

Данное изобретение относится к способу лечения, в частности к способу лечения сахарного диабета, особенно инсулиннезависимого сахарного диабета (NIDDM) (или диабета типа II), и состояний, связанных с сахарным диабетом.

Бигуанидные антигипергликемические агенты обычно используют в лечении NIDDM (или диабета типа II). 1,1-диметилбигуанидин (или метформин) является примером бигуанидного антигипергликемического агента.

Европейская патентная заявка с № публикации 0 306 228 относится к некоторым производным тиазолидиндиона, описанным в качестве соединений, имеющих антигипергликемическую и гиполлипидемическую активность. Один конкретный тиазолидиндион, описанный в EP 0306228, представляет собой 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этоксифенил]тиазолидин-2,4-дион (далее "соединение (I)"). В WO94/05659 описаны некоторые соли соединения (I), в том числе его малеат.

Соединение (I) является примером класса антигипергликемических агентов, известных как "сенситизаторы инсулина". В частности, соединение (I) является тиазолидиндионовым сенситизатором инсулина.

Публикации №№ 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740 европейских патентных заявок; публикации 92/18501, 93/02079, 93/22445 международных патентных заявок и патенты Соединенных Штатов №№ 5104888 и 5478852 также описывают некоторые тиазолидиндионовые сенситизаторы инсулина.

Другие семейства соединений, признаваемых обычно в качестве соединений, имеющих сенситизирующую инсулин активность, являются соединениями, типы которых описаны в публикациях международных патентных заявок WO93/21166 и WO94/01420. Эти соединения называются "ациклическими сенситизаторами инсулина". Другие примеры ациклических сенситизаторов инсулина описаны в патенте Соединенных Штатов № 5232945 и международных патентных заявок WO92/03425 и WO91/19702.

Примерами других сенситизаторов инсулина являются соединения, описанные в публикации 0533933 Европейской патентной заявки, в публикации 05271204 Японской патентной заявки и патенте Соединенных Штатов № 5264451.

Вышеупомянутые публикации включены в описание в качестве ссылки.

Неожиданно было найдено, что соединение (I) в сочетании с бигуанидным антигипергликемическим агентом обеспечивает особенно благоприятное действие на регуляцию гликемии и, следовательно, не проявляет неблагоприятных действий, такое сочетание применимо, в

частности, для лечения сахарного диабета, в частности диабета типа II, и состояний, связанных с сахарным диабетом.

Таким образом, данное изобретение обеспечивает способ лечения сахарного диабета, в частности, диабета типа II, и состояний, связанных с сахарным диабетом, у млекопитающего, такого как человек, предусматривающий введение эффективного нетоксичного и фармацевтически приемлемого количества сенситизатора инсулина, такого как соединение (I), и бигуанидного антигипергликемического агента млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В другом аспекте это изобретение обеспечивает сенситизатор инсулина, такой как соединение (I), вместе с бигуанидным антигипергликемическим агентом для применения в способе лечения сахарного диабета, в частности, диабета типа II, и состояний, связанных с сахарным диабетом.

Этот способ предусматривает либо совместное введение сенситизатора инсулина, такого как соединение (I), и бигуанидного антигипергликемического агента, либо их последовательное введение.

Совместное введение включает введение композиции, которая содержит как сенситизатор инсулина, такой как соединение (I), так и бигуанидный антигипергликемический агент, или, по существу, одновременное введение отдельных композиций каждого агента.

В другом аспекте это изобретение обеспечивает применение сенситизатора инсулина, такого как соединение (I), и бигуанидного антигипергликемического агента для приготовления композиции для лечения сахарного диабета, в частности диабета типа II, и состояний, связанных с сахарным диабетом.

Подходящим бигуанидным антигипергликемическим агентом является метформин, буформин или фенформин, особенно метформин.

Подходящим тиазолидиндионовым сенситизатором инсулина является соединение (I).

Другие подходящие тиазолидиндионовые сенситизаторы инсулина включают (+)-5-[[4-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-1-бензопиран-2-ил)метокси]фенил]метил]-2,4-тиазолидиндион (или троглитазон), 5-[4-[(1-метилциклогексил)метокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (или циглитазон), 5-[4-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этоксифенил]тиазолидин-2,4-дион (или пиоглитазон) или 5-[(2-бензил-2,3-дигидробензопиран)-5-илметил]тиазолидин-2,4-дион (или энглитазон).

В одном конкретном аспекте этот способ предусматривает введение от 2 до 12 мг соединения (I), в частности, при расчете введения на день.

Конкретно, этот способ предусматривает введение от 2 до 4, от 4 до 8 или от 8 до 12 мг соединения (I) в день.

Конкретно, этот способ предусматривает введение от 2 до 4 мг соединения (I), в частности, при расчете введения на день.

Конкретно, этот способ предусматривает введение от 4 до 8 мг соединения (I), в частности, при расчете введения на день.

Конкретно, этот способ предусматривает введение от 8 до 12 мг соединения (I), в частности, при расчете введения на день.

Предпочтительно этот способ предусматривает введение 2 мг соединения (I), в частности, при расчете введения на день.

Предпочтительно этот способ предусматривает введение 4 мг соединения (I), в частности, при расчете введения на день.

Предпочтительно этот способ предусматривает введение 8 мг соединения (I), в частности, при расчете введения на день.

Сенсибилизатор инсулина, такой как соединение (I), и бигуанидный антигипергликемический агент вводят, каждый, в фармацевтически приемлемой форме, в том числе в виде фармацевтически приемлемых производных, таких как фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и сольваты, по необходимости, соответствующего фармацевтически активного агента. В некоторых случаях названия, используемые для соответствующего бигуанида, могут относиться к конкретной фармацевтической форме соответствующего активного агента: должно быть понятно, что все фармацевтически приемлемые формы активных агентов *per se* включены в это изобретение.

Подходящие фармацевтически приемлемые формы сенсибилизаторов инсулина включают формы, описанные в вышеупомянутых публикациях.

Подходящие фармацевтически приемлемые формы соединения (I) включают формы, описанные в вышеупомянутых патентах и патентных заявках, таких как EP 0306228 и WO94/05659, в частности, фармацевтически приемлемые формы солей. Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью для соединения (I) является малеат.

Подходящие фармацевтически приемлемые формы сольватов соединения (I) включают формы, описанные в EP 0306228 и WO94/05659, в частности, гидраты.

Подходящие фармацевтически приемлемые формы бигуанидного антигипергликемического агента зависят от конкретного используемого агента, но включают в себя известные фармацевтически приемлемые формы конкретного выбранного соединения. Такие производные могут быть найдены или на них даны ссылки в стандартных справочниках, таких как Фармакопея Великобритании и Фармакопея Соединенных Штатов, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical

Press) (например, см. 31st Edition page 341 и цитированные в ней страницы).

Подходящая фармацевтически приемлемая форма метформина представляет собой кислотную-аддитивную соль, такую как гидрохлорид.

Соединение (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтически приемлемый сольват могут быть получены с применением известных способов, например, способов, описанных в EP 0306228 и WO94/05659. Описания EP 0306228 и WO94/05659 включены здесь в качестве ссылки.

Соединение (I) может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, все они охватываются термином соединение (I), в виде индивидуальных таутомерных форм или в виде их смесей. Соединение (I) содержит хиральный атом углерода и, следовательно, может существовать в двух стереоизомерных формах, и термин Соединение (I) включает все эти изомерные формы, как индивидуальные изомеры, так и смеси изомеров, в том числе рацематы.

Сенсибилизатор инсулина или выбранный бигуанидный антигипергликемический агент получают в соответствии со способами, которые могут быть найдены или на которые даны ссылки в стандартных справочниках, таких как Фармакопея Великобритании и Фармакопея Соединенных Штатов, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (например, см. 31st Edition page 341 и цитированные в ней страницы), или как описано в вышеупомянутых публикациях.

В описании термин "состояния, связанные с диабетом" включает состояния, связанные с преддиабетическим состоянием, состояния, связанные с самим сахарным диабетом, и осложнения, связанные с сахарным диабетом.

Термин "состояния, связанные с преддиабетическим состоянием" включает состояния, такие как инсулинорезистентность, в том числе наследственная инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе и гиперинсулинемия.

"Состояния, связанные с самим сахарным диабетом" включают гипергликемию, инсулинорезистентность, в том числе приобретенную инсулинорезистентность, и ожирение. Другие состояния, связанные с самим сахарным диабетом, включают гипертензию и сердечно-сосудистое заболевание, в частности, атеросклероз, и состояния, связанные с инсулинорезистентностью. Состояния, связанные с инсулинорезистентностью, включают поликистозный овариальный синдром и индуцированную стероидом инсулинорезистентность и диабет беременных.

"Осложнения, связанные с сахарным диабетом" включают почечное заболевание, в частности, почечное заболевание, связанное с диабетом типа II, невропатию и ретинопатию.

Почечные заболевания, связанные с диабетом типа II, включают нефропатию, гломеруло-нефрит, гломерулярный склероз, нефротический синдром, гипертензивный нефросклероз и терминальную стадию почечной недостаточности (абсолютную недостаточность).

Термин "фармацевтически приемлемый" включает как применение для человека, так и ветеринарное применение: например, термин "фармацевтически приемлемый" включает приемлемое в ветеринарии соединение.

Во избежание сомнения, при ссылке на скалярные количества, в том числе количества в мг, соединения (I) в фармацевтически приемлемой форме, указанное скалярное количество дается относительно самого соединения (I): например, 2 мг соединения (I) в форме малеата является количеством малеата, которое содержит 2 мг соединения (I).

Сахарный диабет является предпочтительно диабетом типа II.

Показано, что особенно благоприятное действие на регуляцию гликемии, обеспечиваемое лечением по способу этого изобретения, является синергическим действием относительно контроля, ожидаемого от суммы действий индивидуальных активных агентов.

Гликемическая регуляция может быть охарактеризована с использованием общепринятых способов, например, посредством измерения обычно используемого показателя гликемической регуляции, такого как содержание глюкозы или гликозилированного гемоглобина в плазме при воздержании от еды (HbA1c). Такие показатели определяют при помощи стандартной методологии, например, описанной в Tuescher A., Richterich P., Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 and 390 и Frank P., "Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurement", Clinical Products 1988.

В предпочтительном аспекте уровень дозы каждого из активных агентов при применении в соответствии со способом лечения данного изобретения будет меньшим, чем это требовалось бы на основании чисто аддитивного действия на регуляцию гликемии.

Имеется также указание на то, что способ лечения данного изобретения будет вызывать улучшение, относительно индивидуальных агентов, в уровнях более поздних конечных продуктов гликозилирования (AGE), лептина и сывороточных липидов, в том числе общего холестерина, HDL-холестерина, LDL-холестерина, в том числе в их соотношениях, в частности, улучшение в сывороточных липидах, в том числе в общем холестерине, HDL-холестерине, LDL-холестерине, в том числе улучшения в их соотношениях.

В способе этого изобретения эти активные лекарственные средства предпочтительно вводятся в форме фармацевтической композиции. Как указано выше, такие композиции могут вклю-

чать как оба лекарственных средства, так и только одно из этих лекарственных средств.

Таким образом, в одном аспекте данного изобретения обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая сенсibilизатор инсулина, такой как соединение (I), и, в частности, от 2 до 12 мг соединения (I), бигуанидный антигипергликемический агент и фармацевтически приемлемый носитель.

Такие композиции могут быть получены смешиванием сенсibilизатора инсулина, такого как соединение (I), в частности, от 2 до 12 мг соединения (I), бигуанидного антигипергликемического агента и фармацевтически приемлемого носителя.

Обычно эти композиции приспособлены для перорального введения. Однако, они могут быть приспособлены для других способов введения, например парентерального введения, подъязычного или чрескожного введения.

Эти композиции могут быть в форме таблеток, капсул, порошков, гранул, пастилок, суппозиторий, воссоздаваемых порошков или жидких препаратов, таких как стерильные парентеральные растворы или суспензии.

Для получения постоянства введения предпочтительно, чтобы композиция этого изобретения была в форме стандартной (единичной) дозы.

Стандартными лекарственными формами для перорального введения могут быть таблетки и капсулы и могут содержать общепринятые наполнители, такие как связывающие агенты, например сироп, аравийская камедь, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например лактозу, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; таблетующие смазывающие вещества, например стеарат магния; дезинтеграторы, например крахмал, поливинилпирролидон, натрийкрахмалгликолят или микрокристаллическую целлюлозу; или фармацевтически приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия.

Эти композиции предпочтительно находятся в стандартной лекарственной форме в количестве, пригодном для рассматриваемой суточной дозы.

Пригодные дозы соединения (I) включают 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 мг соединения (I).

Композиция этого изобретения может вводиться от 1 до 6 раз в день, но наиболее предпочтительно 1 или 2 раза в день.

Конкретные дозы соединения (I) представляет собой дозы 2, 4 мг/день, в том числе 2 мг дважды в день, и 8 мг/день, в том числе 4 мг дважды в день.

Приемлемые стандартные дозы сенсibilизатора инсулина или бигуанидного антигипергликемического агента, такого как метформин, включают известные дозы соединений, которые описаны или на которые даются ссылки в таких

справочниках, как Фармакопея Великобритании и Фармакопея Соединенных Штатов, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (например, см. 31st Edition page 341 и цитированные в ней страницы), или которые описаны в вышеупомянутых публикациях.

Приемлемые дозы метформина включают до 3000 мг в день, в стандартных дозах 500 мг (например, два или три раза в день) или 850 мг (например, два раза в день), одним из примеров дозы метформина является 500 мг в день с увеличением от одного раза до пяти раз в день.

Таким образом, один пример этого способа включает введение 4 или 8 мг соединения (I) (2 мг дважды в день или 4 мг дважды в день, соответственно) и 1000 мг или 2500 мг метформина (500 мг дважды в день или 500 мг пять раз в день соответственно).

Твердые пероральные композиции могут быть приготовлены общепринятыми способами смешивания, заполнения или таблетирования. Повторяемые операции смешивания могут быть использованы для распределения активного агента в этих композициях при использовании больших количеств наполнителей. Такие операции являются, конечно, общепринятыми в данной области. Таблетки могут быть покрыты в соответствии со способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике, в частности, энтеросолюбильным покрытием.

Пероральные жидкие препараты могут быть в форме, например, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут быть представлены в виде сухого продукта, предназначенного для воссоздания водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут содержать общепринятые добавки, такие как суспендирующие агенты, например сорбит, сироп, метилцеллюлоза, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия, гидрогенизированные пищевые жиры; эмульгаторы, например лецитин, моноолеат сорбитана или аравийскую камедь; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, маслянистые эфиры, такие как сложные эфиры глицерина, пропиленгликоля или этилового спирта; консерванты, например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту; и, если желательно, общепринятые корригенты или красящие агенты.

Для парентерального введения жидкие стандартные лекарственные формы готовятся с использованием этого соединения и стерильного носителя и, в зависимости от используемой концентрации, могут быть либо суспендированы, либо растворены в носителе. В приготовлении растворов это соединение может быть растворено в воде для инъекций и стерилизовано

фильтрованием перед заполнением подходящего флакона или ампулы и герметичным закрытием. Предпочтительно в носителе могут быть растворены адьюванты, такие как местный анестетик, консервант и буферизирующие агенты. Для повышения стабильности композиция может быть заморожена после помещения во флакон и вода может быть удалена под вакуумом. Парентеральные суспензии готовят, по существу, таким же образом, за исключением того, что соединение (I) суспендируют в носителе вместо растворения, и стерилизация не может быть выполнена фильтрованием. Соединение может быть стерилизовано экспонированием с этиленоксидом перед суспендированием в стерильном носителе. Предпочтительно в композицию включают поверхностно-активное вещество или смачивающий агент для облегчения однородного распределения соединения.

Композиции могут содержать от 0,1 до 99% по весу, предпочтительно 10-60% по весу, активного материала, в зависимости от способа введения.

Композиции могут, если желательно, быть в форме упаковки, сопровождаемой написанной или напечатанной инструкциями применения.

Эти композиции готовят в соответствии с общепринятыми способами, такими как описанные в стандартных справочниках, например, таких как Фармакопея Великобритании и Фармакопея Соединенных Штатов, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (например, см. 31st Edition page 341 и цитированные в ней страницы) и Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

В следующем аспекте данное изобретение обеспечивает также фармацевтическую композицию, содержащую сенсibilизатор инсулина, такой как соединение (I), в частности от 2 до 12 мг соединения (I), бигуанидный антигипергликемический агент и фармацевтически приемлемый носитель для них, для применения в качестве активного терапевтического вещества.

В частности, данное изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую сенсibilизатор инсулина, такой как соединение (I), в частности от 2 до 12 мг соединения (I), бигуанидный антигипергликемический агент и фармацевтически приемлемый носитель для них, для применения в лечении сахарного диабета, в частности диабета типа II, и состояний, связанных с сахарным диабетом.

Диапазон от 2 до 4 мг включает диапазон 2,1-4; 2,2-4; 2,3-4; 2,4-4; 2,5-4; 2,6-4; 2,7-4; 2,8-4; 2,9-4 или 3-4 мг.

Диапазон от 4 до 8 мг включает диапазон 4,1-8; 4,2-8; 4,3-8; 4,4-8; 4,5-8; 4,6-8; 4,7-8; 4,8-8; 4,9-8; 5-8; 6-8 или 7-8 мг.

Диапазон от 8 до 12 мг, включает диапазон 8,1-12; 8,2-12; 8,3-12; 8,4-12; 8,5-12; 8,6-12; 8,7-12; 8,8-12; 8,9-12; 9-12; 10-12 или 11-12 мг.

Не были обнаружены вредные токсикологические эффекты для композиций или способов этого изобретения в вышеупомянутых диапазонах доз.

Следующий пример иллюстрирует это изобретение, но никаким образом не ограничивает его.

Пример.

Это исследование оценивало фармакокинетику (ФК) соединения (I) и метформина (M), введенных по отдельности и в сочетании. Шестьнадцать мужчин-добровольцев в возрасте 22-55 лет получали перорально соединение (I) (2 мг каждые 12 ч), M (500 мг каждые 12 ч) или их комбинацию, в каждом случае в течение 4 дней. Плазму, взятую в день 4 каждой схемы лечения, оценивали на концентрации соединения (I) и M. Пероральные дозы соединения (I) и M были безопасными и хорошо переносились по отдельности или в комбинации. Не было приступов гипогликемии и совместное введение не приводило к увеличению концентрации молочной кислоты в крови.

Параметр [единицы]	M		Соединение (I)	
	Отдельно	Комбинация	Отдельно	Комбинация
AUC(0-12) [нг·ч/мл]	626 (494-866)	629 (418-912)	6508 (4694-8705)	6575 (4773-9230)
C макс [нг/мл]	105 (78,9-150,2)	104 (76,5-139,2)	901 (620-1251)	918 (635-1344)
T макс [ч]	3,0 (2,4-4,0)	3,5 (1,5-4,0)	3,0 (1,0-6,0)	3,5 (1,5-6,0)
T 1/2 [ч]	3,22 (2,45-5,01)	3,21 (2,56-4,64)	3,24 (2,56-4,19)	3,41 (2,64-4,58)

Комбинация=совместное введение соединения (I) + M

Совместное введение соединения (I) и M не влияло на фармакокинетику стационарного состояния (AUC(0-12), C макс, T макс или T 1/2) любого из лекарственных средств. Поскольку не было влияния на концентрацию M в плазме, совместное введение соединения (I) не будет усиливать зависимость от концентрации токсичность M.

Композиции соединения (I)

А. Приготовление концентрата.

Приблизительно две трети моногидрата лактозы пропускают через подходящее сито и смешивают с размолотым малеатом соединения (I). Натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и остальную лактозу пропускают через подходящее сито и добавляют к этой смеси. Затем продолжают смешивание. Затем полученную смесь просеивают, сушат в сушилке с псевдооживленным слоем и высушенные гранулы пропускают еще через одно сито и наконец гомогенизируют.

Состав в % гранулированного концентрата

Ингредиент	Количество, %
Размолотое соединение (I) в виде малеата	13,25 (чистого малеата)
Натрийкрахмалгликолят	5,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	5,00
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0
Лактоза, моногидрат, обычной чистоты	до 100
Очищенная вода	*

* Удалялась во время обработки.

В. Приготовление таблеток из этого концентрата.

Гранулы из концентрата помещают в барабанный смеситель. Приблизительно две трети лактозы просеивают и добавляют в смеситель. Микрокристаллическую целлюлозу, натрийкрахмалгликолят, стеарат магния и остальную лактозу просеивают и добавляют в смеситель и эту смесь смешивают вместе. Затем полученную смесь прессуют на роторном таблетировочном прессе до целевого веса 150 мг для таблеток 1, 2 и 4 мг и до целевого веса 300 мг для таблеток 8 мг.

Затем ядро таблеток переносят в таблетировочную машину для нанесения покрытий, предварительно нагретую теплым воздухом (приблизительно 65°C), и покрывают пленкой до тех пор, пока вес таблетки не увеличится на 2,0%-3,5%.

	Количество, мг на таблетку			
	1,0 мг	2,0 мг	4,0 мг	8,0 мг
Концентрация таблетки				
Активный ингредиент:				
Гранулы концентрата малеата соединения (I)	10,00	20,00	40,00	80,00
Другие ингредиенты:				
Натрийкрахмалгликолят	6,96	6,46	5,46	10,92
Микрокристаллическая целлюлоза	27,85	25,85	21,85	43,70
Лактоза, моногидрат	104,44	96,94	81,94	163,88
Стеарат магния	0,75	0,75	0,75	1,50
Общий вес ядра таблетки	150,0	150,0	150,0	300,0
Водный материал для пленочного покрытия	4,5		4,5	9,0
Общий вес покрытой пленкой таблетки	154,5	154,5	154,5	309,0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения сахарного диабета и состояний, связанных с сахарным диабетом, у млекопитающих, включающий введение от 2 до 12 мг 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этокс]бензил]тиазолидин-2,4-диона (соединение I) или его фармацевтически приемлемой формы и бигуанидного антигипергликемического агента млекопитающему, нуждающемуся в этом.

2. Способ по п.1, в котором бигуанидным антигипергликемическим агентом является метформин.

3. Способ по п.1, в котором бигуанидным антигипергликемическим агентом является гидрхлорид метформина.

4. Способ лечения сахарного диабета и состояний, связанных с сахарным диабетом, у

млекопитающих, включающий введение эффективного нетоксичного и фармацевтически приемлемого количества 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этокси]бензил]тиазолидин-2,4-диона (соединение I) или его фармацевтически приемлемой формы и метформина или его фармацевтически приемлемой формы млекопитающему, нуждающемуся в этом.

5. Способ по п.1, в котором метформин представлен в форме метформина гидрохлорида.

6. Способ по любому из пп.1-5, включающий введение от 2 до 4, от 4 до 8 или от 8 до 12 мг соединения (I).

7. Способ по любому из пп.1-6, включающий введение от 2 до 4 мг соединения (I).

8. Способ по любому из пп.1-6, включающий введение от 4 до 8 мг соединения (I).

9. Способ по любому из пп.1-6, включающий введение от 8 до 12 мг соединения (I).

10. Способ по любому из пп.1-6, включающий введение 2 мг соединения (I).

11. Способ по любому из пп.1-6, включающий введение 4 мг соединения (I).

12. Способ по любому из пп.1-6, включающий введение 8 мг соединения (I).

13. Фармацевтическая композиция для лечения сахарного диабета и состояний, связанных с сахарным диабетом, содержащая эффективное нетоксичное и фармацевтически приемлемое количество 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пири-

дил)амино)этокси]бензил]тиазолидин-2,4-диона (соединение I), бигуанидный антигипергликемический агент и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой бигуанидным антигипергликемическим агентом является метформин.

15. Композиция по п.13, в которой бигуанидным антигипергликемическим агентом является гидрохлорид метформина.

16. Композиция по любому из пп.13-15, содержащая 500 или 850 мг гидрохлорида метформина.

17. Композиция по любому из пп.13-16, содержащая от 2 до 12 мг соединения (I).

18. Применение фармацевтической композиции, содержащей 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (соединение I), бигуанидный антигипергликемический агент и фармацевтически приемлемый носитель в качестве терапевтически активного вещества.

19. Применение фармацевтической композиции, содержащей 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (соединение I), бигуанидный антигипергликемический агент и фармацевтически приемлемый носитель в качестве лекарственного средства для лечения сахарного диабета и состояний, связанных с сахарным диабетом.

