

Özet

5 **İrritabl Bağırsak Sendromunun Tedavisine Yönelik Oral Yoldan Uygulanan Ve Bağırsak Motilitesi Düzenleyici, Gaz Tutulumunu Engelleyen Ajan ve Sindirim Enzimleri İçeren Farmasötik Bileşim ve Söz Konusu Bileşimin Hazırlanma Yöntemi**

10 Buluş, bir bağırsak motilite modifiye edicisi içeren bir iritabl bağırsak sendromu gibi bağırsak bozukluklarının önlenmesi veya tedavisi için bir tablet, kaplanmış bir tablet veya bir kapsül formunda oral yoldan uygulanması amaçlanan bir farmasötik formülasyon veya kompozisyon ile ilgili olup gaz tutma, sindirim enzimleri, bir bağlayıcı madde, bir seyreltici, bir adsorban madde, bir parçalayıcı madde, bir kayganlaştırıcı ve bir kayganlaşma önleyici, bir anti-spazmodik aktivite sağlayıcı, 15 kolon geçişini normalleştirmek için etkili, şişlik, karın ağrısı ve şişkinlik gibi bağırsak gazı ile ilgili semptomların azaltılması için bir analjezik aktivite sağlayıcı içerir.

İstemler

1. Formülasyonu bir bağırsak motilitesi düzenleyici, gazların tutulumunu engelleyen bir ajan, bir sindirim enzimi, bir bağlayıcı, bir seyreltici, bir absorban, bir dağıtıcı, bir yağlayıcı ve bir kaydırıcıdan oluşan ve
10 bağırsak bozukluklarının tedavisinde kullanılmak üzere oral uygulamaya uygun tablet, kaplanmış tablet veya kapsül formundaki bir farmasötik bir bileşim olup, belirleyici özelliği
 - bağırsak motilitesi düzenleyicinin trimebutin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olması,
 - 15 - gazların tutulmasını engelleyen ajanın simetikon olması ve
 - enzimin α -D-galaktosidaz olmasıdır.
2. İstem 1'e uygun kullanıma yönelik bir farmasötik formülasyon olup belirleyici özelliği, bağlayıcının, hidroksipropil selüloz, mısır nişastası, propil selüloz ve metil selülozdan oluşan gruptan seçilmiş olmasıdır.
- 20 3. İstem 1 veya 2'ye uygun kullanıma yönelik bir farmasötik formülasyon olup belirleyici özelliği, seyrelticinin, laktoz, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat ve mannitolden oluşan gruptan seçilmiş olmasıdır.
4. İstem 1 ila 3'e uygun kullanıma yönelik bir farmasötik formülasyon olup belirleyici özelliği, absorbanın, dibazik kalsiyum fosfat, alüminyum ve
25 magnezyum silikat, kollodial silikon dioksit ve mikrokristalin selülozdan oluşan gruptan seçilmiş olmasıdır.
5. İstem 1 ila 4'e uygun kullanıma yönelik bir farmasötik formülasyon olup belirleyici özelliği, dağıtıcının, kroscarmeloz sodyum, mısır nişastası ve krospovidondan oluşan gruptan seçilmiş olmasıdır.
- 30 6. İstem 1 ila 5'e uygun kullanıma yönelik bir farmasötik formülasyon olup

- 5 belirleyici özelliği, yağlayıcının, magnezyum stearat, talk ve stearik asitten oluşan gruptan seçilmiş olmasıdır.
7. İstem 1 ila 6'ya uygun kullanıma yönelik bir farmasötik formülasyon olup belirleyici özelliği, kaydırıcının kollodial silikon dioksit olmasıdır.
8. İstem 1 ila 7'ye uygun kullanıma yönelik bir farmasötik formülasyon olup
- 10 belirleyici özelliği, sindirim enziminin, enzimatik enerjisi 450 Ugal olan α -D-galaktosidaz olmasıdır.
9. İstem 1 ila 8'e uygun farmasötik bileşimin üretilmesine yönelik bir proses olup belirleyici özelliği, bağırsak motilitesi düzenleyici ile sindirim enziminin nemlendirilmesi için bağırsak motilitesi düzenleyici, gazların
- 15 tutulmasını engelleyen ajan ve sindirim enziminin bağlayıcı çözelti ile karıştırılması; karışımın öğütülmesi, kurutulması ve elekten geçirilmesi; oral uygulamaya uygun farmasötik bileşimin elde edilmesi adımlarından oluşmasıdır.
10. İstem 9'a uygun bir proses olup belirleyici özelliği, bileşenlerin 30 ila
- 20 60°C'de kurutulması ve bileşimin nihai nem miktarının %5'in altında olmasıdır.
11. İstem 10'a uygun bir proses olup belirleyici özelliği karışımın gözenek büyüklüğü 420 ila 2.000 mikron olan elekten geçirilmiş olmasıdır.

5

Tarifname

İrritabl Bağırsak Sendromunun Tedavisine Yönelik Oral Yoldan Uygulanan Ve Bağırsak Motilitesi Düzenleyici, Gaz Tutulumunu Engelleyen Ajan ve Sindirim Enzimleri İçeren Farmasötik Bileşim ve Söz Konusu Bileşimin Hazırlanma Yöntemi

BULUŞUN KAPSAMI

- 10 Söz konusu buluş, iritabl kolon sendromu olarak da bilinen iritabl bağırsak sendromunun tedavisinde kullanılmak üzere tablet, kaplanmış tablet veya kapsül formundaki farmasötik bileşim ile ilgili olup söz konusu bileşim, bir bağırsak motilitesi düzenleyici, bir gaz tutulumunu engelleyen ajan, bir sindirim enzimi, bir bağlayıcı, bir seyreltici, bir adsorban, bir dağıtıcı, bir
- 15 yağlayıcı ve bir kaydırıcı içermektedir.

ARKA PLAN

- İlaç tedavisinde kullanılan enzimler, diğer ilaç türlerinden ayrılan iki temel özelliğe sahiptir. İlk özellik, enzimlerin normal olarak afinitesi ve spesifikliğı yüksek olan substratlara bağlanması ve onlara etki etmesidir; ikinci özellik
- 20 ise enzimlerin katalitik moleküller olması, yani birden çok beyaz molekülün (substrat) istenilen ürüne dönüştürüldüğü belirli bir reaksiyon sürecindeki aktivasyon enerjisini düşürmesidir. Burada belirtilen iki özellik farmasötik enzimleri potent ve spesifik hale getirmekle birlikte küçük moleküllerin yapamadığı şekilde vücut içerisinde terapötik bir biyokimyasal aktivite
- 25 gerçekleştirilebilir; sonuç olarak bilim insanları terapötik ajanların kullanımı için farklı enzimlerin geliştirilmesine çalışmaktadır. Terapötik enzimoloji kavramı, 1960'larda genetik yetersizlik/eksiklik vakalarında substitüsyon tedavisi olarak kullanılmaktaydı. Koroner atardamarı tıkayan bir pıhtıdan kaynaklı kalp krizlerinin tedavisi için rekombinant enzim içerikli ilk ilaç olan Activase®
- 30 (alteplaz, rekombinant bir insan dokusu plazminojen aktivatörü) 1987 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Polietilen glikol ile

5 işleme tabi tutulan bovin adenzin deaminaz (BAD) formu olan Adagen®, kronik BAD eksikliğinin neden olduğu bir şiddetli kombine bağışıklık yetmezliği tipinin görüldüğu hastalarda kullanılmak üzere 1990 yılında onaylanmıştır. 1994 yılında ise glukoserebrozidaz eksikliğinden kaynaklı lizozomal depolama tedavisiyle ilgili olarak Gaucher hastalığının tedavisi için

10 rekombinant enzimle birlikte enzim replasman tedavisine yönelik Ceredase® onaylanmıştır. *Saccharomyces cerevisiae mayasından* elde edilen bir fruktohidrolaz β -fruktofuranosid olan sakarosidaz, hastaların sakarozu metabolize edemediği konjenital sükras-izomaltaz enzim eksikliğinin (CSID) tedavisinde kullanılmaktadır. Fenilalanini tirozine dönüştüren fenilalanin

15 hidroksilaz enziminin indirgenmiş veya mevcut olmayan aktivitesinden kaynaklanan bir genetik hastalık olan fenilketonüri durumunda, fenilalanini gastrointestinal kanalda degrade eden bir mayadan elde edilen fenilalanin amonyum liyaz enzimine dayalı oral tedavi yöntemine başvurulur. Diğer bir enzim olan peptidaz, buğdaydan elde edilen ürünlerde bulunan bir protein

20 olan gliadine karşı otoimmün sistemin verdiği tepkiden kaynaklanan bir ince bağırsak bozukluğu olan çölyak hastalığında destekleyici tedavi olarak oral formülasyon halinde kullanılmaktadır (Vellard, Michael. The enzyme as a drug: application of enzymes as pharmaceuticals. Current Opinion in Biotechnology.2003. Vol. 14: 444 - 450). Gastrointestinal bozuklukların

25 tedavisinde kullanılan hidrolitik enzim olan α -D-galaktosidaz, intestinal bakteriyel flora ile fermentasyona uğramalarını engellemek için bağırsak kanalındaki emilmeyen oligosakkaridleri dönüştürür (gaz üreten bir proses); bağırsak gazı üretiminin azaltılmasında ise viseral distansiyon azaltılarak distansiyon, karın ağrısı ve flatulans da azaltılmış olur

30 (<http://www.beanogas.com> 28 Nisan 2009 tarihinde erişim sağlanmıştır). $\alpha\alpha$ -D-galaktosidaz, üç kompleks karbonhidrat olan rafinoz, stakiyoz ve verbaskozu, glukoz, galaktoz ve fruktoz olmak üzere monosakkaritlere ve

5 sukroz (normal sindirim esnasında hidrolizi anlık olarak gerçekleşir) olmak üzere disakkaride dönüştürmek için hidrolize eder. α -D-galaktosidaz enzimi normalde insan vücudu tarafından üretilmez ve bu nedenle de rafinoz, stakiyoz ve verbaskoz kolona intakt olarak ulaşır ve burada hidrojen ve metan (gaz) meydana getiren kimyasal bir reaksiyonda bakteriyel flora
10 tarafından fermente edilir. Besinle birlikte enzim uygulaması, kolona ulaşmadan önce belirtilen bu üç oligosakkaridi parçalayarak fermantasyonu ve gaz oluşumunu engeller. İlaç olarak kullanılan α -D-galaktosidaz, gıda kalitesindeki toksik olmayan *Aspergillusniger* mantarından elde edilir (<http://www.beanogas.com>, erişim tarihi 28 Nisan 2009). Mevcut diğer çeşitli
15 enzimler sindirim bozukluklarında tedavi edici olarak kullanılmakta olup bunlar arasında amilaz, β -D-galaktosidaz, selülaz, hemiselülaz, lipaz, papain, pepsin, rutin, kimotripsin ve tripsin yer almaktadır.

Önceden irritabl kolon sendromu olarak da bilinen irritabl bağırsak sendromu (IBS), fonksiyonel bir bağırsak bozukluğu olup bağırsak alışkanlıklarındaki
20 değişikliklerle ilişkili abdominal rahatsızlık veya ağrı semptomları ile karakterize edilir. IBS, şu anda, kendi başına bir hastalıktan ziyade semptomların ortaya çıkmasında rol alan birçok faktör arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak anlaşılmaktadır. IBS'yi açıklayabilen tek bir patofizyolojik mekanizma olmamakla birlikte kişiden kişiye değişerek etki eden birbiriyle
25 ilişkili en az 3 faktör bulunmaktadır.

Bu faktörler şunlardır:

i) Değişen bağırsak reaktivitesi, ii) diyare veya konstipasyon semptomlarına neden olan provokatif luminal uyaranlara (gıda, distansiyon, inflamasyon, bakteriyel faktörler) ya da çevresel uyaranlara
30 (psiko-sosyal stres) yanıt olarak motilite veya sekresyon ve iii) artan viseral persepsiyon ve ağrının eşlik ettiği bağırsak aşırı hassasiyeti.

5 “Beyin-bağırsak” ekseninin düzenlenmesindeki değişiklikler.

IBS tanısı, Roma III Tanı Kriterleri (Longstreth, G.F. 2006. Functional bowel disorders. Gastroenterology. Vol. 130, No. 5:1480-91) olarak bilinen pozitif semptomların tanımlanmasına ve tablosu benzer olan diğer bağırsak kanalı hastalıklarının hariç tutulmasına dayanmaktadır. Bu kriterler şöyledir:

10 Şu koşulların ikisi ya da daha fazlası ile ilişkili olarak son üç ayda en az üç gün tekrarlayan abdominal rahatsızlık veya ağrı: a) dışkılama ile iyileşme, b) bağırsak hareketlerinin sıklığındaki değişiklik ile ortaya çıkma ve c) dışkının görünümündeki değişiklik ile ilişkili olarak ortaya çıkma.

Burada rahatsızlık ile ifade edilen ağrı değil hoş olmayan bir histir.

15 Bu kriterlerin, tanıdan en az altı ay önce ortaya çıkan semptomlarla birlikte son üç ayda meydana gelmiş olması gerekmektedir.

IBS, dünyada en yaygın görülen tıbbi bozukluklar arasında olup en çok 30 ila 50 yaş aralığındaki kadınlarda görülür ve %9 ila %18 prevalansla en sık görüldüğü yer Latin Amerika'dır (Schmulson, Max J. 2008. Sınırlı tanısal tarama, irritabl bağırsak sendromunun (IBS) doğrudan ekonomik etkisini azaltabilmektedir. Rev. Med. Chile. Cilt 136: 1398 - 1405).

25 Meksika'daki semptom paterni konstipasyonun eşlik ettiği IBS'dir; abdominal distansiyon hastalığının bu paterninde yaygın görülen bir semptomdur. Meksika'da yaşayan kişilerde abdominal distansiyon ve gaz yüksek sıklıkta meydana gelen semptomlar olarak bildirilmektedir. İrritabl bağırsak sendromu, hastaları önemli oranda etkileyen (semptom şiddeti, fonksiyonel bozukluk, hayat kalitesinin azalması) gerçek patolojik bir durumdur ve buna ilaveten tıbbi bakım giderleri ve işe gidememe dikkate alındığında toplum ve devletler için de ciddi bir ekonomik külfet meydana getirmektedir (Amerikan Gastroenteroloji Derneği; 2002; Amerikan Gastroenteroloji Derneği durum

- 5 değerlendirmesi; "irritable bowel syndrome. Gastroenterology". Vol. 123, No. 6:2105-7).

Bu hastalık için ideal veya standart bir tedavi yoktur. Trimebutin olarak bilinen trimebutin maleat, irritabl bağırsak sendromu dâhil olmak üzere 1969 yılından bu yana fonksiyonel bağırsak bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır.

- 10 Birincil etkileri, bağırsak motilitesinin düzenlenmesi ve viseral distansiyonun neden olduğu ağrı eşiğinin yükseltilmesidir (Roman F. J., et al. 1999. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyiltrimebutine. J Pharmacol Exp Ther. Vol. 289, No. 3:1391-1397).

- 15 Abdominal ağrı, distansiyon ve flatulans, irritabl bağırsak sendromu dâhil fonksiyonel bağırsak bozukluklarında en yaygın görülen semptomlar olmakla birlikte bunların fizyopatolojisi ve tedavisi tamamıyla açıklanmamıştır. Hastalar genellikle bu semptomları bağırsaktaki aşırı gaz oluşumu ile ilişkilendirir ve gazın azaltılması simetikonun kullanıldığı irritabl bağırsak
- 20 sendromundaki semptomatik gelişime yönelik etkin bir strateji anlamına gelmektedir. Simetikon, gastrointestinal mukozun yüzey gerilimine doğrudan etki eden inert bir silikon olması nedeniyle sindirim kanalındaki kabarcıkların oluşumuna etki ederek bunları ortadan kaldırır ve küçük kabarcıkların büyük olanlarla birleşmesini sağlayarak gaz tutulumunun engellenmesine ve ilişkili
- 25 rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olur. Sadece gaz oluşumundaki artış değil aynı zamanda artan viseral hassasiyet ile birleştğinde sindirim borusundaki "normal" gaz mevcudiyeti için bu semptomların irritabl bağırsak sendromu olan bir hastada ortaya çıkabileceğinin veya var olması hâlinde daha da kötüleşebileceğinin dikkate alınması önemlidir. Bu rahatsızlığın
- 30 tedavi edilmesi için aktif karbonun kullanımı, beslenme kısıtlamaları ve probiyotik tüketimi gibi stratejiler de hâlihazırda mevcut olmakla birlikte

- 5 bunların hiçbirisi ideal bir çözüm değildir ve elde edilen sonuçlar her vakada birbirinden farklıdır. Bu bağlamda, baklagiller, meyveler ve sebzelerde bulunan emilemeyen oligosakkaritlerin kolona ulaşmadan önce yıkımı (burada bakteriyel flora tarafından fermente edilecek ve gaz üretecektir) cazip bir alternatif olarak gösterilebilir. α -D-galaktosidaz uygulanması bu etkiyi sağlayabilir (Di Stefano M., et al. 2007; "The effect of oral alpha-galactosidase on intestinal gas production and gas-related symptoms". Dig Dis Sci. January. Vol. 52, No. 1:78-83).

Bağırsak bozukluklarında kullanıma yönelik olarak bağırsak motilitesini düzenleyen farmasötik ürünler şunlardır:

- 15 Trimebutin ve tuzları.
Fenoverin.
Mebeverin.
Disikloverin.
Pinaveryum bromür.
- 20 Alosetron.
Tegaserod.
Loperamid.
Floroglusinol.
Trimetilfloroglusinol.
- 25 Butilskopolamin.
Pargeverin.

Bunların tamamı, irritabl bağırsak sendromuna ilişkin özel durumda olduğu gibi bağırsak bozukluklarında kullanılacak oral uygulamaya yönelik farmasötik bir formülasyonun elde edilmesi için simetikonla birlikte kullanılabilir.

Bağırsak bozukluklarının tedavisinde fizyolojik aktivitesi olan çeşitli enzimler

5 de kullanılmakta olup, bunlar arasında α -D-galaktosidaz, amilaz, selüloz, hemiselüloz, lipaz, papain, pepsin, rutin, kimotripsin ve tripsin yer almaktadır. Yukarıda belirtilen enzimlerin tamamı, irritabl bağırsak sendromuna ilişkin özel durumda olduğu gibi bağırsak bozukluklarında kullanılacak oral uygulamaya yönelik farmasötik bir formülasyonun elde edilmesi için
10 simetikonla ve bağırsak motilitesi düzenleyicilerle birlikte kullanılabilir.

Trimebutin ve tuzlarının kombinasyonu, analjezik özellikli bağırsak motilitesini düzenleyici ajan, simetikon, gaz tutulmasını engelleyen bir ajan ile bir enzim ve enzim kombinasyonu, irritabl bağırsak sendromu olan hastalarda semptomların azaltılmasına yönelik etkin bir tedavi sağlar.

15 Trimebutin, spesifik olarak Auerbach (müsküler) ve Meissner (submukozal) pleksusa etki etmesi göz önüne alındığında, peristaltik hareketleri düzenlemeden sorumlu enkefalinerjik reseptörleri etkilemektedir. Trimebutin, hipomotilite kadar hiperomotiliteye de etki ederek peristaltisi düşürür veya yükseltir ve bağırsak geçişinin normalleşmesini sağlar. Trimebutin aynı
20 zamanda analjezik (viseral hassasiyetin düzenlenmesi), antispazdomik ve antiemetik özelliklere sahiptir (Delvaux M. & Wingate D. 1997. Trimebutine: "Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results". J Int Med Res. Vol. 25, No. 5:225-46).

IBS semptomlarının tedavisi için önerilen çözümlere ilişkin olarak
25 WO2001/047515 sayılı patentte somatik ağrı ve abdominal inflamasyonun tedavisi için faydalı bir ilaç tedavisi geliştirilmesine yönelik trimebutinin tek başına kullanılması tanımlanmaktadır.

Benzer şekilde, inflamasyon, abdominal ağrı ve IBS ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisine yönelik bir dizi patent mevcut olmakla birlikte IBS'nin kaynağında
30 tedavisi aşağıdaki atıflarda da görülebileceği üzere söz konusu patentlerin

5 hiçbirisinde tanımlanmamıştır:

MXPA02006376 sayılı patentte mide rahatsızlıklarına ilişkin somatik ağrı ve inflamasyonun önlenmesi veya tedavi edilmesi için trimebutinin tek başına kullanılması tanımlanmaktadır; bununla birlikte semptomların hafifletilmesi noktasında, ağrı, ona neden olan etmenin fonksiyonu olarak ortadan
10 kaldırılmamıştır.

US 2003/0119903 sayılı patentte ise somatik inflamatuvar ağrının yanı sıra mide rahatsızlıklarına ilişkin kronik ağrının tedavi edilmesi için bir ilaç hazırlanmasına yönelik olarak trimebutinin tek başına kullanımı tanımlanmaktadır.

15 US 2004/0009234 sayılı patentte gastrointestinal bozuklukların önlenmesine yönelik farmasötik bileşim ve ilişkili tedavi tanımlanmakta ve burada söz konusu rahatsızlıkların kaynağı ile mücadele edilmesi hedefine ulaşılmaksızın trimebutin tek başına kullanılmaktadır.

MX00PA05010821A sayılı patentte ise söz konusu rahatsızlıkların kaynağı
20 ile mücadele edilmesi hedefine ulaşılmaksızın konstipasyon tedavisinde trimebutinin kullanımı tanımlanmaktadır.

WO1995001803 sayılı patentte ise söz konusu rahatsızlıkların kaynağı ile mücadele edilmesi hedefine ulaşılmaksızın aşırı besin alımı, gastroözofageal reflü, dispepsi ve konstipasyonun neden olduğu indigesyon gibi
25 gastrointestinal ağrı ve bozuklukların tedavisine yönelik trimebutin kullanımı tanımlanmaktadır.

WO95001784 sayılı patentte ise famotidin, sukralfat, simetikon ve α -D-galaktosidaz kullanılarak indigesyon, mide yanması ve diğer gastrointestinal bozuklukların tedavisine ve hafifletilmesine yönelik bir farmasötik bileşimin
30 kullanımı tanımlanmaktadır; bununla birlikte belirtilen yayına konu bileşimde

5 hızlı mide boşalmasını etkili şekilde kolaylaştıran bir ajan eksikliği söz konusudur ve bu da dışkısını hızlı şekilde boşaltamayan hastada rahatlama hissi yaratmayacağından IBS tedavisinde yetersizlik yaratmaktadır.

US 2008/0038240 sayılı patentte bağırsak gazı oluşumunun önüne geçilerek insanlarda karbonhidrat absorpsiyonunu iyileştirmeye yönelik enzimlerin
10 kullanımı tanımlanmaktadır.

4447412 sayılı patentte pankreas ve proteolitik enzimlerin bileşiminden oluşan ve sindirim fonksiyon bozukluğunun tedavisine yönelik bir enzimatik bileşim tanımlanmaktadır.

US 4079125 sayılı patentte ise enzimlerin biyolojik aktivitesini koruyarak ve
15 onları bağırsak sıvılarına 5-30 dakika maruz kaldıktan sonra salarak mide sıvılarına birkaç saat maruz kalmaya karşı dayanabilen uzatılmış salımlı bir enzimatik bileşim tanımlanmaktadır.

US 5460812 ve US 324514 sayılı patentlerde ise sindirim bozukluklarının tedavisine yönelik enzimlerin kullanımı tanımlanmaktadır.

20 Mevcut buluşun bir amacı, bir bağırsak motilitesi düzenleyici, gaz tutulumunu engelleyen bir ajan, sindirim enzimleri, bir bağlayıcı, bir seyreltici, bir adsorban, bir dağıtıcı, bir yağlayıcı ve bir kaydırıcı içeren ve bağırsak bozukluklarında oral yoldan uygulanan farmasötik bir bileşimin sağlanmasıdır.

25 Mevcut buluşun bir diğer amacı, bir bağırsak motilitesi düzenleyici, gaz tutulumunu engelleyen bir ajan, sindirim enzimleri, bir bağlayıcı, bir seyreltici, bir adsorban, bir dağıtıcı, bir yağlayıcı ve intestinal geçişi normalleştirmede etkili bir kaydırıcı içeren ve bağırsak bozukluklarında oral yoldan uygulanan farmasötik bir bileşimin sağlanmasıdır.

30 Mevcut buluşun bir diğer amacı, bir bağırsak motilitesi düzenleyici, gaz

- 5 tutulumunu engelleyen bir ajan, sindirim enzimleri, bir bağlayıcı, bir seyreltici, bir adsorban, bir dağıtıcı, bir yağlayıcı ve gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde analjezik aktivitenin sağlanmasında etkili bir kaydırıcı içeren ve bağırsak bozukluklarında oral yoldan uygulanan farmasötik bir bileşimin sağlanmasıdır.
- 10 Mevcut buluşun bir diğer amacı, bir bağırsak motilitesi düzenleyici, gaz tutulumunu engelleyen bir ajan, sindirim enzimleri, bir bağlayıcı, bir seyreltici, bir adsorban, bir dağıtıcı, bir yağlayıcı ve antispazmodik aktivitenin sağlanmasında etkili bir kaydırıcı içeren ve bağırsak bozukluklarında oral yoldan uygulanan farmasötik bir bileşimin sağlanmasıdır.
- 15 Mevcut buluşun nihai amacı ise bir bağırsak motilitesi düzenleyici, gaz tutulumunu engelleyen bir ajan, sindirim enzimleri, bir bağlayıcı, bir seyreltici, bir adsorban, bir dağıtıcı, bir yağlayıcı ve distansiyon, ağrı ve flatulans gibi bağırsak gazıyla ilgili semptomların azaltılmasında etkili bir kaydırıcı içeren ve bağırsak bozukluklarında oral yoldan uygulanan farmasötik bir bileşimin
- 20 sağlanmasıdır.

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

- İrritabl kolon sendromu olarak da bilinen iritabl bağırsak sendromunda kullanıma yönelik ve bağırsak motilitesi düzenleyici, gaz tutulumunu engelleyen ajan ve sindirim enzimlerinden oluşan farmasötik formülasyon
- 25 tablet, kaplanmış tablet veya kapsül formunda hazırlanır.

Bağırsak motilitesi düzenleyici, gaz tutulumunu engelleyen ajan, sindirim enzimi, bağlayıcı, seyreltici, dağıtıcı, yağlayıcı ve kaydırıcı karıştırılır.

Bağlayıcı çözelti hazırlanır.

- 5 Bağırsak motilitesi düzenleyici, α -D-galaktosidaz enzimi, bağlayıcı, seyreltici, dağıtıcı, yağlayıcı ve kaydırıcı toprakların dağıtılması için elenir.

Bir önceki adımda belirtilen maddelerin tamamı karıştırılır ve ardından bağlayıcı çözeltiyle nemlendirilir.

Önceki adımda elde edilen ürün öğütülür, kurutulur ve elenir.

- 10 Nihai bileşimin katı olması hâlinde karışım bir tablet veya kaplanmış tablet halinde basılır; diğer durumda kapsül olarak hazırlanır.

Tabletler veya kapsüller ambalaj malzemesiyle ambalajlanır.

Belirtilen imalat prosesinin gerçekleştirilmesi için belirtilen karakteristik özelliklere sahip farmasötik formülasyonun üretiminde konvansiyonel olarak

- 15 kullanılan ekipmanlar kullanılacaktır. Kullanılan tüm hammaddeler farmasötik kalitededir. Aşağıda formülasyonların nasıl hazırlandığını gösteren bazı örnekler yer almakta olup bu örnekler herhangi bir sınırlama olmaksızın yalnızca örnek amaçlıdır.

Örnekler

- 20 Yaş granülasyon ile üretilen Trimebutin Maleat/ α -D-galaktosidaz/Simetikonun tablet formülasyonuna ilişkin bir örnek.

Bileşen	Miktar
Trimebutin maleat	200.000 mg
Simetikon	75.000 mg
α -D-galaktosidaz	90.000 mg*
Prejelatinize Nişasta	75.000 mg

Sulu laktoz	105.000 mg
Kroskarmeloz sodyum	30.000 mg
Mikrokristalin selüloz	115.000 mg
Dibazik kalsiyum fosfat	300.000 mg
Magnezyum stearat	10.000 mg
*90 mg, 450 U/gal'ye eşittir. Enzimatik aktivitesi gram başına 5.000 U/gal olan α -D-galaktosidaz hammaddesi dikkate alınarak U/Gal.	

5 Yaş granülasyon ile üretilen Trimebutin Maleat/ α -D-galaktosidaz/Simetikon tabletlerinin üretim prosedürü.

1. Prejelatinize nişastanın %20'si yeterli miktardaki su içerisinde dağıtılarak bağlayıcı bir çözelti hazırlanır.

2. Aşağıdaki hammaddeler gözenek büyüklüğü 420 ila 2.000 mikron olan bir elekten geçirilir:

- Prejelatinize nişastanın kalanı (%80)

- α -D-galaktosidaz

- Trimebutin maleat

- Sulu laktoz

- Kroskarmeloz sodyum

- Dibazik kalsiyum fosfat

3. Dibazik kalsiyum fosfat ve prejelatinize nişasta (%80) karıştırıcı/granülatör içerisine eklenir ve 50 ila 200 rpm'de 5 ila 20 dakika süreyle karıştırılır.

- 5 4. Bu karıştırma işleminin sonunda ve karıştırmaya devam ederek simetikon, en fazla 15 dakikalık bir süre içerisinde “ip” gibi ince biçimde manuel olarak eklenir.
5. Trimebutin Maleat, α -D-galaktosidaz, Laktoz hidroz ve Kroskarmeloz Sodyum karıştırıcıya eklenir ve 50 ila 200 rpm hızda 5 ila 20 dakika
10 süreyle karıştırılır.
6. 1. adımda elde edilen bağlayıcı çözeltisi ile nemlendirilir.
7. 6. adımda elde edilen ürün gözenek büyüklüğü 3.000 ila 5.000 mikron olan bir elekten geçirilir.
8. Ürün, nem kalıntısı %1.0 - 3.0 olana kadar 30 ila 60°C sıcaklıkta
15 kurutulur.
9. 8. adımda elde edilen ürün 0.033 ila 0.094 inç aralıktaki eleklerle birlikte 500 ila 1.500 rpm hızda bir öğütücüden geçirilerek öğütülür.
10. Mikrokristalin selüloz ve magnezyum stearat gözenek büyüklüğü 420 ila 2.000 mikron olan bir elekten geçirilir.
- 20 11. Aşağıdaki ürünler karıştırıcıya eklenir:
9. adımda elde edilen granüller;
10. adımda elde edilen mikrokristalin selüloz ve ardından 15 ila 30 rpm hızda 10 ila 30 dakika süreyle karıştırılır.
12. 9. adımda elde edilen magnezyum stearat karıştırıcıya eklenir ve
25 ardından 15 ila 30 rpm hızda 5 ila 10 dakika süreyle karıştırılır.
13. 12. adımda elde edilen ürün basılır.

Doğrudan baskı yöntemi ile üretilen Trimebutin Maleat/ α -D-galaktosidaz/ Simetikonun tablet formülasyonuna ilişkin bir örnek.

Bileşen	Miktar
Trimebutin maleat	200,000 mg
Simetikon	75,000 mg
α -D-galaktosidaz	90,000 mg*
Kroskarmeloz sodyum	30,000 mg
Mikrokristalin selüloz	210,000 mg
Magnezyum alüminometasilikat	310,000 mg
Magnezyum stearat	10,000 mg
*90 mg, 450 U/gal'ye eşittir. Enzimatik aktivitesi gram başına 5,000 U/gal olan α -D-galaktosidaz hammaddesi dikkate alınarak U/Gal.	

5 Doğrudan baskı ile üretilen Trimebutin Maleat/ α -D-galaktosidaz/Simetikonun tabletlerin imalat prosedürüne ilişkin bir örnek.

1. Aşağıdaki hammaddeler gözenek büyüklüğü 420 ila 2.000 mikron olan bir elekten geçirilir:

- α -D-galaktosidaz
- 10 – Trimebutin maleat
- Mikrokristalin selüloz
- Kroskarmeloz sodyum
- Dibazik kalsiyum fosfat

2. Magnezyum alüminometasilikat bir karıştırıcıya eklenir ve 40 ila 100 rpm hızda karıştırılmaya başlanır. Karıştırma işlemi durdurulmadan, 15 simetikon, en fazla 30 dakika boyunca “ip” gibi ince biçimde oldukça yavaş şekilde manuel olarak eklenir (karışım A).

5 3. Aşağıdaki ürünler karıştırıcıya eklenir:

2. adımda elde edilen karışım A'nın yarısı

Mikrokristalin selülozun yarısı

Trimebutin maleatın yarısı

α -D-galaktosidaz

10 Kroskarmeloz sodyum

Trimebutin maleatın kalanı

Mikrokristalin selülozun kalanı

Karışım A'nın kalanı

Ardından 15 ila 30 rpm hızda 10 ila 30 dakika süreyle karıştırılır
(karışım B)

15

4. Magnezyum stearat gözenek büyüklüğü 420 ila 2.000 mikron olan bir elekten geçirilir:

5. 4. adımda elde edilen magnezyum stearat karışım B'ye eklenir ve ardından 15 ila 30 rpm hızda 5 ila 10 dakika süreyle karıştırılır.

20 6. 5. adımda elde edilen ürün basılır.

Bileşen	Miktar
Trimebutin maleat	200.000 mg
Simetikon	75.000 mg
α -D-galaktosidaz	90.000 mg*
Hidroksipropil selüloz	50.000 mg
Sulu laktoz	110.000 mg

Krospovidon	30.000 mg
Mikrokristalin selüloz	125.000 mg
Dibazik kalsiyum fosfat	310.000 mg
Magnezyum stearat	10.000 mg
*90 mg, 450 U/gal'ye eşittir. Enzimatik aktivitesi gram başına 5000 U/gal olan α -D-galaktosidaz hammaddesi dikkate alınarak U/Gal.	

5 Kuru granülasyon yöntemi ile üretilen Trimebutin Maleat/ α -D-galaktosidaz/Simetikonun tabletlerin üretim prosedürüne ilişkin bir örnek.

1. Aşağıdaki hammaddeler gözenek büyüklüğü 420 ila 2.000 mikron olan bir elekten geçirilir:

- Hidroksipropil selüloz
- 10 – α -D-galaktosidaz
- Trimebutin maleat
- Sulu laktoz
- Krospovidonun %50'si
- Dibazik Kalsiyum Fosfat.

15 2. Dibazik Kalsiyum Fosfat ve hidroksipropil selüloz granülasyon karıştırma ekipmanına eklenir ve 50 ila 200 rpm'de 5 ila 20 dakika süreyle karıştırılır.

3. Karıştırıldıktan sonra, karıştırma durdurulmadan simetikon, en fazla 30 dakikalık bir süre içerisinde "ip" gibi ince biçimde manuel olarak eklenir.

4. Trimebutin Maleat, α -D-galaktosidaz, Mikrokristalin Selüloz,

20 Krospovidonun %50'si karıştırıcıya eklenir ve 50 ila 200 rpm hızda 5 ila 20

5 dakika süreyle karıştırılır.

5. 4. adımda elde edilen ürün basılır.

6. 5. adımda elde edilen ürün, gözenek büyüklüğü 1.180 ila 2.000 mikron olan granülasyon ekipmanı ile öğütülür.

7. 6. adımda elde edilen granüller basılır.

10 8. 7. adımda elde edilen ürün, gözenek büyüklüğü 1.400 ila 1.700 mikron olan granülasyon ekipmanı ile öğütülür.

9. Krospovidonun %50'si, mikrokristalin selüloz ve magnezyum stearat gözenek büyüklüğü 420 ila 2.000 mikron olan bir elekten geçirilir.

10. Aşağıdaki ürünler karıştırıcıya eklenir:

15 8. adımda elde edilen granüller.

9. adımda elde edilen Kroskarmeloz Sodyumun %50'si.

9. adımda elde edilen Mikrokristalin selüloz

Ardından 15 ila 30 rpm hızda 10 ila 30 dakika süreyle karıştırılır

11. 9. adımda elde edilen magnezyum stearat karıştırıcıya eklenir ve
20 ardından 15 ila 30 rpm hızda 5 ila 10 dakika süreyle karıştırılır.

12. 11. adımda elde edilen ürün basılır. Belirtilen fonksiyonları yeterli oranda yerine getirebilen yardımcı maddeler aşağıda yer almaktadır:

Fonksiyonu	Yardımcı madde
Bağlayıcı	Hidroksipropil selüloz, mısır nişastası, propil selüloz, metil selüloz.
Seyreltici	Laktoz, mikrokristalin selüloz, mannitol, sukroz
Absorban	Dibazik kalsiyum fosfat, alüminyum ve magnezyum silikat, koloidal silikon dioksit, mikrokristalin selüloz

Dağıtıcı	Kroskarmeloz sodyum, mısır nişastası, krospovidon
Yağlayıcı	Magnezyum stearat, talk, stearik asit
Kaydırıcı	Kollodial silikon dioksit

- 5 – Seyreltici, tozun görünen hacmini artırma fonksiyonuna sahip olan ve buna göre tabletin veya kapsülün ağırlığını artıran yardımcı maddeler arasından seçilir.
- Absorban, görünür şekilde kuru koşuldaki belirli miktardaki sıvıyı absorbe edebilen yardımcı maddelerden seçilir.
- 10 – Dağıtıcı, sıvı ile temas ettiğinde tableti ve granülleri parçalayabilen (dağıtan) yardımcı maddeler arasından seçilir.
- Yağlayıcı, tablet baskı veya kapsül dolum prosesi sırasında granüller ve matriksin duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltabilen yardımcı maddelerden seçilir.
- 15 – Kaydırıcı, partiküller arası sürtünmenin azaltılmasıyla granüllerin hazneden matriks boşluğuna doğru akışını sağlayabilen yardımcı maddelerden seçilir.
- Bağlayıcı, granülleri meydana getiren toz formundaki materyaller için bağlayıcılık sağlayan yardımcı maddelerden seçilir.

20

25

TARİFNAMEDE ALINTI YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından alıntı yapılan referanslar sadece okuyucuya kolaylık sağlanması amacı taşır. Bunlar, Avrupa patent belgesinin bir parçası değildir. Referansların derlenmesinde büyük özen gösterilmiş olsa da hatalar ya da atlamalar olabilir ve EPO bu konuda hiçbir sorumluluk üstlenmemektedir.

Tarifnamede alıntı yapılan patent belgeleri

- WO 2001047515 A
- US 20030119903 A
- US 20040009234 A
- WO 1995001803 A
- WO 95001784 A
- US 20080038240 A
- US 4447412 A
- US 4079125 A
- US 5460812 A
- US 324514 A

Tarifnamede alıntı yapılan patent harici belge ve dokümanlar

- **VELLARD, MICHAEL.** The enzyme as a drug: application of enzymes as pharmaceuticals. Current Opinion in Biotechnology, 2003, vol. 14, 444-450
- **LONGSTRETH, G.F.** Functional bowel disorders. Gastroenterology, 2006, vol. 130(5), 1480-91
- **SCHMULSON, MAX J.** Limited diagnostic screening can decrease the direct economic impact of irritable bowel syndrome (IBS). Rev Med Chile, 2008, vol. 136, 1398-1405
- Amerikan Gastroenteroloji Derneği; Amerikan Gastroenteroloji Derneği durum değerlendirmesi; irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 2002, vol. 123 (6), 2105-7
- **ROMAN F. J. et al.** Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyiltrimebutine. J Pharmacol Exp Ther., 1999, vol. 289 (3), 1391-1397
- **DI STEFANO M. et al.** The effect of oral alpha-galactosidase on intestinal gas production and gas-related symptoms. Dig Dis Sci., January 2007, vol. 52 (1), 78-83
- **DELVAUX M.; WINGATE D.** Trimebutine: "Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res., 1997, vol. 25 (5), 225-46