УКРАЇНА

(19) UA (11) 26765 (13) C1

(51)6 A 61 K 38/00, A 61 K 38/47

ДЕРЖАВНЕ ПАТЕНТНЕ ВІДОМСТВО

ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ

(21) 94085685
(22) 04.08.94
(24) 12.11.99
(31) 2339/93
(32) 05.08.93
(33) CH
(46) 12.11.99. Бюл. № 7
(56) Патент Австралии
№ AU - B - 68839/94.
(72) Бремер Клаус-Дітер (CH), Савлевиц Павел (CH)
(73) Ф ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(57) 1. Фармацевтический препарат для лечения ожирения, содержащий ингибитор липазы и фармацевтический наполнитель, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что он дополнительно содержит ингибитор глюкозидазы и/или амилазы.

2. Фармацевтический препарат по п. 1, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что ингибитор глюкозидазы и/или амилазы представляет собой Acarbose, Adiposine, Voglibose (AO-128), Miglitol (Bay-m-1099), Emiglitate (Bay-o-1248), MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q либо Salbostatin.

3. Фармацевтический препарат по п. 1, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что ингибитор липазы представляет собой тетрагидролипстатин, Lipstatin, PL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, Valilactone, Esterastin, Ebelactone A, Ebelactone B либо RHC 80267.

4. Фармацевтический препарат по пп.2 или 3, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что содержит Acarbose и тетрагидролипстатин в качестве биологически активных веществ.

Изобретение относится к фармацевтическим препаратам, содержащим в качестве биологически активных веществ ингибитор глюкозидазы и/или амилазы и ингибитор липазы и обычные фармацевтические наполнители.

Было найдено, что такие препараты могут применяться для лечения ожирения.

Изобретение относится тем самым также к применению ингибитора глюкозидазы и/или амилазы для комбинированного одновременного, раздельного либо осуществляемого через определенные интервалы времени использования с ингибитором липазы при лечении ожирения.

Изобретение относится далее к применению ингибитора глюкозидазы и/или амилазы при изготовлении фармацевтических препаратов для комбинированного использования с ингибитором липазы при лечении ожирения.

Примерами ингибиторов глюкозидазы и/или амилазы, применяемых согласно изобретению, являются Acarbose, Adiposine, Voglibose (AO-128), Miglitol (Bay-m-1099), Emiglitate (Bay-o-1248), MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q и Salbostatin.

Примерами ингибиторов липазы являются тетрагидролипстатин, Lipstatin, FL-

(19) UA (11) 26765 (13) C1

386, WAY-121898, Bay-N-3176, Valilactone, Esterastin, Ebelactone A, Ebelactone B и RHC 80267.

В качестве ингибиторов липазы можно использовать также образующиеся при ферментативном получении ингибиторов липазы, таких, как Lipstatin или Esterastin, биомассы либо бродильную массу. Последние описаны, например, в Европейской заявке № A-129748 и в Патенте США 4189438.

Об ингибиторах глюкозидазы и/или амилазы, как Acarbose, известно, что они замедляют переваривание углеводов.

Известно далее, что ингибиторы липазы, как тетрагидролипстатин (Orlistat), способствует частичному ингибированию липазы в кишечнике.

Однако при раздельной терапии ингибиторы липазы даже в сочетании с восстановительной диетой, как правило, приводят лишь к умеренной потере веса, тогда как ингибиторы глюкозидазы и/или амилазы практически вообще не обеспечивают снижение веса. Неожиданным образом было установлено, что комбинированное применение ингибитора глюкозидазы и/или амилазы и ингибитора липазы позволяет добиться гораздо более значительного снижения веса по сравнению с терапией, где названные ингибиторы применяют раздельно. Это подтверждают результаты следующего теста.

Этот тест проводили в два этапа на двух пробандах (A и B). В 7-дневном предварительном опыте, в ходе которого пробанды не принимали никаких лекарственных препаратов, были выявлены среднесуточные количества потребляемых обоими испытуемыми калорий, составлявшие 2560 и 1850 ккал соответственно для A и B. В последующем за этим опыте, продолжавшемся в течение 14 дней, испытуемые во время каждого приема пищи получали 120 мг Orlistat и 100 мг Acarbose. При этом они не придерживались никакой специальной диеты, а их физическая активность была ограничена до минимума. Так же, как и во время предварительного эксперимента, были определены среднесуточные количества потребляемых обоими испытуемыми калорий, составлявшие 2185 и 2050 ккал соответственно для A и B. В нижеследующей таблице представлены результаты, характеризующие потерю веса у обоих пробандов.

По сравнению с вышеприведенными результатами потеря веса у пациентов при раздельной терапии с применением Orlisat (3x120 мг/день) в контролируемом с помощью плацебо 12-недельном опыте составляла в среднем 1,8 кг (т.е. 0,3 кг в пересчете на 14 дней) (Int. J. Obesity 1992; 16 (Suppl.I): 16, Abstr. 063).

Согласно изобретению ингибитор глюкозидазы и/или амилазы может вводиться пациентам в виде фармацевтических препаратов, содержащих также ингибитор липазы, или в тех же целях в виде комбинированных препаратов, содержащих ингибитор липазы.

Предпочтительно при этом применение Acarbose и Orlistat. При лечении ожирения биологически активные вещества вводятся орально. Их суточная дозировка на кг веса может составлять при этом от примерно 0,003 мг до примерно 20 мг, предпочтительно от 0,015 мг до 10 мг ингибитора глюкозидазы и/или амилазы и от примерно 0,15 мг до 20 мг, предпочтительно от 0,5 мг до 10 мг ингибитора липазы.

Вводимые оральным путем препараты согласно изобретению могут быть представлены в виде таблеток, капсул, растворов или эмульсий. Твердые готовые формы, как таблетки и капсулы, содержат на каждую дозиметрическую единицу предпочтительно от примерно 0,2 мг до примерно 100 мг ингибитора глюкозидазы и/или амилазы и от 10 мг до 200 мг ингибитора липазы.

Помимо лечения ожирения, предлагаемые согласно изобретению препараты, соответственно комбинация биологически активных веществ могут применяться также для лечения и предупреждения болезней, проявление которых часто связано с излишним весом. Речь идет о таких заболеваниях, как диабет, гипертензия, гиперлипидемия и синдром резистентности к инсулину.

При всех этих показаниях дозировка биологически активных веществ может выбираться в указанных выше пределах, причем опыт и знания лечащего врача должны в каждом конкретном случае определять дозировку назначаемых препаратов в зависимости от вида заболевания, а также возраста и состояния пациента.

С помощью известных методов изготавливают фармацевтические препараты следующего состава.

Мягкожелатиновые капсулы, мг/капсулу:

Orlistat	60
Триглицерид со средним числом звеньев в цепи, мкл	450
Acarbose	50

Твердожелатиновые капсулы, мг:

Acarbose	25,0
Orlistat	30,0
Молочный сахар крист.	37,0
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0
Поливинилполипирролидон	8,5
Натриевый карбоксиметиловый крахмал	8,5
Тальк	4,5
Стеарат магния	1,5
Общий вес капсулы	135,0

Таблетка, мг/таблетку:

Acarbose	25,0
Orlistat	30,0
Молочный сахар обезвоженный	118,8
Микрокристаллическая целлюлоза	30,0
Поливинилполипирролидон	10,0
Карбоксиметилцеллюлоза	10,0
Стеарат магния	1,2
Общий вес таблетки	225,0

Таблетка с контролируемым выделением активных веществ и повышенной продолжительностью нахождения в желудке, мг/таблетку:

Acarbose	50,0
Orlistat	60 0
Молочный сахар порошк.	70,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	52,5
Поливинилполипирролидон	7,5
Тальк	8,0
Стеарат магния	1,0
Коллоидная кремневая кислота	1,0
Вес ядра	250,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,5
Тальк	1,25
Двуокись титана	1,25
Вес пленочной оболочки	5,0

Порошок, пригодный для получения раствора, мг:

Acarbose	100,0
Orlistat	120,0
Этилванилин	10,0
Aspartam	30,0
Порошок из обрата для впрыскивания	4740,0
Общий вес	5000,0

Порядковый № дня проведения исследований	Вес тела (кг)	
	A	B
1	74,3	88,7
2	74,1	88,5
3	74,6	89,1
4	73,9	88,0
5	73,5	88,4
6	73,3	88,2
7	73,0	87,7
8	73,6	87,8
9	73,3	87,7
10	73,1	87,4
11	72,8	87,2
12	72,4	87,5
13	72,4	87,2
14	72,2	86,4
15	71,9	86,1
Потеря веса	2,4	2,6

Упорядник Техред М. Келемеш Коректор Т. Лазоренко

Замовлення 528 Тираж Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101