



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **83889**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 3/10 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 13831**

(22) Дата подання заявки: **03.12.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.10.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.10.2013, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

Тарасов Міхаїл Вячеславовіч (RU)

(73) Власник(и):

Тарасов Міхаїл Вячеславовіч,
ул. Краснополянская, 6, к. 2, кв. 341, г.
Москва, 125599 (RU)

(74) Представник:

Якобчук Олена Миколаївна, реєстр.
№268

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТКИ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у вигляді таблетки, вкритої оболонкою, для лікування діабету II типу перорально, що містить як активну речовину глібенкламід і метформін гідрохлориду та допоміжні речовини, такі як целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, тальк, гліцерин, желатин. Глібенкламід та метформін дають в співвідношенні 1:160, як допоміжні сполуки містить кремнію діоксид високодисперсний, целюлози ацетатфталат, діетилфталат, а також тальк в оболонці.

UA 83889 U

Корисна модель належить до галузі медицини, до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до лікування діабету II типу за допомогою лікарської речовини глібуриду.

Глібурид, відомий також під назвою глібенкламід і 5-[хлор-N-[2-[4-[[[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно]сульфоніл]феніл]етил]-2-метоксибензамід [Merk Index, Tenth Edition, p. 642].

Основною тенденцією розвитку інсулінової індустрії є створення препаратів з мінімальним впливом на імунну систему з прогнозованими характеристиками, які дозволяють індивідуалізувати інсулінотерапію. Фармацевтика пероральних препаратів, які понижують цукор в крові, переживає справжній бум з появою нових класів препаратів з принципово іншими механізмами дії.

Відомі дві основні категорії антидіабетичних лікарських препаратів: сульфонілмочевини, серед яких відмічають глібенкламід, хлорпропамід, гліклазид, толаземід, гліхидон, гліпізид, толбутамід і бігуаніди, серед яких автори відмічають фенформід і метформін. Сульфонілмочевини стимулюють продукування інсуліну підшлунковою залозою, а бігуаніди діють через підвищення використання глюкози, зниження інсулінорезистентності і печіночного глюконеогенеза. Отже, для цієї категорії лікарського засобу необхідне залишкове продукування інсуліну бета-клітинами. Сульфонілмочевини та бігуаніди мають комплементарні методи дії в терапії діабету типу II і дозволяють покращити метаболічні регулювання у тих пацієнтів, у яких бігуаніди і сульфонілмочевини стають неефективними, коли використовуються кожен окремо. Серед цих категорій найкраще себе проявляють препарати, які поєднують глібенкламід та метформіну гідрохлорид.

На теперішній час на ринку існують п'ять комбінацій, які передбачають присутність однієї таблетки глібенкламиду та метформіну гідрохлориду в різних дозах.

Глібенкламід має найбільшу спорідненість до АТФ-залежних калієвих каналів клітин підшлункової залози, тому здатний проявляти сильну гіпоглікемізуючу дію. Застосовують мікронізовані та немікронізовані форми глібенкламиду. Біодоступність немікронізованої форми глібенкламиду складає до 70 %. Метформін в немодифікованій формі не піддається печіночній мобілізації і виділяється в сечу. Зважаючи на певну кількість оптимальних доз активних речовин в лікарському препараті співвідношення метформіну та глібенкламиду повинно бути 100:1 (WO 9717975) або більше, щоб не спостерігалось нівелювання одного з компонентів. Крім того, потрібно враховувати розчинність вказаних активних інгредієнтів, зокрема звернути увагу на погану розчинність глібенкламиду.

Найпростішим шляхом поєднання цих двох діючих речовин є спосіб простого змішування.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нової оптимально ефективної фармацевтичної композиції з вмістом глібенкламиду та метформіну гідрохлориду з більш тривалим терміном збереження ефективності дії під час лікування діабету II типу. Поставлену задачу вирішують методом створення лікарської форми у вигляді таблетки, яка містить діючі речовини та допоміжні речовини у ядрі та в оболонці таблетки. Оскільки великою проблемою є погана розчинність глібенкламиду, що є слабкою кислотою, тому швидкість розчинення його є контролюючим фактором при визначенні швидкості і ступеня всмоктування лікарського препарату в організм. Ступінь абсорбції таких лікарських препаратів залежить від ступеня дисперсії в рідинах інтестинального тракту. В 1 л води розчиняється лише 4 мг, а ступінь гідрофобності - 4,85, оцінюється, як високий. Для підвищення розчинності речовин такого роду застосовують відповідні технології: зменшення розміру частинок (мікронізація) для збільшення ступеня розчинення лікарської речовини і площі всмоктування, стимуляція розчинення в пристіночній рідині за допомогою певних носіїв, які додають в формулу таблетки (наприклад, метилгідроксіетилцелюлоза), формування водно-розчинного комплексу з лікарським агентом, використання пролік чи активних метаболітів з високим індексом розчинення, вплив на кристалічну решітку лікарської субстанції.

Поставлена задача вирішується шляхом створення фармацевтичної композиції у вигляді таблетки, вкритої оболонкою, для лікування діабету II типу перорально, що містить як активну речовину глібенкламід і метформін гідрохлориду та допоміжні речовини такі, як целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, тальк, гліцерин, желатин, яка відрізняється тим, що глібенкламід та метформін дають в співвідношенні 1:160, як допоміжні сполуки містить кремнію діоксид високодисперсний, целюлози ацетатфталат, діетилфталат, а також тальк в оболонці, в наступному співвідношенні, мас. %

Метформіну гідрохлориду	63,49
Глібенкламиду	0,40
Целюлоза мікрокристалічна	10,00
Кремнію діоксид	3,17

вискодисперсного	
Желатину	6,35
Гліцерину	2,78
Тальку	2,38
Магнію стеарату	1,19
а оболонка містить:	
Целюлози ацетатфталату	0,317
Діетилфталату	1,67
Тальку	0,4.

Найпростіший шлях одержання фармацевтичної композиції, яка містить дві діючі речовини, являє собою тісне змішування їх, але у випадку метформіну і глібенкламід, де абсорбція глібенкламід ускладнюється при великій кількості метформіну. В представленому технічному рішенні пропонується фармацевтична композиція у вигляді таблетки з особливим співвідношенням діючих речовин 1:160. Саме це співвідношення забезпечує тривалість ефективного лікування цукрового діабету II типу при найбільш оптимальній концентрації діючих речовин, що не перешкоджає абсорбції глібенкламід при даній концентрації метформіну. Крім того, дана фармацевтична композиція у вигляді таблетки містить допоміжні речовини, які знаходяться у ядрі та оболонці таблетки. В відомих патентах, зокрема US 5922769 як допоміжну сполуку приводять діоксид титану, який виконує роль білого пігменту і добре зв'язуються з різними плівкоутворювачами. Вважають, що діоксид титану має здатність накопичуватись в організмі, тому тривале застосування такого препарату може викликати ряд захворювань пов'язаних з печінковою недостатністю. В нашому технічному рішенні нам вдалось зберегти відсутність діоксиду титану, натомість ми вводимо в оболонку ацетфталат целюлози, що стимулює розчинення в пристінковій рідині. Целюлоза акцептує на собі велику кількість пристінкової рідини в кишечнику, створюючи оптимальні умови для розчинення глібенкламід. Концентрація препарату в плазмі крові зростає в 3-5 разів, а вміст глюкози знижується більш ефективно, що дає можливість зменшити вміст діючої речовини в одиниці лікарської форми в порівнянні зі стандартною таблеткою.

Труднощі, які необхідно подолати, пов'язані із залежністю всмоктування глібенкламід від рН. Відомо, що слабкі кислоти, в тому числі і глібенкламід, краще всмоктуються при низьких значеннях рН. Разом з тим лужне середовище панкреатичного соку тормозить всмоктування препарату, тому меншому впливу лужного рН буде піддаватись діюча речовина, яка знаходиться в оболонці таблетки.

В нашому випадку йдеться про таблетку, яка містить певні допоміжні речовини в оболонці, що забезпечує краще розчинення таблетки та всмоктування в організм. Період піврозкладу глібенкламід становить близько 10 год., тому час встановлення рівноважної концентрації препарату в крові - 2 доби. Уже протягом такого часу можна встановити ефективну початкову дозу препарату. Ступінь зв'язування глібенкламід з білками плазми крові, як і всіх препаратів сульфонілмочевини є високою. Активною є вільна, не зв'язана з білком, фракція препарату, а зв'язана виконує роль «депо», з якого поступово відбувається вивільнення глібенкламід. Отже, вирішення проблеми залежності розчинення від рН вирішується внесенням діючих речовин в оболонку, а потім у ядро таблетки. Оболонка, яка містить пластифікатор діетилфталат, целюлози ацетатфталат, а також тальк, забезпечує пронесення таблетки крізь лужну частину кишково-шлункового тракту до відповідного місця з кислим рН, де і в відбувається повне розчинення таблетки і всмоктування глібенкламід. Таблетки містять у ядрі такі наповнювачі, як мікрокристалічна целюлоза, речовини, які сприяють дезінтеграції, такі, як крохмаль кукурудзяний та інші ексципієнти, такі як діоксид кремнію, що має відносно лужний характер. Підвищення рН суспензії покриття дає більш стабільну композицію нестійкого в кислоті лікарської речовини у ядрі. В результаті відсутня несумісність і зникає необхідність в захисному підшарі між нестійкій у кислому середовищі діючій речовині та кислим ентеросолюбільним покриттям. Таким чином, присутність у таблетки оболонки і ядра, в які містяться діючі речовини, забезпечує донесення, розчинення і всмоктування діючих речовин саме в тих ділянках кишково-шлункового тракту, де і буде забезпечуватись найбільш ефективно лікування.

Це стосується також іншої діючої речовини, метформіну гідрохлориду, всмоктування якого відбувається у дванадцятипалій та тонкій кишках. Дві діючі речовини і ексципієнти гранулюють разом. Отриманий таким чином гранулят сушать і після закінчення сушіння калібрують. До каліброваного грануляту додають стеарат магнію, мікрокристалічну целюлозу, сушать. Одержану суміш піддають пресуванню так, щоб отримати таблетки з вказаним складом. Таблетки покривають оболонкою з ацетатфталат целюлози, діетилфталату і талька.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Фармацевтична композиція у вигляді таблетки, вкритої оболонкою, для лікування діабету II типу перорально, що містить як активну речовину глібенкламід і метформін гідрохлориду та
- 5 допоміжні речовини, такі як целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, тальк, гліцерин, желатин, яка **відрізняється** тим, що глібенкламід та метформін дають в співвідношенні 1:160, як допоміжні сполуки містить кремнію діоксид високодисперсний, целюлози ацетатфталат, діетилфталат, а також тальк в оболонці, в наступному співвідношенні, мас. %:
- | | |
|---------------------------|-------|
| метформіну гідрохлориду | 63,49 |
| глібенкламід | 0,40 |
| целюлоза мікрокристалічна | 10,00 |
| кремнію діоксид | 3,17 |
| високодисперсного | |
| желатину | 6,35 |
| гліцерину | 2,78 |
| тальку | 2,38 |
| магнію стеарату | 1,19, |
| 10 а оболонка містить: | |
| целюлози ацетатфталату | 0,317 |
| діетилфталату | 1,67 |
| тальку | 0,4. |

 Комп'ютерна верстка С. Чулій

 Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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