



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86868** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/64**  
**A61K 31/439**  
**A61P 3/10 (2009.01)**  
**A61K 9/22**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) МАТРИЧНА ТАБЛЕТКА ГЛІКЛАЗИДУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

| 1   | 2  |
|---|--|
| (21) a200709585   | коповідон Plasdone S630 15-21,5  |
| (22) 23.08.2007   | манітол 6,5-14,3   |
| (24) 25.05.2009   | кальцію гідрогенфосфат дигідрат 10-15  |
| (46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.                      | допоміжні речовини решта.  |
| (72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, UA                       | 2. Матрична таблетка за п.1, яка <b>відрізняється</b>                                  |
| (73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-                  | тим, що як похідні целюлози містить гідроксипро-                                       |
| ЛЬНІСТЮ "ФАРМА СТАРТ", UA                               | пілметилцелюлозу Metocel K 100 LV-CR.  |
| (56) UA 15612 U, 17.17.2006                             | 3. Матрична таблетка за п.1, яка <b>відрізняється</b>                                  |
| UA 68414 C2, 16.08.2004                                 | тим, що як допоміжні речовини містить ковзні та  |
| UA a200512199 A, 25.06.2007                             | антиадгезивні речовини.  |
| (57) 1. Матрична таблетка гліклазиду пролонгова-        | 4. Матрична таблетка за п.3, яка <b>відрізняється</b>                                  |
| ної дії, що містить гліклазид, похідні целюлози,        | тим, що як ковзну речовину використовують аеро-  |
| коповідон, допоміжні речовини, яка <b>відрізняється</b> | сил у кількості 0,2-0,3мас.%.<br>5. Матрична таблетка за п.3, яка <b>відрізняється</b> |
| тим, що додатково містить манітол та кальцію гі-        | тим, що як антиадгезивну речовину використовую-  |
| дрогенфосфат дигідрат, при наступному співвідно-        | ють натрію стеарил фумарат у кількості 0,8-  |
| шенні компонентів, мас.%:                               | 1,2мас.%.  |
| гліклазид 15-21,5                                       |  |
| похідні целюлози 32,5-46,5                              |  |

Винахід належить до медицини, зокрема до лікарських препаратів в таблетках, що забезпечують подовжене рівномірне вивільнення лікарських речовин з лікарської форми, і може бути використаний для лікування діабету 2-го типу.

Гліклазид - похідне сульфонілсечовини, що відрізняється від інших аналогічних сполук наявністю аміноазабіциклооктанового кільця. Гліклазид має високу селективність до рецепторів сульфонілсечовини  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Гліклазид знижує рівень глюкози в крові шляхом збільшення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами острівків Лангерганса та підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, підсилює обмін глюкози, що стимулюється інсуліном, шляхом потенціювання його фізіологічної дії на глікогенсинтетазу в скелетних м'язах. Збільшує постпрандіальну секрецію інсуліну та С-пептиду навіть при тривалому застосуванні. У хворих на цукровий діабет 2 типу гліклазид відновлює

перший пік секреції інсуліну та забезпечує постпрандіальний контроль глікемії. Гліклазид також має гемоваскулярні властивості. Гліклазид знижує ризик розвитку мікротромбозів шляхом часткового інгібування адгезії та агрегації тромбоцитів із зменшенням кількості маркерів активації тромбоцитів ( $\beta$ -тромбоглобуліну та тромбоксану  $B_2$ ), а також за рахунок впливу на фібринолітичну активність ендотелію судин підвищує активність тканинного активатора плазміногена.

Ефективний контроль рівня глюкози в крові є результатом як підвищення ефективної дії інсуліну, так і збільшення його секреції.

Гліклазид повністю всмоктується в травний тракт. Прийом їжі не впливає на ступінь абсорбції. Індивідуальна варіабельність фармакокінетики препарату не значна. Відзначається лінійна залежність між дозою та значенням AUC. Зв'язування гліклазиду з білками плазми крові досягає 95%.

(13) **C2**

(11) **86868**

(19) **UA**

Більша частина гліклазиду метаболізується в печінці та екскретується із сечею, при цьому менш 1% - в незмінному вигляді. В плазмі крові визначаються неактивні метаболіти гліклазиду. Період піввиведення становить 16 годин. В осіб похилого віку не виявлено суттєвих змін фармакокінетичних параметрів препарату.

Відомі препарати гліклазиду пролонгованої дії.

Так, відомо матричну таблетку для тривалого вивільнення гліклазиду, що містить комбінацію целюлозної полімерної сполуки, представлену щонайменше однією гідроксипропілцелюлозою, і мальтодекстрину. Зазначена комбінація дозволяє контролювати тривале вивільнення гліклазиду і робить кінетику розчинення гліклазиду нечутливою до зміни рівня pH [UA №68414 C2, A61K9/22, 2004].

Недоліком цієї матричної таблетки є те, що вона може забезпечити незалежність швидкості вивільнення від кислотності середі лише в інтервалі pH 6-8.

Матеріали по GMP та вимоги Фармакологічного Комітету України приписують діапазон зміни pH від 1 до 8. Досягнення цих вимог для гліклазиду є досить складною проблемою, тому що розчинність при pH 1 становить до 0,05мг/мл, в інтервалах pH від 2 до 5 - до 0,01мг/мл, а при pH 6,5-8 - від 0,2 до 1,8мг/мл.

Найближчою до винаходу, що заявляється, є матрична таблетка гліклазиду з тривалим вивільненням, яка містить гліклазид, гідроксипропілметилцелюлозу, коповідон, лактозу, аеросил, магній або калій стеарат при наступному співвідношенні, мас. %:

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| гліклазид                   | 15-25   |
| гідроксипропілметилцелюлоза | 18-25   |
| коповідон                   | 1-5     |
| лактоза                     | 45-60   |
| аеросил                     | 0,1-0,8 |
| магній або калій стеарат    | 0,1-1,0 |

[UA №15612, A61K 9/22, 2005].

Недоліком цієї матричної таблетки є те, що вона містить лактозу, тому цей препарат неможливо використовувати хворим на цукровий діабет.

В патенті відсутні дані про незалежність кінетики розчинення від величини pH, та, як показали наші експериментальні дослідження, отримані таблетки мають, як і усі попередні аналоги, pH залежну кінетику розчинення.

В основу винаходу поставлено задачу шляхом підбору компонентів та їх кількості створити матричну таблетку гліклазиду пролонгованої дії, яка би мала однакову програму вивільнення при інтервалах pH від 1 до 8, яка би була незалежна від особливостей моторики шлунково-кишкового тракту, пов'язаної з прийманням їжі, і яку можна було би використовувати хворим на діабет 2-го типу.

Поставлену задачу вирішують тим, що матрична таблетка гліклазиду пролонгованої дії, яка містить гліклазид, похідні целюлози, коповідон, допоміжні речовини, згідно з винаходом, додатково містить манітол та кальцію гідрогенфосфат дигидрат при наступному співвідношенні компонентів:

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| гліклазид                       | 15-21,5   |
| похідні целюлози                | 32,5-46,5 |
| коповідон Plasdone S630         | 15-21,5   |
| манітол                         | 6,5-14,3% |
| кальцію гідрогенфосфат дигидрат | 10-15     |
| допоміжні речовини              | решта.    |

Як похідні целюлози використовують гідроксипропілметилцелюлозу Metocel K 100 LV-CR.

Як допоміжні речовини використовують ковзні та антиадгезивні речовини.

Як ковзну речовину використовують аеросил у кількості 0,2-0,3мас. %.

Як антиадгезивну речовину використовують натрію стеарил фумарат у кількості 0,8-1,2мас. %.

В прототипі використовують коповідон у кількості 1-5мас. %, який застосовується як тверде зв'язувальне. Як довели експерименти, при збільшенні його вмісту до 31мас. % коповідон разом з манітолом, кількість якого становить 6,5-14,3мас. %, значно поліпшує розчинність діючої речовини, особливо в pH 1-4,5.

Вміст коповідону може бути зменшено з 31 до 18,5мас. % без зміни кінетики розчинення введенням нерозчинного гідрофільного наповнювача - кальцію гідрофосфату дигидрату в кількості 10-15мас. %. Завдяки власній основності pH 7,3 при розчиненні таблетки в кислій середі він може поліпшити кінетику розчинення гліклазиду. Це пояснюється здатністю поперечнозшитих полімерів вінілпіролідону утворювати комплекси з деякими лікарськими речовинами, що поліпшує їх розчинність [Kollidon, BASF 2003 7 revised edition, 96-107, 238-240]. Для гліклазиду ця властивість досі не була описана. Роль манітолу в цьому процесі зумовлена його здатністю утворювати розчини з високим осмотичним тиском. Plasdone S 630, збільшуючи пластичність маси, що дає можливість отримати таблетку прямим пресуванням при малих зусиллях тиску. При цьому діюча речовина не піддається значній дії тиску і при контакті таблетки з водою відбувається рівномірне розчинення коповідону та манітолу з утворенням розчинів з високим осмотичним тиском, в яких розчиняється лікарська речовина. Цей контакт з водою приводить до часткового набухання таблетки із збереженням її форми.

Похідні целюлози використовують для рівномірного пролонгованого вивільнення гліклазиду.

[В патенті №11756 Fr, Les Laboratoires Servier, France] було відзначено можливість похідних целюлози впливати на швидкість вивільнення незалежно від її фізико-хімічних властивостей, але рекомендується використовувати суміш гідроксипропілметилцелюлози з різною в'язкістю 4000спз та 100спз, у кількості 16-26мас. % від загальної маси таблетки.

Експериментально показано, що оптимальне використання

гідроксипропілметилцелюлози с в'язкістю 100спз становить 38-42мас. % від загальної маси таблеток.

Застосування гідроксипропілметилцелюлози з меншою в'язкістю та у вдвічі більшій кількості, не очевидно для спеціаліста, а потребує експериментального підтвердження у кожному конкретному

випадку, зумовленому складом додаткових речовин.

Розглянуті можливі механізми впливу кожної допоміжної речовини в матриці є орієнтовними, тому що унікальні властивості даної матриці обумовлені спільними діями всіх компонентів у тих кількісних діапазонах, які зазначені в таблетці. Зміна якісного або кількісного співвідношення призведе до зміни кінетики розчинення.

Для надання необхідних технологічних властивостей в системі при прямому пресуванні використовують допоміжні речовини.

Суміш порошків гліклазиду, коповідону, кальцію гідроген фосфату дигідрату, похідних целюлози, манітолу у кількостях, які відповідають складу, що заявляється, мають такі технологічні характеристики, при яких необхідно введення допоміжних речовин, що збільшують сипучість таблеткової маси та поліпшують її адгезивні властивості. В прототипі для покращення цих показників застосовується аеросил у кількості 0,1-0,8мас.% та магнію або кальцію стеарат 0,1-1,0мас.%. У винаході, що заявляється, додано аеросил у кількості 0,2-0,3мас.%, що приводить до зменшення щільності таблеткової маси.

Причина такого різкого зменшення є неочевидною та полягає в тому, що діюча речовина разом з коповідонем утворює комплекси, що спричиняє ущільнення маси та збільшує її текучість. Проте магнію стеарат, що використовується як адгезивна речовина, не є доцільним у даній прописі через те,

що при використанні його у кількості 1,0мас.% міцність таблетки на 10% нижче, ніж при використанні 1,0мас.% натрію стеарил фумарату.

Технічний результат, отриманий при застосуванні винаходу полягає в тому, що досягається рівномірна програма вивільнення протягом 12 годин.

Таблетки, що заявляються, за відсутності в них лактози можуть використовуватися хворими на цукровий діабет 2 типу.

Склад таблеток наведено в таблиці 1

Таблиця 1

|   |           |
|---|-----------|
| Гліклазид, мас. %                       | 15-21,5   |
| Похідні целюлози                        | 32,5-46,5 |
| Коповідон Plasdone S630, мас. %         | 15-21,5   |
| Кальцію гідрогенфосфат дигідрат, мас. % | 10-15     |
| Манітол, мас. %                         | 6,5-14,3  |
| Допоміжні речовини                      | решта.    |

Матричну таблетку отримують методом прямого пресування. Усі компоненти у визначеній кількості зважують, завантажують в ємність та перемішують протягом 10-15 хвилин, потім вивантажують і пресують таблетки на швидкісних роторних пресах.

Винахід пояснюється конкретними прикладами, наведеними в таблиці 2.

Таблиця 2

| Склад, мас. %                                | Приклад 1 | Приклад 2 | Приклад 3 | Прото-тип | Діабетон MR |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Гліклазид                                    | 18,75     | 21,43     | 15        | 20        | 18,75       |
| Гідроксипропілметилцелюлоза MetocelK100LV-CR | 40,625    | 46,07     | 32,5      | 23,0      |             |
| Гідроксипропілметилцелюлоза 00спз + 4000спз  |           |           |           |           | 21,25       |
| Коповідон Plasdon S630                       | 18,75     | 15,0      | 21,5      | 2,0       | —           |
| Лактоза                                      | —         | —         | —         | 53,67     | —           |
| Мальтодекстрин                               | —         | —         | —         | —         | 7,2         |
| Кальцію гідрогенфосфат дигідрат              | 12,5      | 10,0      | 15,0      |           | 52,28       |
| Манітол                                      | 8,125     | 6,5       | 14,5      | —         | —           |
| Аеросил                                      | 0,25      | 0,2       | 0,3       | 0,33      | 0,02        |
| Натрію стеарил фумарат                       | 1,0       | 0,8       | 1,2       | —         | —           |
| Магнію стеарат                               | —         | —         | —         | 1,0       | 0,5         |
| Маса таблетки, мг                            | 100       | 100       | 100       | 100       | 100         |
| Маса таблетки, мг                            | 160       | 140       | 200       | 150       | 160         |

Далі наведені результати розчинення в трьох середях pH 1,2, pH 4,5, pH 7,4

Таблиця 3

| Час, год. | pH 1,2   |      |       | pH 4,5   |      |       | pH 7,4   |       |       |
|-----------|----------|------|-------|----------|------|-------|----------|-------|-------|
|           | Приклади |      |       | Приклади |      |       | Приклади |       |       |
| 2         | 29,33    | 28,6 | 30,96 | 18,94    | 17,3 | 28,11 | 22,46    | 18,77 | 20,03 |
| 4         | 47,18    | 43,2 | 50,04 | 38,6     | 35,7 | 47,8  | 40,94    | 39,45 | 42,15 |
| 12        | 93,08    | 89,0 | 96,3  | 87,4     | 85,2 | 88,63 | 99,5     | 97,3  | 99,7  |

Продовження таблиці 3

| Час, год. | рН 1,2   |          | рН 4,5   |          | рН 7,4   |          |
|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|           | Прототип | Диабетон | Прототип | Диабетон | Прототип | Диабетон |
| 2         | 18,91    | 19,89    | 13,33    | 10,14    | 19,9     | 18,75    |
| 4         | 47,18    | 47,5     | 31,56    | 20,57    | 39,5     | 41,7     |
| 12        | 96,3     | 97,1     | 55,48    | 50,05    | 97,8     | 94,04    |

Як видно з наведених даних, прототип та препарат [за патентом №11756 Fr, фірми Les Laboratoires Sender, France], що є на ринку, не мають рН незалежного розчинення, особливо при

рН 4,5. Трохи кращі результати розчинення препарату-прототипу обумовлені тим, що в склад входить коповидон.