



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026757

(51)⁷ A61K 9/24; A61K 31/155; A61K 9/20

(13) B

(21) 1-2015-01609

(22) 07/10/2013

(86) PCT/KR2013/008932 07/10/2013

(87) WO2014/058188 17/04/2014

(30) 10-2012-0111404 08/10/2012 KR

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/08/2015 329A

(73) LG Chem, Ltd. (KR)

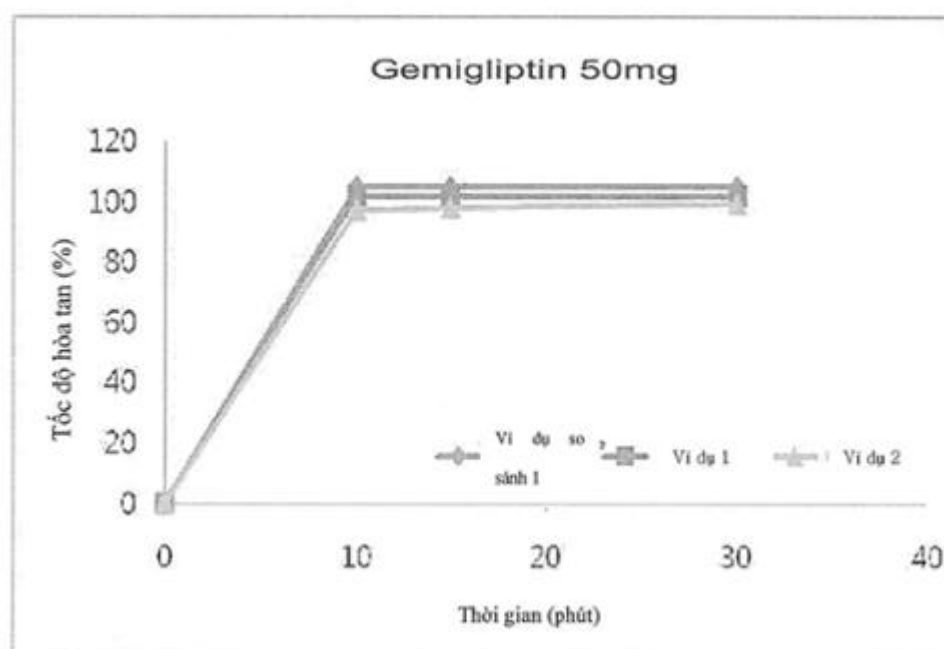
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul

(72) KIM, Geun Tae (KR); YUN, Duck Il (KR); PARK, Ki Sook (KR).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) THUỐC KẾT HỢP CHỨA GEMIGLIPTIN VÀ METFORMIN, VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc phối hợp chứa các thành phần hoạt tính gemigliptin và metformin và phương pháp bào chế thuốc phối hợp. Dược phẩm này bao gồm lớp thứ nhất chứa metformin và lớp thứ hai chứa gemigliptin theo sáng chế có công dụng tốt hơn trong việc phòng và điều trị bệnh tiểu đường và biến chứng phức tạp của bệnh này, và giảm các tác dụng phụ có hại của mỗi thành phần. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa gemigliptin và metformin ở dạng riêng biệt để duy trì tốc độ hoà tan vốn có của cả hai hợp phần này và cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc kết hợp chứa các hoạt chất là gemigliptin và metformin và phương pháp bào chế thuốc này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh tiểu đường được chia thành hai dạng, đó là bệnh tiểu đường týp 1 phụ thuộc insulin và bệnh tiểu đường týp 2 không phụ thuộc insulin (kháng insulin), dạng sau này chiếm đến hơn 90% số bệnh nhân tiểu đường nói chung.

Bệnh tiểu đường týp 2 là loại bệnh mạn tính và tiến triển do quá trình sinh lý bệnh học phức tạp liên quan đến tác động nội tiết kép của rối loạn kháng insulin và tiết insulin. Việc điều trị bệnh tiểu đường týp 2 thường bắt đầu bằng việc điều chỉnh chế độ ăn uống và luyện tập, và rồi đến dùng liệu pháp trị liệu bằng thuốc đơn lẻ trong đó sử dụng thuốc điều trị bệnh tiểu đường qua đường uống. Mặc dù ở một số bệnh nhân máu, có thể kiểm soát được lượng glucoza bằng liệu pháp trị liệu bằng thuốc đơn lẻ thông thường ở giai đoạn ban đầu, với phần lớn bệnh nhân cần phải dùng phép trị liệu kết hợp một vài năm sau khi chẩn đoán bệnh vì lượng glucoza trong máu không thể kiểm soát được bằng liệu pháp trị liệu bằng thuốc đơn lẻ. Tuy nhiên, vì bệnh tiểu đường týp 2 là bệnh tiến triển,

phần lớn bệnh nhân đã có đáp ứng tốt lúc ban đầu với phép trị liệu kết hợp trở nên khó duy trì lượng glucoza ổn định trong máu trong thời gian dài và cần phải tăng lượng thuốc hoặc dùng thêm biện pháp điều trị. Mặc dù các liệu pháp hiện nay sử dụng phương pháp trị liệu kết hợp có thể tăng khả năng kiểm soát lượng glucoza trong máu, thì các phương pháp này bản thân vẫn có nhược điểm cũng như các tác dụng phụ, như tình trạng giảm glucoza huyết, tăng cân, v.v. Ngoài ra, việc kết hợp hai hoặc nhiều thuốc trị bệnh tiểu đường qua đường miệng có thể gây bất tiện cho nhiều bệnh nhân, và có thể làm cho bệnh nhân do dự áp dụng chế độ dùng thuốc và do đó không thu được hiệu quả điều trị.

Gemigliptin, là chất ức chế DPP-IV mới được phát hiện, hoạt hóa incretin để cho sự giảm ổn định lượng glucoza trong máu. Ngoài ra, gemigliptin không có các tác dụng phụ của các thuốc điều trị bệnh tiểu đường dùng qua đường miệng thông thường như tình trạng giảm glucoza huyết và tăng cân, và giảm nguy cơ các rối loạn tim mạch, nên đã hấp thu quá nhiều sulfonylure.

Xét đến các yếu tố trên đây, các tác giả sáng chế đã thực hiện các tra cứu chuyên sâu về việc kết hợp hai hoặc nhiều thuốc điều trị bệnh tiểu đường có cơ chế tác động khác nhau để làm tăng tác dụng trị liệu, làm giảm các tác dụng phụ và cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân. Với các nỗ lực này, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng có thể đạt được các mục đích như vậy bằng cách kết hợp gemigliptin và metformin, và do đó đã hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Một mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng để phòng và điều trị bệnh tiểu đường chứa các hoạt chất trị bệnh tiểu đường có cơ chế tác động khác nhau.

Một mục đích nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế được phẩm để phòng và điều trị bệnh tiểu đường chứa các hoạt chất điều trị bệnh tiểu đường có cơ chế tác động khác nhau.

Cách thức giải quyết vấn đề

Do đó, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm lớp thứ nhất chứa metformin và lớp thứ hai chứa gemigliptin.

Trong dược phẩm theo sáng chế, lớp thứ nhất chứa metformin có thể được phủ bằng lớp thứ hai chứa gemigliptin.

Một đối tượng nữa của sáng chế là phương pháp bào chế thuốc kết hợp chứa gemigliptin và metformin, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- (a) trộn gemigliptin với tá dược được dụng;
- (b) trộn metformin với tá dược được dụng và tạo hạt hỗn

hợp này; và

(c) trộn hỗn hợp được tạo ra ở bước (a) với hạt được tạo ra ở bước (b).

Trong phương pháp theo sáng chế, tốt hơn nếu bước (c) được thực hiện bằng cách ép hỗn hợp chứa gemigliptin và hạt chứa metformin thành viên nén hai lớp. Theo cách khác, bước (c) có thể được thực hiện bằng cách bao viên nén được tạo ra từ hạt chứa metformin bằng hỗn hợp chứa gemigliptin.

Theo sáng chế, do việc kết hợp gemigliptin là chất ức chế DPP-IV và metformin làm các tác nhân trị bệnh tiểu đường có cơ chế tác động khác nhau, tác dụng trị liệu được tăng lên do có tác dụng hiệp đồng của các thuốc, đồng thời thuyên giảm các tác dụng phụ có hại, và cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất thuốc kết hợp chứa gemigliptin và metformin ở dạng riêng rẽ để khắc phục nhược điểm gây ra do sự kết hợp chúng và để đạt được sự hòa tan giống như các dược chất riêng rẽ.

Theo đó, khía cạnh thứ nhất theo sáng chế đề cập đến dược phẩm gồm hai lớp bao gồm lớp thứ nhất chứa metformin và lớp thứ hai chứa gemigliptin.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm trong đó lớp thứ nhất chứa metformin được phủ bằng lớp thứ hai chứa gemigliptin.

Để bào chế thuốc kết hợp chứa gemigliptin và metformin ở dạng riêng rẽ theo sáng chế, bào chế gemigliptin dưới dạng hỗn hợp với tá dược, tạo hạt metformin, và sau đó có thể bào chế thuốc kết hợp của gemigliptin và metformin bằng cách trộn hai thành phần này.

Cụ thể, phương pháp bào chế thuốc kết hợp theo sáng chế bao gồm các bước:

- (a) trộn gemigliptin với tá dược được dụng;
- (b) tạo hạt ướt hỗn hợp gồm metformin và tá dược được dụng, và làm khô hạt; và
- (c) trộn hỗn hợp chứa gemigliptin được tạo ra ở bước (a) với hạt chứa metformin được tạo ra ở bước (b).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig 1 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan gemigliptin với thuốc kết hợp của Ví dụ 1 và 2 so với thuốc gồm một thành phần hoạt chất của Ví dụ so sánh 1.

Fig 2 là đồ thị thể hiện các kết quả của thử nghiệm hòa tan metformin đối với thuốc kết hợp của Ví dụ 1 và 2 so với thuốc gồm một thành phần hoạt chất của Ví dụ so sánh 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án của phương pháp theo sáng chế, hỗn hợp chứa gemigliptin và hạt chứa metformin được tạo ra riêng rẽ, và sau đó chúng được ép thành viên nén hai lớp bao gồm lớp gemigliptin và lớp metformin. Thuốc kết hợp có đặc tính hòa tan là giải phóng nhanh gemigliptin và giải phóng kéo dài metformin, và đặc tính hòa tan của các dược chất này không ảnh hưởng lẫn nhau.

Theo một phương án khác của sáng chế, viên nén chứa metformin được phủ bằng lớp gemigliptin. Thuốc kết hợp được phủ này có thể được bào chế bằng cách ép hạt metformin thành viên nén, viên nén này được phủ tiếp bằng gemigliptin đã được trộn với nền bao.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất mang hoặc chất phụ gia dược dụng. Theo một phương án theo sáng chế, dược phẩm này có thể chứa tá dược, tá dược rã, tá dược gắn, tá dược trơn, dược dụng v.v.. Tá dược này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số, xenluloza dạng vi tinh thể. Tá dược rã có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số, natri croscarmelloza, crospovidon, natri tinh bột glycolat, v.v. Tá dược gắn có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số, polyvinylpyrrolidon, copovidon, v.v. Tá dược trơn có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số, đioxit silic dạng keo, đioxit silic dạng ngậm nước, magie stearat, natri stearyl fumarat (Pruv®), glyxeryl behenat (Compritol 888®), canxi stearat, axit stearic, bột talc, v.v.

Theo một phương án khác của sáng chế, lớp thứ hai chứa gemigliptin có

thể không chứa tá dược gắn.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được bao phim. Các chất trong lớp bao phim có thể bao gồm các chất thông thường, như hydroxypropylmetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, copovidon, các chất Opadry®, các chất Eudragit®, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này.

Trong thuốc kết hợp theo sáng chế, gemigliptin là một thành phần hoạt tính có thể được đưa vào ở dạng gemigliptin tartrat ngậm 1,5 phân tử nước và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 80% khối lượng, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 70% khối lượng, tính theo tổng lượng lớp gemigliptin. Metformin là thành phần hoạt tính khác có thể được đưa vào ở dạng metformin hydroclorua và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 80% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 50 đến 70% khối lượng, tính theo tổng lượng lớp metformin.

Theo sáng chế, lớp gemigliptin có thể chứa chất phụ gia được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 90% khối lượng, và lớp metformin có thể chứa chất phụ gia được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 60% khối lượng. Tỷ lệ như vậy áp dụng cho tất cả các chế phẩm theo sáng chế bao gồm cả dạng hạt riêng biệt. Nếu chế phẩm có tỷ lệ lớn hơn khoảng nêu trên, thì có thể tạo ra viên nén quá lớn và do đó làm bất tiện cho việc dùng thuốc. Để tạo thuận tiện cho việc dùng thuốc, tốt hơn nếu lớp gemigliptin có thể chiếm 40% khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa nếu 30% khối lượng hoặc ít hơn, tốt nhất nếu 20% khối lượng hoặc ít hơn, tính theo lớp metformin.

Theo sáng chế, lớp metformin có cách thức hòa tan theo kiểu giải phóng chậm và có thể sử dụng các hợp phần được dụng khác nhau để tạo ra kiểu hòa tan này. Tốt nhất nếu, sử dụng tinh bột được gelatin hoá sơ bộ để cấu trúc nên nền mang giải phóng chậm cho mục đích này. Thành phần nền mang giải phóng chậm này được đưa vào với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 80% khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 50 đến 70% khối lượng, tốt nhất nếu nằm trong khoảng từ 55 đến 65% khối lượng, tính theo lượng metformin hydroclorua.

Với dược phẩm theo sáng chế, có thể sử dụng nhiều loại muối gemigliptin được dụng, trong đó gemigliptin tartrat ngậm 1,5 phân tử nước là dạng được ưu tiên nhất. Cấu trúc và phương pháp điều chế gemigliptin tartrat ngậm 1,5 phân tử nước được bộc lộ trong patent số KR 0776623, bộc lộ của các tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này theo cách viện dẫn. Ngoài ra, với dược phẩm theo sáng chế, có thể sử dụng nhiều dạng muối metformin được dụng, trong đó metformin hydroclorua là dạng được ưu tiên nhất.

Hiệu quả của sáng chế

Dược phẩm chứa gemigliptin và metformin theo sáng chế có tác dụng tốt hơn trong việc phòng và điều trị bệnh tiểu đường và các biến chứng phức tạp của nó, và làm giảm các tác dụng phụ có hại của mỗi thành phần do việc kết hợp có tác dụng hiệp đồng của hai hợp phần này có cơ chế tác động khác nhau. Ngoài ra, sáng chế đề xuất thuốc kết hợp chứa gemigliptin và metformin ở dạng riêng biệt để tránh được các vấn đề có thể có do việc kết hợp gây ra, và có thể đạt được tốc độ hoà tan của cả hai hợp phần giống như tốc độ hoà tan của thuốc gồm một

thành phần dược chất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa chi tiết hơn trong các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ dùng để minh họa sáng chế, chứ không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế.

Ví dụ 1 và 2: Bào chế viên nén hai lớp chứa gemigliptin và metformin

Theo các ví dụ này, bào chế được thuốc kết hợp chứa gemigliptin và metformin trong đó sự giải phóng nhanh của gemigliptin không gây ảnh hưởng đến sự giải phóng chậm metformin.

Bảng 1

Thành phần	Ví dụ 1	Ví dụ 2
Lớp metformin		
Metformin hydroclorua	500,0 mg	500,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	40,0 mg	40,0 mg
Xenluloza dạng vi tinh thể	50,0 mg	50,0 mg
Tinh bột được gelatin hoá sơ bộ	300,0 mg	300,0 mg
Carbome	90,0 mg	90,0 mg
Magie stearat	20,0 mg	20,0 mg
Tổng phụ	1000,0 mg	1000,0 mg
Lớp gemigliptin		
Gemigliptin tartrat ngậm 1,5 phân tử nước	68,9 mg	34,45 mg
Xenluloza dạng vi tinh thể	121,1 mg	155,55 mg
Natri croscarmelloza	6,0 mg	6,0 mg
Natri stearyl fumarat	4,0 mg	4,0 mg
Tổng phụ	200,0 mg	200,0 mg
Tổng	1200,0 mg	1200,0 mg

Hỗn hợp gồm metformin hydroclorua, xenluloza dạng vi tinh thể và tinh bột được gelatin hoá sơ bộ được tạo hạt bằng cách sử dụng polyvinylpyrrolidon làm tá dược gắn, và hạt thu được được làm khô và được trộn với carbome và magie stearat để tạo ra chất liệu lớp metformin. Hỗn hợp đơn thuần của tất cả hợp phần liên quan bao gồm gemigliptin tartrat ngậm 1,5 phân tử nước được tạo để tạo ra chất liệu lớp gemigliptin. Cả chất liệu lớp metformin và chất liệu lớp gemigliptin được ép thành viên nén hai lớp, và viên nén này được bao phim bằng cách sử dụng Opadry II.

Ví dụ so sánh 1: Thuốc có một thành phần dược chất là gemigliptin và thuốc có một thành phần dược chất là metformin

Viên nén gemigliptin 50 mg của LG Life Sciences Ltd. sản xuất được sử dụng làm thuốc có một thành phần dược chất gemigliptin, và viên nén Glucophage XR 500 mg có trên thị trường được sử dụng làm thuốc có một thành phần dược chất metformin.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm hòa tan gemigliptin và metformin với các chế phẩm theo Ví dụ và Ví dụ so sánh

Đối với viên nén hai lớp của Ví dụ 1 và 2, và thuốc gồm một thành phần dược chất của Ví dụ so sánh 1, thử nghiệm hòa tan được thực hiện và được so sánh trong các điều kiện sau.

Điều kiện hòa tan

Nước giải hấp: pH 1,2 (900 ml)

Thiết bị: Phương pháp USP Basket, 100 vòng/phút

Nhiệt độ: 37°C

Kết quả

Các Fig. 1 và 2 là các đồ thị thể hiện các kết quả của thử nghiệm hòa tan

gemigliptin và metformin cho thuốc kết hợp của Ví dụ 1 và 2 so với thuốc gồm một thành phần hoạt chất của Ví dụ so sánh 1.

Như khẳng định bởi các Fig. 1 và 2, viên nén hai lớp được phủ chứa gemigliptin và metformin được bào chế từ các Ví dụ 1 và 2 cho tốc độ hoà tan tương tự, so với tốc độ hoà tan của thuốc gồm một thành phần dược chất trong Ví dụ so sánh 1.

Yêu cầu bảo hộ

1. Thuốc kết hợp bao gồm lớp thứ nhất chứa metformin và lớp thứ hai chứa gemigliptin, trong đó lớp thứ nhất còn chứa tinh bột được gelatin hóa sơ bộ.
2. Thuốc kết hợp theo điểm 1, trong đó lớp thứ nhất chứa metformin được bao bằng lớp thứ hai chứa gemigliptin.
3. Thuốc kết hợp theo điểm 1, trong đó lớp thứ hai còn chứa xenluloza dạng vi tinh thể.
4. Phương pháp bào chế thuốc kết hợp theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:
 - (a) phối trộn gemigliptin với tá dược được dụng;
 - (b) phối trộn metformin với tá dược được dụng và tạo hạt hỗn hợp này; và
 - (c) phối trộn hỗn hợp thu được ở bước (a) với hạt thu được ở bước (b).
5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó bước (c) được thực hiện bằng cách dập hỗn hợp chứa gemigliptin thu được ở bước (a) và hạt chứa metformin thu được ở bước (b) thành viên nén hai lớp.

6. Phương pháp theo điểm 4, trong đó bước (c) được thực hiện bằng cách bao viên nén được tạo ra từ hạt chứa metformin thu được ở bước (b) bằng hỗn hợp chứa gemigliptin thu được ở bước (a).

7. Phương pháp theo điểm 4, trong đó tá dược được dụng được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon, xenluloza dạng vi tinh thể, tinh bột được gelatin hoá sơ bộ, carbome, magie stearat, natri croscarmelloza và natri stearyl fumarat.

FIG 1

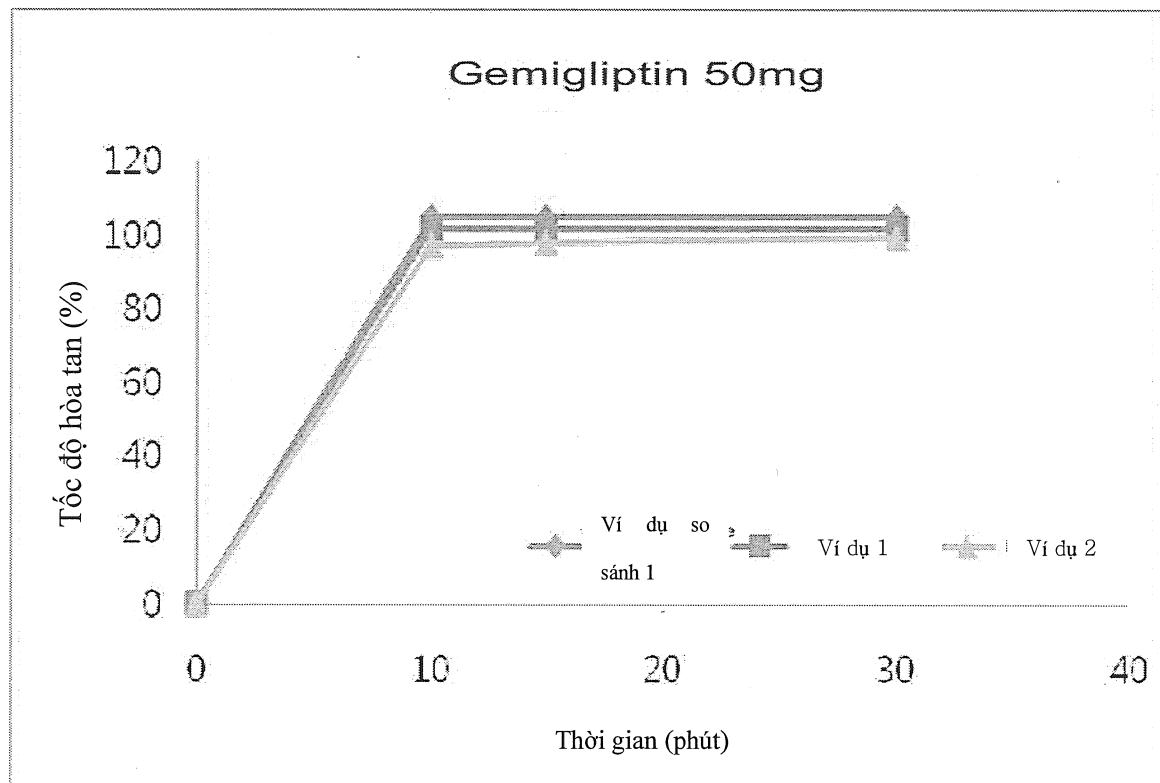


FIG 2

