

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65351 B1**

(51) Int. Cl.

A 61 K 9/22 (2006.01)
A 61 K 9/20 (2006.01)
A 61 K 9/24 (2006.01)
A 61 K 9/28 (2006.01)
A 61 K 9/32 (2006.01)
A 61 K 9/52 (2006.01)
A 61 K 31/155 (2006.01)
A 61 K 31/427 (2006.01)
A 61 K 31/44 (2006.01)
A 61 K 31/4439 (2006.01)
A 61 K 31/445 (2006.01)
A 61 K 31/64 (2006.01)
A 61 K 31/7032 (2006.01)
A 61 K 31/715 (2006.01)
A 61 K 45/06 (2006.01)
A 61 K 47/12 (2006.01)
A 61 K 47/38 (2006.01)
A 61 P 3/10 (2006.01)

(21) Регистров № 105568

(22) Заявено на 07.06.2001

(24) Начало на действие
на патента от: 08.11.1999

Приоритетни данни

(31) 9824867.7	(32) 12.11.1998	(33) GB
9824866.9	12.11.1998	GB
9824869.3	12.11.1998	GB
9912190.7	25.05.1999	GB
9912191.5	25.05.1999	GB
9912193.1	25.05.1999	GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2002

(45) Отпечатано на 31.03.2008

(46) Публикувано в бюлетин № 3
на 31.03.2008

(56) Информационни източници:
WO 1994/005659; EP 0008203;
EP 0319189; EP 0032128; EP 0428312;
EP 0489663; EP 0155945; EP 0257781;
EP 0208420; EP 0177353; EP 0332331;
EP 0332332; EP 0528734; EP 0508740;
WO 1992/018501; WO 1993/002079;
WO 1993/022445; US 5140888;
US 5478852

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):

SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.
BRENTFORD, MIDDLESEX TW8 9EP,
NEW HORIZONS COURT (GB)

(72) Изобретател(и):

Karen Lewis
Nicola Jayne Lilliot
Donald Colin MacKenzie
Vincenzo Re
CM19 5AW Harlow, Essex (GB)

(74) Представител по индустриална собственост:

Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/EP1999/008704, 08.11.1999

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2000/028989, 25.05.2000

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ С МОДИФИЦИРАНО ОСВОБОЖДАВАНЕ**

(57) Изобретението се отнася до фармацевтичен състав с модифицирано освобождаване под формата на таблетка с ентérico покриване, съдържащ 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион, евентуално негова фармацевтично приемлива сол или солват, и метформин. Съставът намира приложение в медицината, по-специално за лечение на diabetes mellitus, главно от тип 2, и свързаните с него състояния.

6 претенции

BG 65351 B1

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ С МОДИФИЦИРАНО ОСВОБОЖДАВАНЕ**Област на техниката**

Изобретението се отнася до фармацевтичен състав под формата на таблетки с ентерично покритие за модифицирано освобождаване на активните съставки, който се използва в медицината, по-специално за лечение на diabetes mellitus, главно тип 2, и свързаните с diabetes mellitus състояния.

Предшестващо състояние на техниката

Алфа глюкозидазни инхибиторни противохипергликемични средства /или алфа глюкозидазни инхибитори/ и бигуанидинови противохипергликемични средства /или бигуаниди/ се използват при лечение на тип 2 диабет. Примери за алфа глюкозидазни инхибитори са акарбоза, фоглибоза, емиглитат и миглитол. По-специално 1,1-диметилбигуанид /или метформин/.

Инсулиновите секретагози са съединения, които предизвикват увеличено секретирание на инсулин от панкреасните бета клетки. Сулфонилуреите са добре познати примери за инсулинови секретагози. Те действат като хипогликемични средства и са полезни при лечението на тип 2 диабет. Примери за сулфонилуреите са глибенкламид /или глибурид/, глипицид, гликлацид, глимепирид, толазамид и толбутамид.

EP 0 306 228 се отнася до някои тиазолидиндионов производни, които притежават противохипергликемична и хиполипидемична активност. По-специално в споменатия източник е описан 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион /по-нататък означаван като "съединение /1/"/. WO 1994/005659 описва някои соли на съединение /1/, по-специално неговия малеат. Съединение /1/ е пример на клас противохипергликемични средства, известни като "повишаващи чувствителността спрямо инсулин" средства, по-специално то е тиазолидиндионово повишаващо чувствителността спрямо инсулин средство.

В EP 0 008 203, EP 0 319 189, EP 0 032 128, EP 0 428 312, EP 0 489 663, EP 0 155 945, EP 0 257 781, EP 0 208 420, EP 0 177 353,

EP 0 332 331, EP 0 332 332, EP 0 528 734 и EP 0 508 740; във WO 1992/018501; WO 1993/002079, WO 1993/022445 и в US 5 104 888 и US 5 478 852 също са описани някои тиазолидиндионов повишаващи чувствителността спрямо инсулина, средства.

Друга серия съединения, с призната повишаваща чувствителността спрямо инсулина, активност са тези, споменати във WO 1993/021166 и WO 1994/001420. Тези съединения се споменават като "ациклични повишаващи чувствителността спрямо инсулина, средства". Други примери на такива средства са описаните в US 5 232 945 и във WO 1992/003425 и WO 1991/010702.

Примери за други повишаващи чувствителността спрямо инсулина средства са описани в EP 0 533 933, JP 0 5271204 и US 5 264 451. В EP 0861666 са описани състави, съдържащи повишаващо чувствителността към инсулина средство в комбинация с друго антидиабетично средство във вид на орални форми с ентерично покритие и със забавено освобождаване, а в DE 4432757 са описани многослойни таблетки с ентерично покритие. Обаче в нито един от източниците не е посочена предлаганата комбинация от активни вещества в такива количествени съотношения и подбрани помощни средства, с която да се поддържа ефективен хипогликемичен контрол с минимални странични ефекти.

Техническа същност на изобретението

Изобретенията осигурява фармацевтичен състав под формата на таблетка с ентерично покритие, който включва /а/ от 2 до 12 mg 5-{4-[2-/N-метил-N-/2-пиридил/амино/етокси] бензил}-тиазолидин-2,4-дион, евентуално под формата на фармацевтично приемливо производно и /б/ 100 до 3000 mg метформин; при което съставът осигурява модифицирано освобождаване поне на едното от активните вещества: 5-{4-[2-/N-метил-N-/2-пиридил/амино/етокси]бензил}-тиазолидин-2,4-дион или метформина.

Изобретенията осигурява фармацевтичен състав, подходящ за лечението на тип 2 диабет и на свързани с него състояния у бозайник, включително човек, при което осигурява ефективен гликемичен контрол с понижени странични действия, позволявайки модифицирано освобождаване на едното или другото активно вещество.

Съгласно друг аспект изобретението осигурява фармацевтичен състав с модифицирано освобождаване, подходящ за лечение на диабет, тип 2, и на състояния, свързани с него у бозайник, включително човек, при което се постига ефективен гликемичен контрол с понижени странични действия, позволявайки модифицирано освобождаване на поне един от 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-диона и метформина.

Когато освобождаването само на едното от двете активни вещества е модифицирано, то освобождаването на другата активна съставка е немодифицирано.

Съгласно един аспект на изобретението модифицираното освобождаване е забавено освобождаване.

Забавеното освобождаване се постига при използване на устойчиви в стомаха форми като ентеричните форми, например таблетки, покрити с устойчив в стомаха полимер, такъв като Eudragit L 100-55. Други устойчиви в стомаха полимери са метакрилати, целулозен ацетатен фталат, поливинил ацетатен фталат, хидроксипропил метилцелулозен фталат и по-специално Aquateric, Sureteric, HPMCP-HP-55S.

Таблетката с ентерично покритие може да бъде еднослойна, при която активните съставки са смесени преди компримиране на таблетката, или многослойна таблетка, като дву- или трислойна таблетка, при която всяко активно средство присъства в отделен слой на компримираната таблетка. Отделните слоеве на таблетката могат да бъдат подредени така, че според изискванията да осигуряват модифицирано или немодифицирано освобождаване на всяко от активните средства.

Забавеното освобождаване осигурява ефективно освобождаване на активните средства за период до 26 h, по-специално в границите на 4 до 24 h.

Съгласно друг аспект на изобретението модифицираното освобождаване е пулсиращо освобождаване. Една форма на пулсиращото освобождаване е комбинацията от немодифицирано освобождаване на едната от активните съставки и забавеното освобождаване на другата активна съставка.

Подходящи дози, за 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-

2,4-дион, по желание под формата на фармацевтично приемливо производно и за метформина, включват известните допустими дози за тези съединения, описани или предпочитани, както са посочени в справочните текстове на British и US фармакопеи, Remington's Pharmaceutical Sciences /Mack Publishing Co./, Martindale The Extra Pharmacopoeia /London, The Pharmaceutical Press/, /например, виж 31-вото издание, страница 341 и цитираните там страници/ или по-горе цитираните публикации.

Дозировките на всяко конкретно активно съединение във всеки отделен състав могат да варират в известни граници, като се спазват изискванията за допустимите количества за това съединение. Дозировката на всяко активно вещество може също да се адаптира според изискванията, като се вземат предвид предимствата от описаното тук комбиниране на активните съединения.

Съгласно изобретението, съставът включва от 2 до 12 mg от съединение /1/. Подходящо е съставът, съгласно изобретението, да включва 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 mg от съединение /1/.

По-специално, съставът съгласно изобретението, включва от 2 до 4, от 4 до 8 или от 8 до 12 mg от съединение /1/.

За предпочитане съставът включва от 2 до 4 mg съединение /1/.

За предпочитане съставът включва от 4 до 8 mg съединение /1/.

За предпочитане съставът включва от 8 до 12 mg съединение /1/.

Най-вече съставът включва 2 mg съединение /1/.

Най-вече съставът включва 4 mg съединение /1/.

Най-вече съставът включва 8 mg съединение /1/.

За втората активна съставка, метформина, подходящата дозировка, съгласно изобретението, е между 100 и 3000 mg, например 250, 500, 850 или 1000 mg.

Съединение /1/ може да съществува в различни тавтомерни форми, които както индивидуално, така и под формата на смеси попадат в обхвата на изобретението. Същото се отнася и до техните единични изомерни форми или смеси от изомери, включително рацемати.

Активните съставки на фармацевтичния

състав, съгласно изобретението, са във фармацевтично приемлива форма, включително фармацевтично приемливи производни като фармацевтично приемливи соли, естери и солвати. Трябва да се подразбира, че изобретението обхваща всички фармацевтично приемливи форми на активните съединения.

Подходящи фармацевтично приемливи форми на активните съединения, макар да зависят от използваното конкретно средство, се намират и са описани в стандартните реферативни текстове на British и US фармакопеи, Remington's Pharmaceutical Sciences /Mack Publishing Co./, Martindale The Extra Pharmacopoeia /London, The Pharmaceutical Press/, /например, виж 31-вото издание, страница 341 и цитираните там страници/ или по-горе цитираните публикации. Например предпочитана форма на метформина е метформин хидрохлорид.

Подходящи фармацевтично приемливи форми на съединение /1/ са описаните в EP 0 306 228 и WO 1994/005659, по-специално приемливите соли и солватни форми. Предпочитана фармацевтично приемлива форма на съединение /1/ е малеатът.

Предпочитана фармацевтично приемлива солватна форма на съединение /1/ е хидратът.

Съединение /1/ или негова фармацевтично приемлива сол или солват могат да бъдат получени по известни методи, например описаните в EP 0 306 228 и WO 1994/005659, включени тук за справка.

Използваният тук термин "състояния, свързани с диабет" включва такива състояния, които са свързани с преддиабетично състояние, със самия диабет и с усложненията, свързани с диабета.

Използваният тук термин "състояния, свързани с преддиабет" включва такива състояния като инсулинова резистентност, наследствена инсулинова резистентност, нарушена глюкозна толерантност и хиперинсулинемия.

Използваният тук термин "състояния, свързани със самия диабет" включва хипергликемия, инсулинова резистентност, включително придобита инсулинова резистентност и затлъстяване. Други състояния, свързани със самия диабет са високо кръвно налягане и сърдечно съдово заболяване, по-специално атеросклероза и свързани с инсулиновата резистент-

ност, състояния. Състояния, свързани с инсулиновата резистентност, включват полицистичен овариален синдром и стероидно индуцирана инсулинова резистентност и гестационен диабет.

Терминът "усложнения, свързани с диабет" включва бъбречно заболяване, по-специално бъбречно заболяване, свързано с диабет тип 2, невропатия и ретинопатия.

Бъбречното заболяване, свързано с диабет тип 2, включва нефропатия, гломерулонефрит, гломеруларна склероза, нефротичен синдром, хипертонична нефросклероза и крайна бъбречна недостатъчност.

Използваният тук термин "фармацевтично приемлив" обхваща както хуманната, така и употребата за ветеринарни цели, например терминът "фармацевтично приемлив" включва и ветеринарно приемливо съединение.

За избягване на съмнения, освен ако не е посочено друго, когато са цитирани количества от активното съединение във фармацевтично приемлива форма, то количеството се отнася до активното съединение като такова, например 2 mg от съединение /1/ под формата на малеатна сол е количеството малеатна сол, осигуряващо 2 mg от съединение /1/.

Когато се говори за диабет се има предвид предимно диабет тип 2. Гликемичният контрол може да се провежда като се използват обичайните методи, например чрез измерване на характерния индекс за гликемичен контрол като свързване на плазмената глюкоза или гликозилиран хемоглобин /Hb A1c/. Такива индекси се определят чрез използването на стандартна методология, например описаната в Tiescher D., Richterich, P., Schweiz, med. Wschr. 101 /1971/, 345 и 390 и Frank P., "Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurements" Clinical Products 1988. Съгласно предпочитан аспект, количеството на всяко от активните средства, използвани във фармацевтичния състав, съгласно изобретението, е по-ниско от това, което се изисква от чисто сумарния ефект за гликемичен контрол.

Има също индикации, че фармацевтичният състав, съгласно изобретението, ще даде подобрене по отношение на немодифицираното освобождаване на отделните съставки, в нивата на напредналото гликозилиране на крайните продукти /AGEs/, лептин и серумни липиди, включи-

телно общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, както и подобрене в тяхното съотношение, по-специално, подобрене в серумните липиди, включително общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, както и подобрене в тяхното съотношение.

Фармацевтичният състав, съгласно изобретението, е пригоден за орално приложение.

Съставът, съгласно изобретението, е приготвен така, че да осигури модифицирано освобождаване на активните съставки, съгласно изискванията на съответните методи, например описаните в Sustained and Controlled Release Drug Delivery System, Editor Joe R. Robinson, Vol. 7, публикуван от Marcel Dekker под наименованието "Drugs and Pharmaceutical Sciences, Controlled Drug Delivery, 2nd Edition" издаден от Joe R. Robinson and Vince Lee, Marcel Dekker, 1987 и "Drugs Delivery to the Gastrointestinal Tract" Editors: J. G. Hardy, S. S. Davis and C. G. Wilson, както и справките от текстовете на British и US фармакопеи, Remington's Pharmaceutical Sciences /Mack Publishing Co./, Martindale The Extra Pharmacopoeia /London, The Pharmaceutical Press/, /например, виж 31-вото издание, страница 341 и цитираните там страници/ или по-горе цитираните публикации, и Harry's Cosmeticology /Leonard Hill Books/.

За предпочитане, съставът, съгласно изобретението, се приготвя в единична дозжна форма. Единичната дозжна форма за орално приложение може да бъде във вид на таблетка и при необходимост може да съдържа обичайните ексципиенти като свързващи вещества, пълнители, смазващи вещества, плъзгащи вещества, дезинтегратори и омокрящи средства.

Примери на свързващи вещества включват акация, алгинова киселина, карбоксиметилцелулоза калций, карбоксиметилцелулоза натрий, декстрати, декстрин, декстрога, етилцелулоза, желатин, течна глюкоза, гуарова смола, хидроксиметилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, хидроксипропил метилцелулоза, магнезиево-алуминиев силикат, малтодекстрин, метилцелулоза, полиметакрилати, поливинилпиролон, прежелатинирано нишесте, натриев алгинат, сорбитол, нишесте, сироп, трагакант.

Примери на пълнители са калциев карбонат, калциев фосфат, калциев сулфат, карбоксиметилцелулоза калций, карбоксиметилцелуло-

за натрий, компримируема захар, конфекционирана захар, декстрати, декстрин, декстрога, двусъосновен калциев фосфат дихидрат, двусъосновен калциев фосфат, фруктоза, глицерил палмитостеарат, глицин, хидрирано растително масло - тип I, каолин, лактоза, царевично нишесте, магнезиев карбонат, магнезиев оксид, малтодекстрин, манитол, микрокристална целулоза, полиметакрилати, калиев хлорид, прахообразна целулоза, прежелатинирано нишесте, натриев хлорид, сорбитол, нишесте, захароза, сферична захар, талк, триосъосновен калциев фосфат, ксилитол.

Примери на смазващи вещества са калциев стеарат, глицерил моностеарат, глицерил палмитостеарат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев бензоат, натриев хлорид, натриев лаурилсулфат, стеаринова киселина, натриев стеарил фумарат, талк, цинков стеарат.

Примери на плъзгащи вещества включват колоидален силициев диоксид, прахообразна целулоза, магнезиев трисиликат, силициев диоксид, талк.

Примери на дезинтегратори са алгинова киселина, карбоксиметилцелулоза калций, карбоксиметилцелулоза натрий, колоидален силициев диоксид, кроскармелоза натрий, кросповидон, гуарова смола, магнезиево-алуминиев силикат, микрокристална целулоза, метилцелулоза, поливинилпиролон, полакрилин калий, прежелатинирано нишесте, натриев алгинат, натриев лаурил сулфат, натриев нишестен гликолат.

Пример на фармацевтично приемливо омокрящо средство е натриев лаурилсулфат.

Твърдите орални състави могат да бъдат получени по обичайните методики на смесване и таблетирание. Повторно смесване може да се използва за разпределяне на активните средства в състав, при който се използват големи количества пълнители. Такива операции са обичайни в тази област на техниката. Ентеричното покритие върху таблетките се нанася при използване на добре известни във фармацевтичната практика, методики.

При използване на споменатите граници на дозиране не се очакват неблагоприятни странични ефекти след прилагане на състава, съгласно изобретението.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1. Състав със забавено освобождаване

Забавено освобождаване се постига посредством покриване на еднослойни или двуслойни таблетки, съдържащи 4 mg или 8 mg съединение /1/ като чиста свободна база /pfb/ и 500, за предпочитане 1000 или 1500 mg метформин хидрохлорид с устойчив в стомаха полимер, Eudragit L 100-55.

Ентеричното покритие се състои от следните компоненти в % тегл.: Eudragit L30 D-55 / 30 %-на водна дисперсия/ 76,8, триетилцитрат 7,7 и талк алфафил 500 15,5.

Пример 2. Състав със забавено освобождаване

Капсула, съдържаща множество пелетни сърца, се приготвя при използване на следната смес:

	mg/таблетка
съединение /1/	4 /pfb/
метформин хидрохлорид	500
микрокристална целулоза до	650

Забавено освобождаване се постига посредством покриване на пелетните сърцевини с устойчив в стомаха полимер, Eudragit L 100-55, както е описано в пример 1.

Патентни претенции

1. Фармацевтичен състав с модифицирано освобождаване под формата на таблетка с ентерично покритие, характеризиращ се с това, че включва:

/a/ от 2 до 12 mg 5-{4-[2-/N-метил-N-/2-пиридил/амино/етокси]бензил}-тиазолидин-2,4-дион, евентуално под формата на фармацевтично приемлива негова сол или солват;

/б/ 100 mg до 3000 mg метформин; и

/с/ фармацевтично приемлив носител.

2. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че таблетката с ентерично покритие е еднослойна таблетка.

3. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че таблетката с ентерично покритие е многослойна таблетка.

4. Състав съгласно която и да е претенция от 1 до 3, характеризиращ се с това, че таблетката е покрита с устойчив в стомаха, полимер.

5. Състав съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че устойчивият в стомаха полимер е избран от групата, състояща се от Eudragit L 100-55, метакрилати, целулозен ацетат фталат, поливинил ацетат фталат, хидроксипропил метил целулозен фталат, по-специално Aquateric, Sureteric и НРМСР-НР-55S.

6. Състав съгласно която и да е претенция от 1 до 5, характеризиращ се с това, че 5-{4-[2-/N-метил-N-/2-пиридил/амино/етокси]бензил}-тиазолидин-2,4-дионът е под формата на малеатна сол.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 64000

Тираж: 40 ВК