



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114527** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2015 04529**
(22) Дата подання заявки: **07.10.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **26.06.2017**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10-2012-0111404**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **08.10.2012**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **KR**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.07.2015, Бюл.№ 13**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.06.2017, Бюл.№ 12**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/KR2013/008932, 07.10.2013**

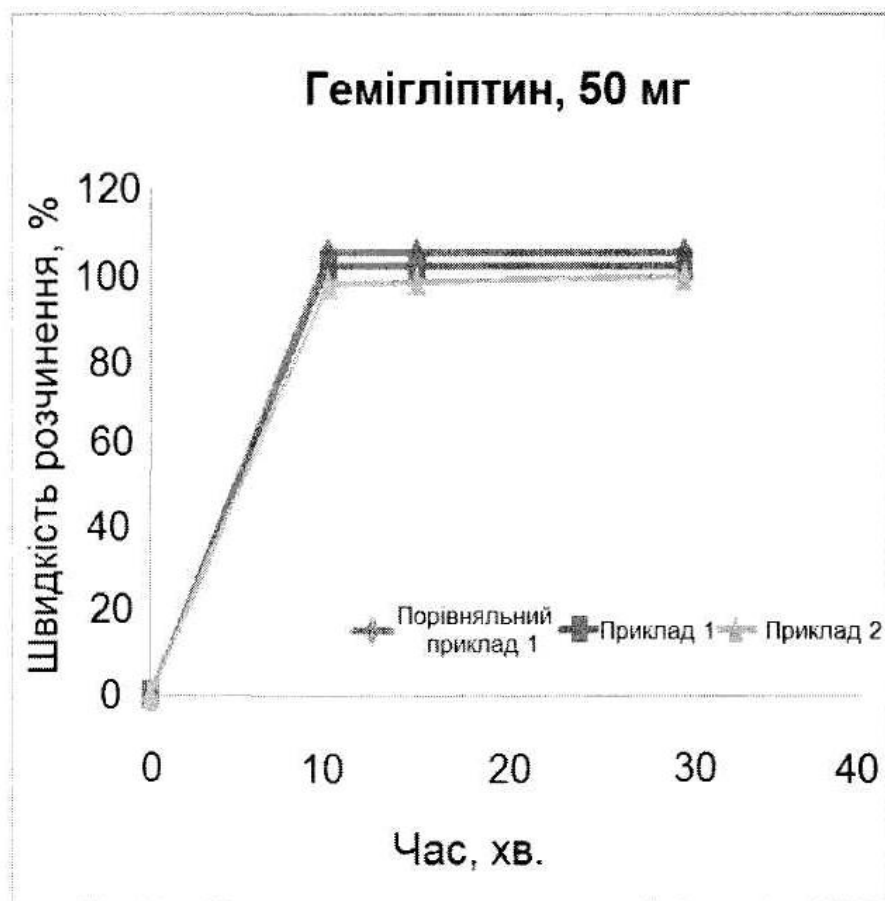
(72) Винахідник(и):
**Кім Гин Тае (KR),
Юн Дук Іл (KR),
Парк Кі Сук (KR)**
(73) Власник(и):
**ЕЛДЖІ ЛАЙФ САЕНСЕЗ ЛТД.,
LG Gwanghwamun Bldg., 58, Saemunan-ro
(Sinmunno 2-ga), Jongno-gu, Seoul 110-783,
Republic of Korea (KR)**
(74) Представник:
**Федорова Ірина Олександрівна, реєстр.
№11**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2010074950 A1, 25.03.2010
WO 2012049566 A1, 19.04.2012
WO 2012120040 A1, 13.09.2012
US 2010323011 A1, 23.12.2010
US 2011206766 A1, 25.08.2011
WO 2012/090225 A2, 05.07.2012
EP 2356985 A1, 17.08.2011
RHEE E J ET AL. Efficacy and safety of gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone / DIABETOLOGIA, & 48TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-DIABETES; BERLIN, GERMANY. - OCTOBER 01 -05, 2012. - vol. 55, Suppl. - P. S352

(54) КОМБІНОВАНІ ЛІКИ, ЩО МІСТЯТЬ ГЕМІГЛІПТИН І МЕТФОРМІН, І СПОСІБ ЇХ ВИГОТОВЛЕННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується комбінованих ліків, що містять перший шар, що містить метформін, і другий шар, що містить гемігліптин, і спосіб виготовлення таких комбінованих ліків

UA 114527 C2



Фіг. 1

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується комбінованих ліків, що містять як активні компоненти гемігліптин і метформін, а також способу виготовлення таких ліків.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

5 Розрізняють два типи діабету - діабет 1 типу (інсулінозалежний) і діабет 2 типу (інсулінонезалежний або інсулінорезистентний), котрий виявляють у більше ніж 90 % хворих на діабет.

Діабет 2 типу є хронічною, прогресуючою хворобою, яка впливає зі складної патологічної фізіології та залучає подвійну ендокринну дію інсулінорезистентності та розладу секреції інсуліну. Лікування діабету 2 типу, яке зазвичай починають з дієти та фізичних вправ, приводить до однієї лише фармакотерапії, в котрій застосовуються пероральні медикаменти від діабету. У певної частини хворих рівні глюкози у крові на ранній стадії дозволяє регулювати звичайна фармакотерапія без залучення інших інструментів. Проте більшість хворих після постановки діагнозу потребує комбінаційної терапії протягом декількох років, оскільки для регулювання їхніх рівнів глюкози однієї лише фармакотерапії замало. З іншого боку, оскільки діабет 2 типу є хворобою прогресуючою, більшість хворих, що показали хороші початкові результати лікування звичайною комбінаційною терапією, зазнають труднощів з підтриманням стабільного рівня глюкози впродовж тривалого часу і потребують збільшення кількості прийому ліків або додаткового лікування. Сучасна комбінаційна терапія, хоча і дозволяє поліпшити контроль глюкози у крові, має поряд зі своїми власними обмеженнями також побічні ефекти, такі як гіпоглікемія, збільшення маси тіла тощо. Крім того, комбінування двох або більше пероральних протидіабетичних агентів викликає у багатьох хворих відчуття дискомфорту і може призвести до відмови пацієнта від дотримання призначеного курсу лікування і навіть до несприятливого результату лікування.

Гемігліптин, нещодавно створений інгібітор DPP-IV (дипептидилпептидази 4), активуючи інкретин, демонструє стабільне зниження рівня глюкози у крові. Крім того, гемігліптин не має побічних ефектів, характерних для відомих пероральних протидіабетичних препаратів, тобто гіпоглікемії та набирання маси тіла, і демонструє низький ризик спричинення серцево-судинних розладів, що, таким чином, вже ставить їх попереду сульфонілсечовин.

Отже, з огляду на вищевикладене, авторами даного винаходу були проведені інтенсивні дослідження стосовно комбінування двох і більше протидіабетичних препаратів, які мають різні механізми підсилення терапевтичного ефекту, зменшення побічних ефектів і поліпшення сприйняття ліків пацієнтом. У результаті цих досліджень було виявлено, що поставлені цілі можуть бути досягнуті шляхом комбінування гемігліптину і метформіну, що й було покладено в основу даного винаходу.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Технічне завдання

Метою даного винаходу є створення фармацевтичної композиції для профілактики і лікування діабету, котра містить як активні компоненти протидіабетичні агенти з різними механізмами дії.

Крім того, метою даного винаходу є створення способу виготовлення фармацевтичної композиції для профілактики і лікування діабету, котра містить як активні компоненти протидіабетичні агенти з різними механізмами дії.

Суть винаходу

Таким чином, для вирішення поставленого технічного завдання даним винаходом пропонується фармацевтична композиція, яка складається із першого шару, що містить метформін, і другого шару, що містить гемігліптин.

У фармацевтичній композиції за даним винаходом, перший шар, що містить метформін, може покриватися другим шаром, що містить гемігліптин.

Інша мета даного винаходу досягається у способі виготовлення комбінованих ліків, що містять гемігліптин і метформін, де зазначений спосіб включає у себе такі стадії:

(а) змішування гемігліптину з фармацевтично прийнятним ексципієнтом;

(b) змішування метформіну з фармацевтично прийнятним ексципієнтом і гранулювання суміші; і

(c) змішування суміші, приготованої на стадії (а), з гранулами, приготованими на стадії (b).

У способі за даним винаходом, стадію (c) здійснюють переважно шляхом пресування суміші, що містить гемігліптин і гранул, що містять метформін, у двошарову таблетку. В альтернативному варіанті, стадія (c) може здійснюватися шляхом покриття таблетки, виконаної із гранул, що містять метформін, сумішшю, що містить гемігліптин.

Згідно з даним винаходом, завдяки комбінуванню гемігліптину - інгібітору DPP-IV -з метформіном, у ролі протидіабетичних агентів з різними механізмами дії, терапевтичний ефект підсилюється внаслідок синергічної дії цих ліків, причому побічні ефекти лікувальних препаратів слабшають, а сприйняття цих препаратів пацієнтом поліпшується. Крім того, даним винаходом пропонуються комбіновані ліки, що містять гемігліптин і метформін в окремих формах з метою подолання проблеми, зумовленої їх комбінуванням, і забезпечення однакового розчинення в окремих препаратах.

Відповідно до цього, перша особливість даного винаходу стосується фармацевтичної композиції з двошаровою структурою, яка складається із першого шару, що містить метформін, і другого шару, що містить гемігліптин.

Інша особливість даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, в котрій перший шар, що містить метформін, є покритим другим шаром, що містить гемігліптин.

Для виготовлення комбінованих ліків, що містять гемігліптин і метформін в окремих формах згідно з даним винаходом, гемігліптин готують у формі суміші з ексципієнтом, а метформін гранулюють, після чого комбіновані ліки із гемігліптину і метформіну можуть готуватися шляхом змішування цих двох компонентів.

В одному із кращих варіантів спосіб виготовлення комбінованих ліків згідно з даним винаходом включає у себе такі стадії:

(а) змішування гемігліптину з фармацевтично прийнятним ексципієнтом;

(b) мокре гранулювання суміші метформіну з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, і сушку гранул; і

(с) змішування суміші, що містить гемігліптин, приготований на стадії (а), з гранулами, що містять метформін, приготованими на стадії (b).

В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, суміш, що містить гемігліптин, і гранули, що містять метформін готують окремо, а потім ці компоненти пресують у двошарову таблетку, що складається із шару гемігліптину і шару метформіну. Описані комбіновані ліки демонструють характеристики розчинення зі швидким вивільненням гемігліптину і пролонгованим вивільненням метформіну, причому ці характеристики розчинення не впливають одна на одну.

Можливим є також варіант здійснення даного винаходу, в котрому таблетку, що містить метформін, покривають шаром гемігліптину. Комбіновані ліки з покриттям можуть виготовлятися шляхом пресування гранул метформіну в таблетку, котру потім покривають гемігліптином, змішаним з основою покриття.

Фармацевтична композиція за даним винаходом може містити фармацевтично прийнятний носій або добавку. В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція може містити фармацевтично прийнятний ексципієнт, дезінтегратор, сполучне, мастило тощо. Ексципієнтом може служити, наприклад, мікрокристалічна целюлоза. Дезінтегратор може вибиратися, наприклад, серед кроскармелози натрію, кросповідону, натрію крохмаль гліколяту тощо. Сполучним може служити, наприклад, полівінілпіролідон, коповідон і т. п. Мастило може бути вибрано, наприклад, серед колоїдального двоокису кремнію, водного двоокису кремнію, стеарату магнію, стеарилфумарату натрію (Pruv[®]), гліцерил бегенату (Compritol 888[®]), стеарату кальцію, стеаринової кислоти, тальку тощо.

В іншому варіанті здійснення винаходу вищезгаданий другий шар, що містить гемігліптин, може не містити сполучного.

Крім того, фармацевтична композиція за даним винаходом може бути покрита плівкою. Таке плівкове покриття може бути створене зі звичайного матеріалу, такого як, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, коповідон, комплекту Opadry[®], комплекту Eudragit[®] тощо.

У комбінованих ліках за даним винаходом гемігліптин як активний компонент може міститися у формі гемігліптин тартрат · 1,5 гідратів і використовуватися в кількості від 10 до 80 % (мас), переважно від 10 до 70 % (мас.) відносно загальної маси шару гемігліптину. Метформін як інший активний компонент може міститися у формі метформін-гідрохлориду

і використовуватися в кількості від 40 до 80 % (мас), переважно від 50 до 70 % (мас.) відносно загальної маси шару метформіну.

У даному винаході шар гемігліптину може містити від 20 до 90 % (мас.) фармацевтично прийнятної добавки, а шар метформіну може містити від 20 до 60 % (мас.) фармацевтично прийнятної добавки. Це співвідношення застосовується до всіх препаратів згідно з даним винаходом, включаючи окремі гранули. Якщо препарат має величину цього співвідношення, що виходить за межі зазначеного інтервалу, то виготовлені таблетки можуть бути занадто великими і, отже, мати гірші умови їх прийому. Для забезпечення прийнятних умов вживання

шар гемігліптину може мати масу у кращому варіанті не більше 40 % (мас), у ще кращому варіанті - не більше 30 % (мас), а в найкращому варіанті - не більше 20 % (мас.) відносно маси шару метформіну.

У даному винаході шар метформіну демонструє характеристику розчинення, що відповідає пролонгованому вивільненню, і дозволяє використовувати фармацевтично прийнятні компоненти для цієї характеристики розчинення. У найкращому варіанті для створення відповідної матриці пролонгованого вивільнення використовується попередньо желатинізований крохмаль. Матричний компонент пролонгованого вивільнення міститься в кількості переважно від 40 до 80 % (мас), у кращому варіанті - від 50 до 70 % (мас), а в найкращому варіанті - від 55 до 65 % (мас.) відносно маси метформін гідрохлориду.

У фармацевтичній композиції за даним винаходом можуть використовуватися різноманітні фармацевтично прийнятні солі гемігліптину, серед котрих найбільш підходящою формою є гемігліптин тартрат • 1,5 гідрати. Структура і спосіб виготовлення гемігліптин тартрат • 1,5 гідратів описані в патенті (KR Patent No. 0776623), вміст якого включений тут шляхом посилання. Крім того, у фармацевтичній композиції за даним винаходом можуть використовуватися різноманітні фармацевтично прийнятні солі метформіну, серед котрих найбільш підходящою формою є метформіну гідрохлорид.

Корисна дія

Запропонована фармацевтична композиція, яка містить гемігліптин і метформін, дає чудовий ефект у профілактиці та лікуванні діабету та ускладнень від нього, і завдяки об'єднанню в єдиній синергійній комбінації двох її вищезазначених компонентів з різними механізмами дії зменшує побічні ефекти від цих компонентів, які б вони давали у випадку їх застосування окремо один від одного. Крім того, даним винаходом пропонуються комбіновані ліки, що містять гемігліптин і метформін в окремих формах і, таким чином, дозволяють подолати проблеми, зумовлені об'єднанням їх один з одним, і забезпечити однакові швидкості розчинення цих компонентів на відміну від однокомпонентних ліків.

Скорочений опис фігур креслення

На Фіг. 1 поданий графік, що ілюструє результати випробувань з розчинення гемігліптину в комбінованих ліках згідно з Прикладами 1 і 2 у порівнянні з однокомпонентними ліками згідно з Порівняльним прикладом 1.

На Фіг. 2 поданий графік, що ілюструє результати випробувань з розчинення метформіну в комбінованих ліках згідно з Прикладами 1 і 2 у порівнянні з однокомпонентними ліками згідно з Порівняльним прикладом 1.

Приклади здійснення винаходу

Нижче даний винахід розглядається більш детально на прикладах його практичного здійснення, які представлені тут виключно з метою ілюстрації даного винаходу і жодним чином не обмежують його об'єму.

Приклади 1 і 2. Виготовлення таблеток, що мають двошарову структуру і містять гемігліптин і метформін

Були виготовлені комбіновані ліки, що містили гемігліптин і метформін, де гемігліптин швидкого вивільнення не впливав на метформін пролонгованого вивільнення.

Таблиця 1

Компонент	Приклад 1	Приклад 2
Шар метформіну		
Метформіну гідрохлорид	500,0 мг	500,0 мг
Полівінілпіролідон	40,0 мг	40,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	50,0 мг	50,0 мг
Попередньо желатинізований крохмаль	300,0 мг	300,0 мг
Карбомер	90,0 мг	90,0 мг
Стеарат магнію	20,0 мг	20,0 мг
Частковий підсумок	1000,0 мг	1000,0 мг
Шар гемігліптину		
Гемігліптин тартрат • 1,5 гідрати	68,9 мг	34,45 мг
Мікрокристалічна целюлоза	121,1 мг	155,55 мг
Кроскармелоза натрію	6,0 мг	6,0 мг
Стеарилфумарат натрію	4,0 мг	4,0 мг
Частковий підсумок	200,0 мг	200,0 мг
Загальна кількість	1200,0 мг	1200,0 мг

Суміш гідрохлориду метформіну, мікрокристалічної целюлози і попередньо желатинізованого крохмалю гранулювали, використовуючи в ролі сполучного полівінілпіролідон, і отримані гранули просушували та змішували з карбомером і стеаратом магнію, одержуючи в результаті матеріал для метформінового шару. Матеріал для геміглїптінового шару готували із простої суміші усіх компонентів, включаючи геміглїптин тартрат • 1,5 гідрати. Із обох цих матеріалів - для метформінового шару і для геміглїптінового шару - шляхом пресування готували таблетки з двошаровою структурою і покривали їх плівковою оболонкою із барвника Opadry II.

Порівняльний приклад 1.

Однокомпонентний препарат геміглїптину та однокомпонентний препарат метформіну

Геміглїптінові 50 мг таблетки виробництва фірми LG Life Sciences Ltd. використовували як однокомпонентний препарат геміглїптину, а продажні 500 мг таблетки Glucophage XR використовували як однокомпонентний препарат метформіну.

Випробування 1. Випробування щодо розчинення геміглїптину і метформіну, виготовлених відповідно до вищеписаних Прикладів 1, 2 і Порівняльного прикладу

Таблетки з двошаровою структурою, одержані згідно з Прикладами 1 і 2, та однокомпонентні препарати згідно з Порівняльним прикладом 1 випробували на розчинення та проводили порівняння в таких умовах.

Умови розчинення

Елюат: рН 1,2 (900 мл)

Випробувальний прилад: Корзинковий метод Фармакопеї США (USP Basket Method), 100 об./хв.

Температура: 37 °C

Результати випробувань

На Фіг. 1 і 2 представлені графіки, які ілюструють результати випробувань щодо розчинення геміглїптину і метформіну в комбінованих ліках згідно з Прикладами 1 і 2 у порівнянні з однокомпонентним препаратом із Порівняльного прикладу 1.

Як можна бачити на Фіг. 1 і 2, покриті плівкою двошарові таблетки, що містять геміглїптин і метформін, приготовані згідно з Прикладами 1 і 2, продемонстрували приблизно такі самі швидкості розчинення, що й в однокомпонентних препаратах за Порівняльним прикладом 1.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Комбіновані ліки, які складаються із першого шару, що містить метформін, і другого шару, що містить геміглїптин.

2. Комбіновані ліки за п. 1, в яких перший шар, що містить метформін, є покритим другим шаром, що містить геміглїптин.

3. Комбіновані ліки за п. 1, в яких перший шар додатково містить попередньо желатинізований крохмаль.

4. Комбіновані ліки за п. 1 або 3, в яких другий шар додатково містить мікрокристалічну целюлозу.

5. Спосіб виготовлення комбінованих ліків за п. 1, який включає такі стадії:

(a) змішування геміглїптину з фармацевтично прийнятним ексципієнтом;

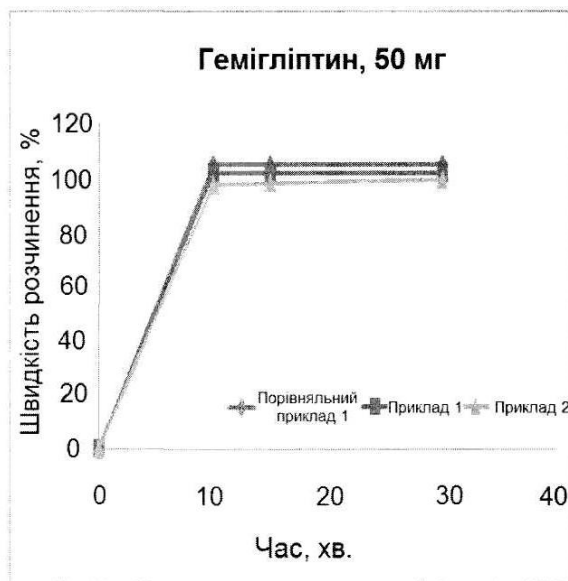
(b) змішування метформіну з фармацевтично прийнятним ексципієнтом і гранулювання суміші; і

(c) змішування суміші, приготованої на стадії (a), з гранулами, приготованими на стадії (b).

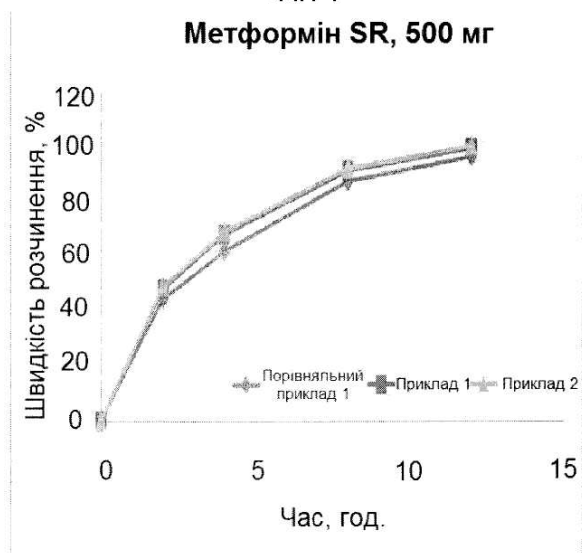
6. Спосіб за п. 5, де стадію (c) здійснюють шляхом пресування суміші, що містить геміглїптин, приготованої на стадії (a), і гранул, що містять метформін, приготованих на стадії (b), у двошарову таблетку.

7. Спосіб за п. 5, де стадію (c) здійснюють шляхом покриття таблетки, виконаної із гранул, що містять метформін, приготованими на стадії (b), сумішшю, що містить геміглїптин, приготованою на стадії (a).

8. Спосіб за п. 5, де фармацевтично прийнятний ексципієнт вибирають із групи, що складається із полівінілпіролідону, мікрокристалічної целюлози, попередньо желатинізованого крохмалю, карбомеру, стеарату магнію, кроскармелози натрію і стеарилфумарату натрію.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601