% терапевтически эффективного количества указанного бигуанидного соединения в течение указанной лаг-фазы.

7. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма высвобождает 75% терапевтически эффективного количества указанного бигуанидного соединения в течение 90 мин после контакта с pH 6,8.

8. Фармацевтическая лекарственная форма по п.2, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма высвобождает 100% терапевтически эффективного количества указанного бигуанидного соединения в течение 90 мин после контакта с pH 6,8.

9. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный первый полимер представляет собой Eudragit FS и указанный второй полимер представляет собой Eudragit L.

10. Фармацевтическая лекарственная форма по п.9, отличающаяся тем, что указанный Eudragit FS и указанный Eudragit L присутствуют в соотношении от 7:5 до 5:7.

11. Фармацевтическая лекарственная форма по п.9, отличающаяся тем, что указанный Eudragit FS и указанный Eudragit L присутствуют в соотношении от 6:4 до 4:6.

12. Фармацевтическая лекарственная форма по п.10, отличающаяся тем, что указанное энтеросолюбильное покрытие содержит 60% Eudragit FS и 40% Eudragit L.

13. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что дополнительно содержит предохранительное покрытие между ядром и энтеросолюбильным покрытием, обеспечивая общее покрытие от 4% до 8% (мас./мас.) или от 4,5% до 6% (мас./мас.) относительно ядра.

14. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанная лаг-фаза составляет по меньшей мере 15 или 20 мин или по меньшей мере 25 или 30 мин.

15. Фармацевтическая лекарственная форма по п.13, отличающаяся тем, что предохранительное покрытие содержит гипромеллозу, диоксид титана, полиэтиленгликоль 400, полисорбат 80, триацетин, тальк или их комбинацию.

16. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанное энтеросолюбильное покрытие покрывает ядро указанной пероральной лекарственной формы в количестве 3,8% (мас./мас.) относительно ядра.

17. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма представляет собой таблетку.

18. Фармацевтическая лекарственная форма по п.17, отличающаяся тем, что указанное бигуанидное соединение содержит гидрохлорид метформина.

19. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма представляет собой капсулу.

20. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.1-19, отличающаяся тем, что указан-

ная лекарственная форма дополнительно содержит агент против ожирения или агент против диабета.

21. Фармацевтическая лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая лекарственная форма содержит агент против диабета, выбранный из тиазолидиндионов, сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, ингибитора DPP-IV, миметиков инкретина и ингибиторов SGLT.

22. Фармацевтическая лекарственная форма по п.21, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма содержит ингибитор DPP-IV, выбранный из ситаглиптина, саксаглиптина, берберина, вилдаглиптина, линаглиптина и алоглиптина.

23. Фармацевтическая лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что указанный агент против ожирения или указанный агент против диабета смешан с указанным соединением бигуанида и введен одновременно в комбинированный состав.

24. Фармацевтическая лекарственная форма по п.23, отличающаяся тем, что указанный комбинированный состав предоставляется в форме компонента с отсроченным высвобождением в сочетании с компонентом с немедленным высвобождением в единой лекарственной форме.

25. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием высвобождает менее 2% или менее 1% бигуанидного соединения в водной среде с 0,1 н. HCl в течение 2 ч.

26. Способ снижения риска побочных явлений в результате введения бигуанидного соединения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической лекарственной формы по любому из пп.1-25, причем указанное побочное явление включает лактацидоз, тошноту, диарею, диспепсию или рвоту.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что побочное явление представляет собой лактацидоз.

28. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанное побочное явление представляет собой желудочно-кишечное осложнение, выбранное из тошноты, диареи, диспепсии и рвоты.

29. Способ лечения метаболического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту фармацевтической лекарственной формы по любому из пп.1-25.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что пациент имеет противопоказание к применению бигуанидного соединения.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что пациент имеет противопоказание, выбранное из гипоксического состояния, нарушенного клиренса лактата и нарушенного клиренса бигуанидного соединения.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что пациент имеет умеренное поражение почек, тяжелое поражение почек или терминальную стадию заболевания почек, что приводит к нарушенному клиренсу бигуанидного соединения.

33. Способ по любому из пп.29-32, отличающийся тем, что пациент имеет гипергликемию.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что гипергликемия является хронической.

35. Способ по п.33 или 34, отличающийся тем, что гипергликемия вызвана диабетом II типа.

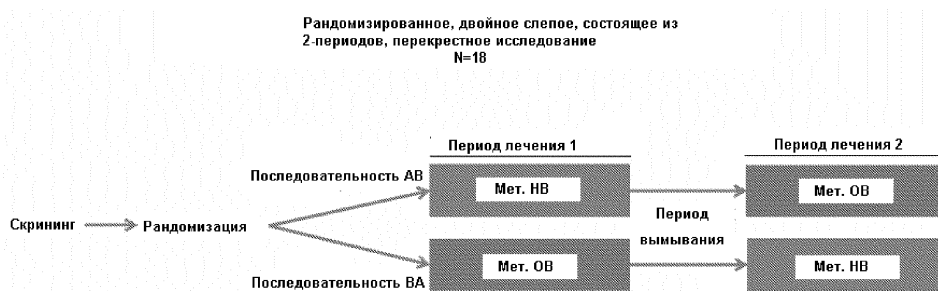
36. Способ по любому из пп.29-33, отличающийся тем, что способ уменьшает возникновение диабета у субъекта с предиабетом.

37. Способ по любому из пп.29-36, отличающийся тем, что способ вызывает потерю массы у субъекта.

38. Способ по любому из пп.29-36, отличающийся тем, что метаболическое расстройство представляет собой диабет I типа.

39. Способ по любому из пп.29-36, отличающийся тем, что метаболическое расстройство представляет собой дислипидемию.

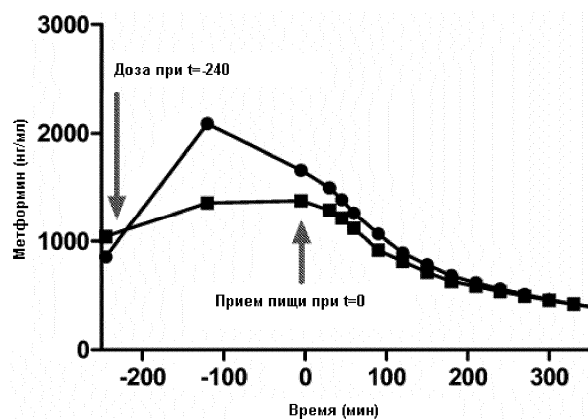
40. Способ по любому из пп.29-39, отличающийся тем, что пациент имеет желудочно-кишечное расстройство.



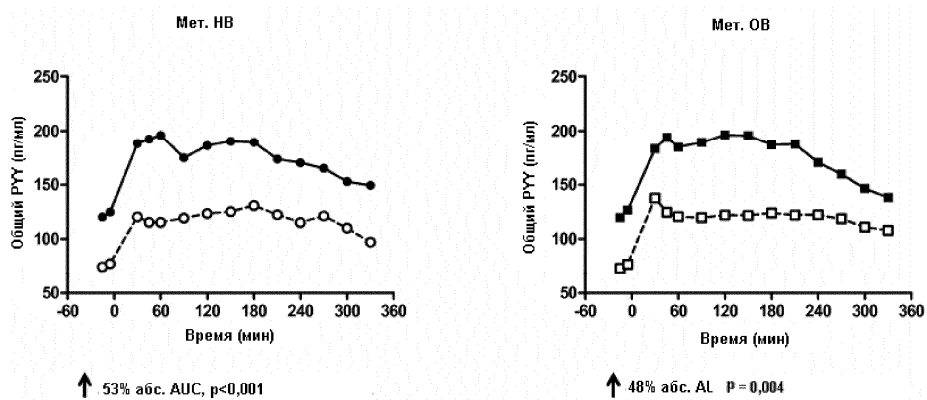
Фиг. 1



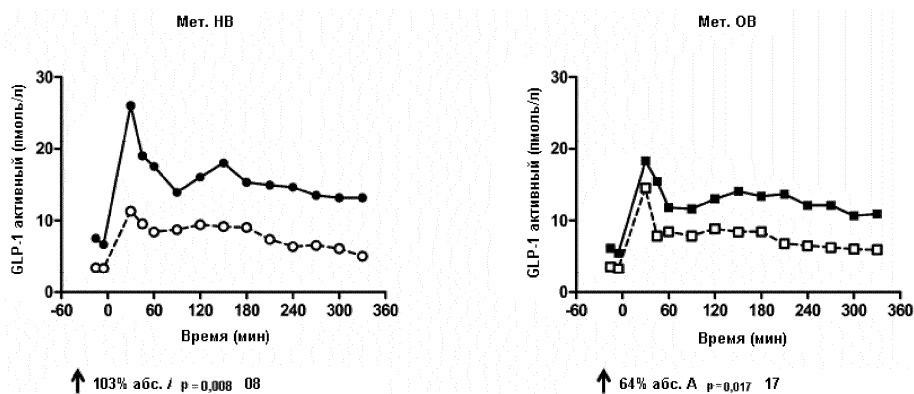
Фиг. 2



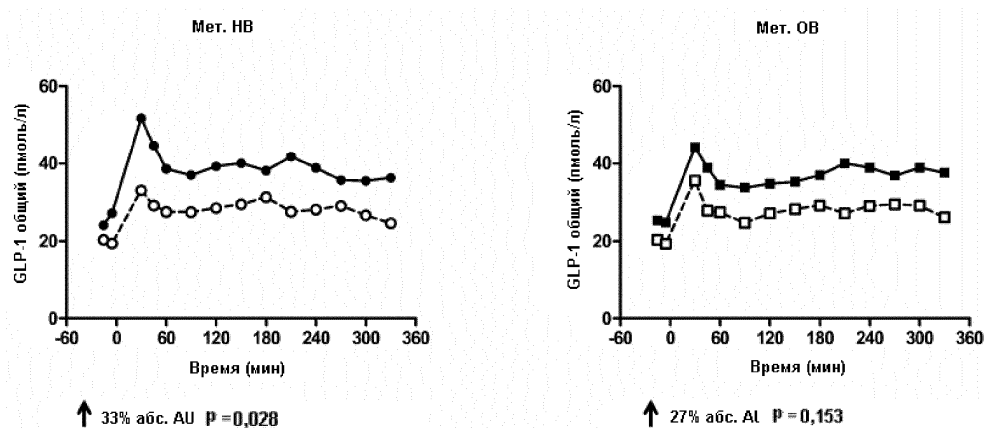
Фиг. 3



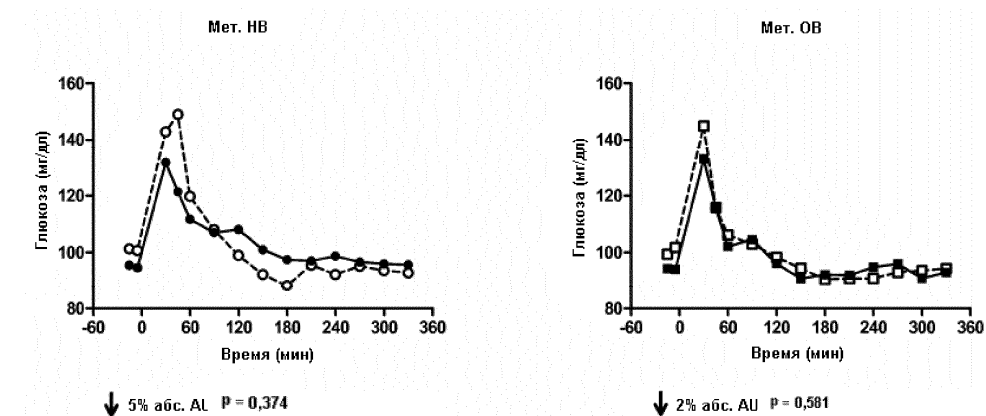
Фиг. 4А



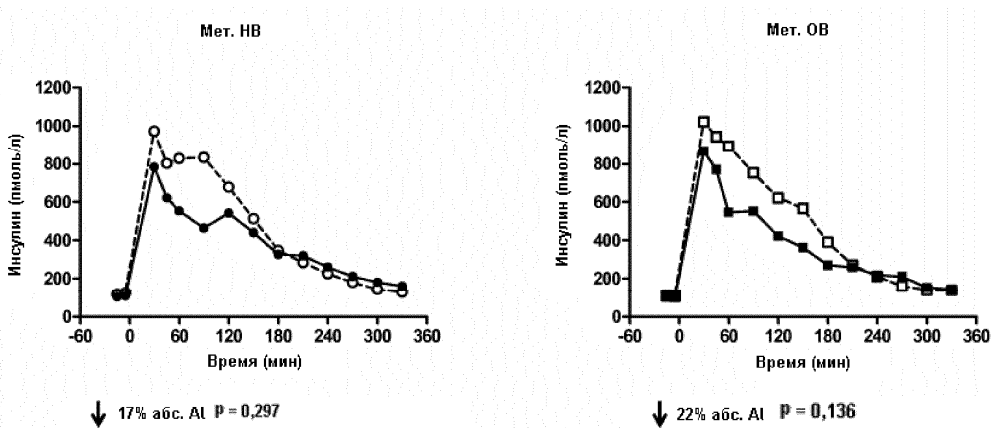
Фиг. 4В



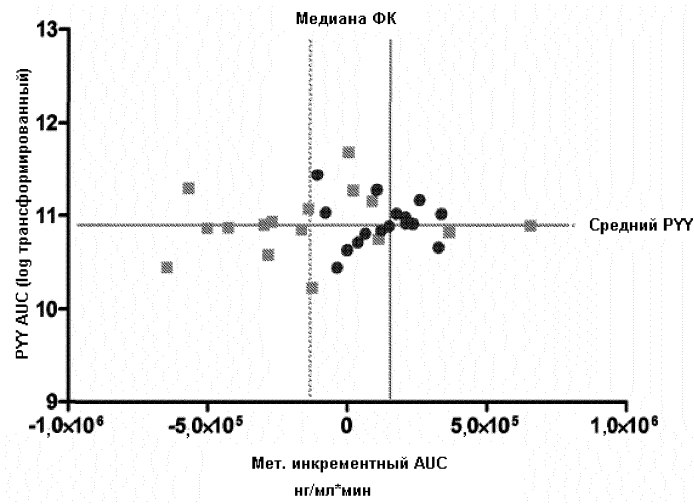
Фиг. 4С



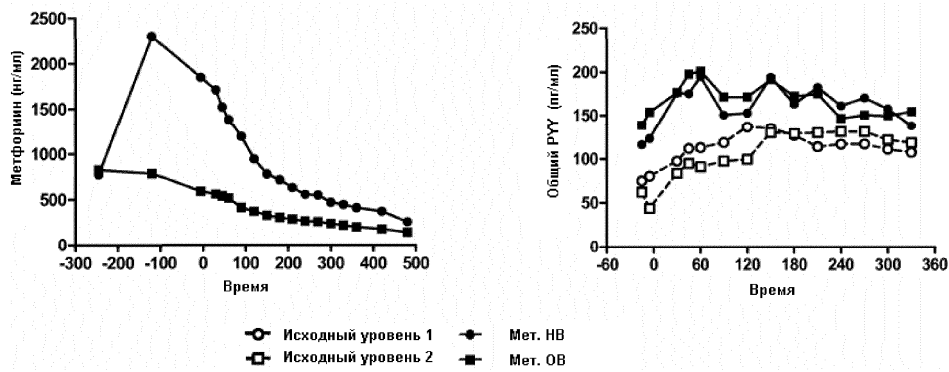
Фиг. 5А



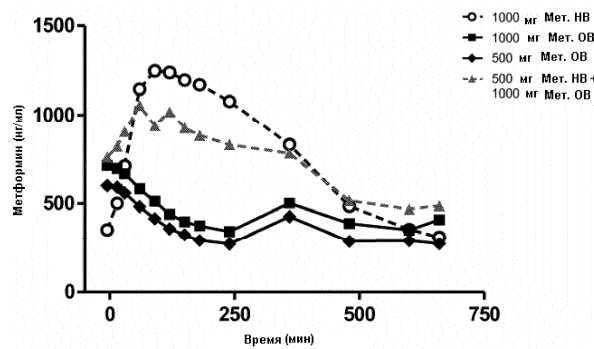
Фиг. 5В



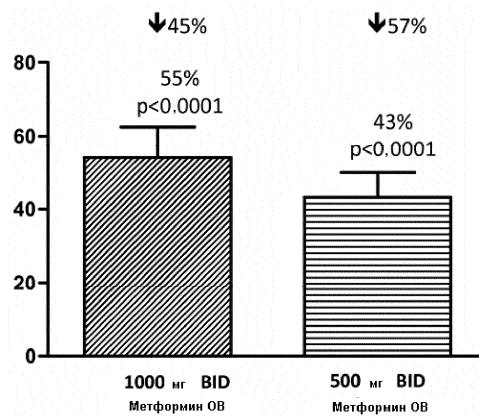
Фиг. 6



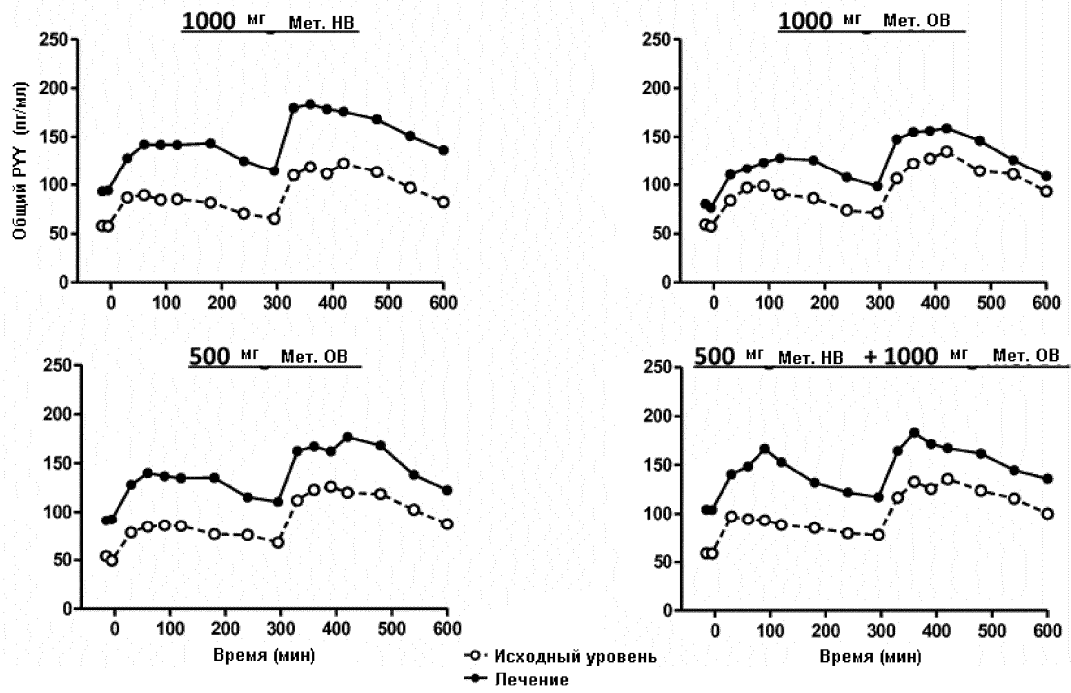
Фиг. 7А, 7В



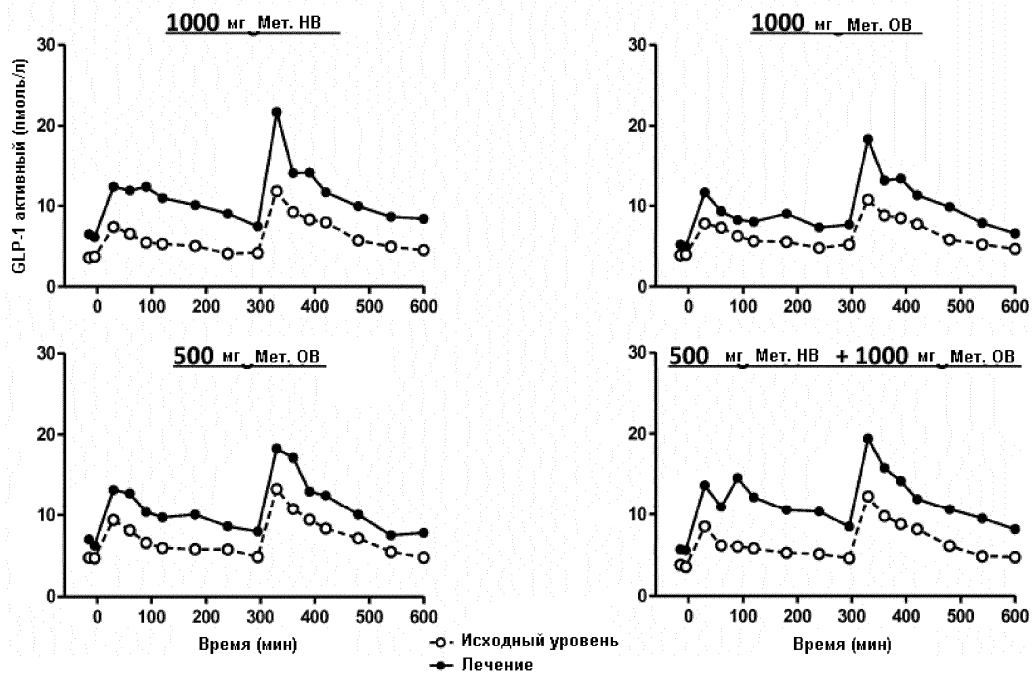
Фиг. 8



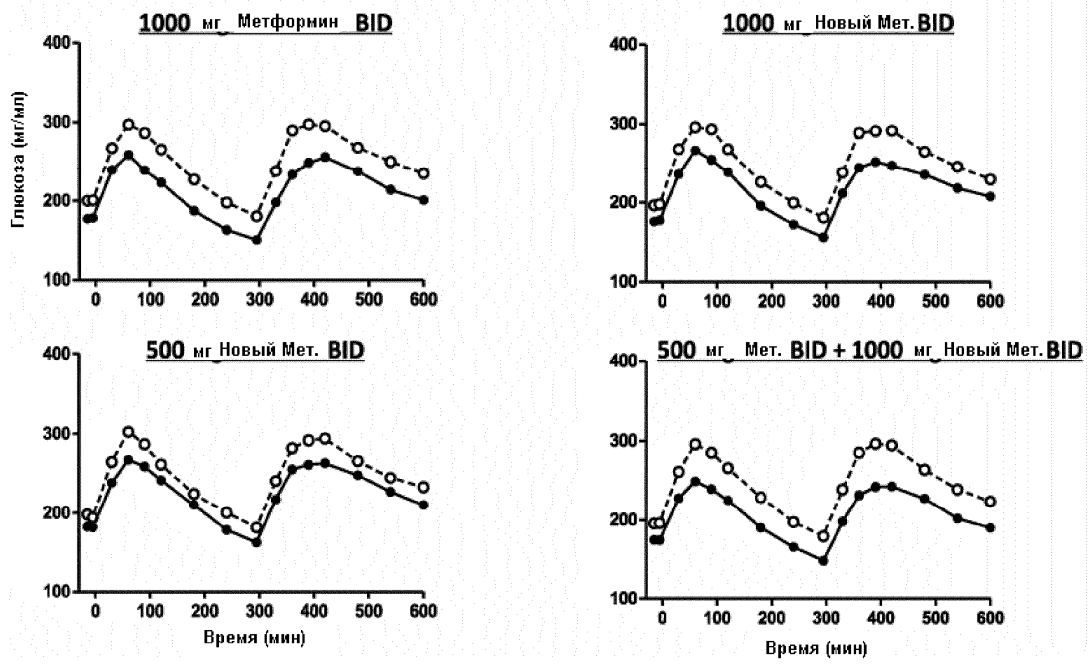
Фиг. 9



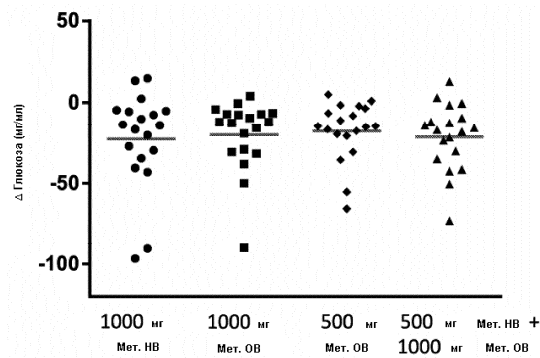
Фиг. 10



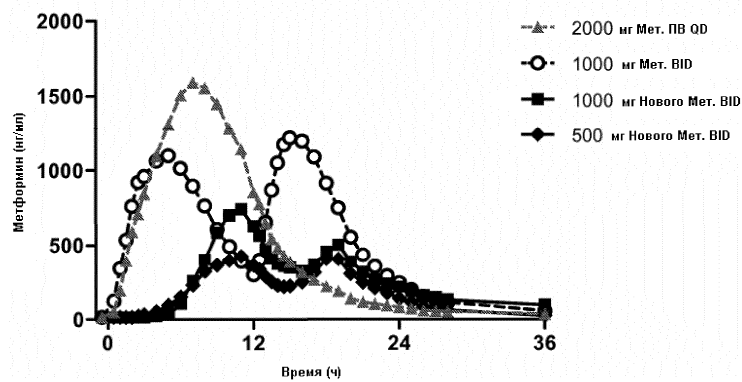
Фиг. 11



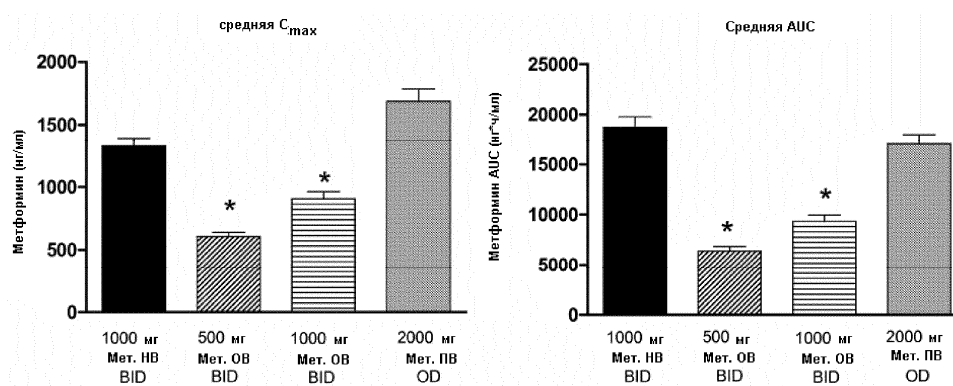
Фиг. 12



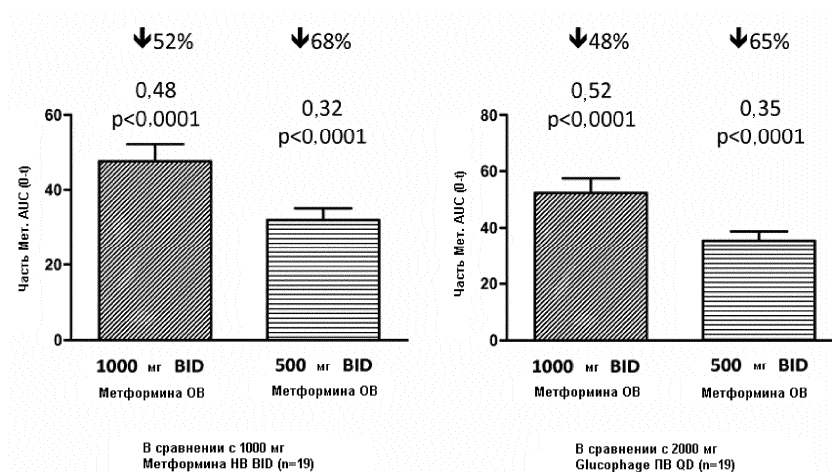
Фиг. 13



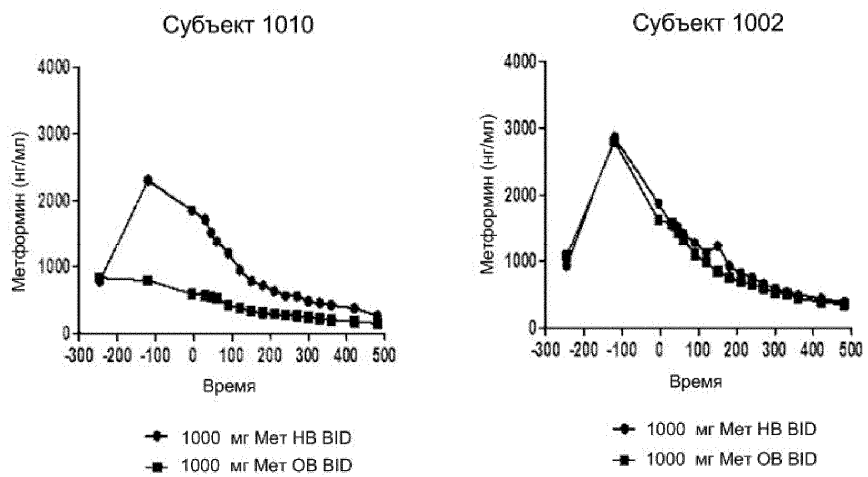
Фиг. 14



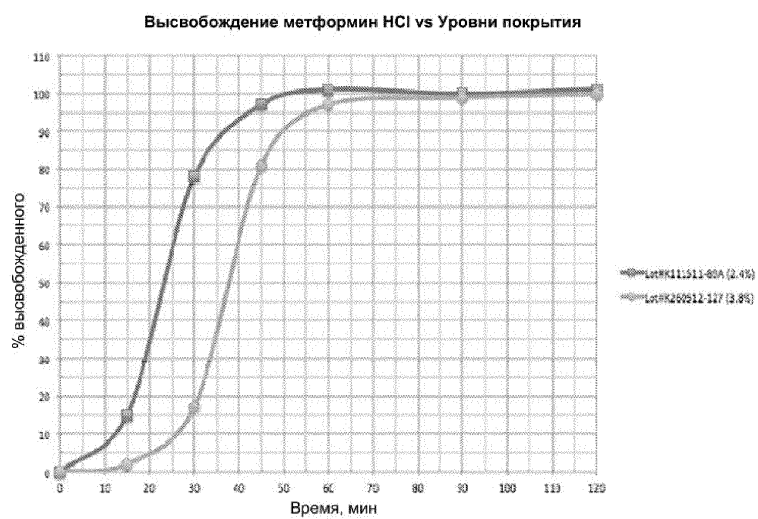
Фиг. 15



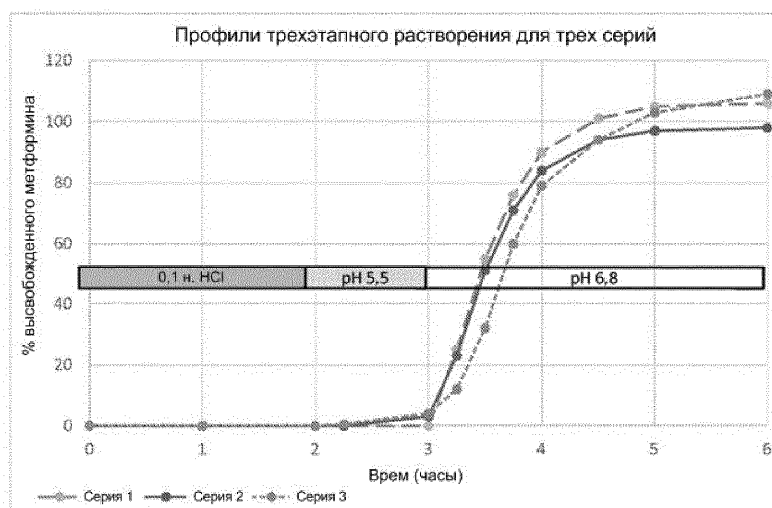
Фиг. 16



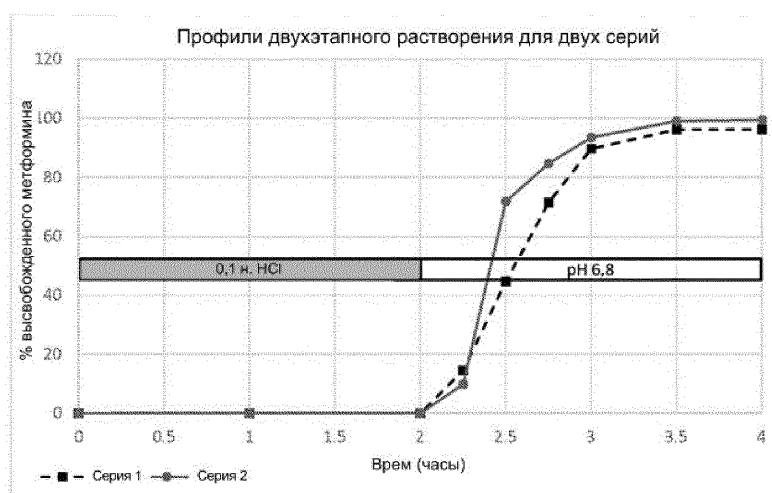
Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20

