



H U 0 0 0 2 2 5 6 0 1 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **225 601**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 03636**(22) A bejelentés napja: **1998. 04. 02.**(40) A közzététel napja: **2001. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2007. 05. 02.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/60** (2006.01)**A61K 31/19** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 98/01926(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9846235**

(30) Elsőbbségi adatok:

197 15 594.4 1997. 04. 15. DE

(72) Feltalálók:

Neuser, Dieter, Langenfeld (DE);
Fierus, Monika, Leverkusen (DE);
Wiehl, Wolfgang, Köln (DE)

(73) Jogosult:

BAYER AG, Leverkusen (DE)

(74) Képviselő:

Schläfer László, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Analgetikumkombináció

(57) Kivonat

A találmány tárgya orálisan adagolható készítmény, amely legalább egy lokális hatású, és hatását gyorsan kiváltó analgetikum (A elem) és legalább egy szisztémikus hatású és hosszan tartó hatást okozó analgeti-

kum (B elem) fix kombinációját tartalmazza olyan készítmény formájában kisserelve, amelyből először az A elem szabadul fel.

A találmány kiterjed a fenti készítmény előállítására.

HU 225 601 B1

A találmány tárgya orálisan adagolható gyógyszerkészítmény, amely legalább egy lokális hatású, és hatását gyorsan kiváltó analgetikum és legalább egy szisztemikus hatású, hosszan tartó hatást okozó analgetikum fix kombinációját tartalmazza.

A lokális hatású, hatásukat gyorsan kiváltó analgetikumok ismertek, és például spray vagy szopogató tabletta formájában alkalmazhatók. Az ilyen lokális anasztetikumok hatásukat kevesebb mint egy perc alatt kifejtik, hatástartamuk azonban csak rövid, ezért gyakran további adagolást igényelnek, ami befolyásolja a biztonságot és a kényelmet.

A lokális anasztetikumokra különösen előnyös példaként említhetők a benzokainok. Ezek a hatóanyagok a nátriumáram blokkolásával gátolják az ingerület képződését és vezetését az idegekben.

A szisztemikus hatású analgetikumok, például az NSAIDS hatóanyagok, elsősorban az acetil-szalicilsav (ASS) a fájdalom csökkentésének egy másik használatos lehetőségét jelentik. Ezek az analgetikumok csökkentik a nociceptorok érzékenységet, és a fájdalom enyhítése a prosztaglandinszintézis gátlásával magyarázható. A legtöbb szisztemikus hatású analgetikumnál a maximális hatékonyság csak mintegy 1–2 óra elteltével érhető el.

Az US 4 446 140 számú irat a szájüregben kialakuló fájdalom kezelésére alkalmas készítményeket ismerteti, amelyek köhögéscsillapító dextrometorfant tartalmaznak kombinációs partnereként egy analgetikum, így aszpirin, acetaminofen, indometacin, ibuprofen vagy naproxen, vagy egy anasztetikum, így benzokain vagy butakain mellett.

A WO 96/29986 számú irat köhögés és torokfájás kezelésére alkalmas mikrokapszulákat ismerteti. A mikrokapszulák burkolata egy magkészítményt vesz körül, amely egy köhögéscsillapítót vagy egy anasztetikumot, így lidokaint vagy benzokaint, valamint adott esetben analgetikumot, dekongesztantikumot, expektorant és antihisztamint tartalmaz.

Az US 5 064 858 számú irat orálisan adagolható készítményt ismerteti kábítószer-függőség vagy öregedéssel összefüggő állapotok, így fülzúgás és Alzheimer-kór kezelésére, amely prokain és egy komplexképző szer, így acetil-szalicilsav védett komplexét tartalmazza.

Shibata és munkatársai: Chemical Abstract 102(7), 55856 (1984) néhány gyulladásgátló hatóanyag, így aszpirin és lidokain-hidroklorid kombinációinak hatását vizsgálja gyulladás, fájdalom esetén.

A találmány feladata olyan orálisan adagolható készítmény kidolgozása, amely egyszerűen és biztonságosan azonnali analgetikus hatást vált ki, és a hatást hosszú időn át fenntartja.

A találmány tárgya tehát orálisan adagolható készítmény, amely legalább egy lokális hatású és hatását gyorsan kiváltó analgetikum (A elem) és legalább egy szisztemikus hatású, és hosszan tartó hatást kiváltó analgetikum (B elem) fix kombinációját tartalmazza olyan készítmény formájában kiszerezve, amelyből először az A elem szabadul fel.

A találmány tárgya továbbá eljárás a találmány szerinti készítmény előállítására oly módon, hogy az A elem hatóanyagának és a B elem hatóanyagának fix kombinációját a szokásos segédanyagokkal és hordozóanyagokkal, és adott esetben további hatóanyagokkal megfelelően adagolható készítménnyé alakítjuk, amelyből először az A elem szabadul fel.

Lokális hatású analgetikumként (A elem) bármely olyan hatóanyag felhasználható, amelynél a szignifikáns hatás 10 percen belül, előnyösen 4 percen belül, különösen előnyösen 1 percen belül, elsősorban 30 másodpercen belül kialakul.

A lokális hatású analgetikumot (A elem) előnyösen 0,5–100 mg, különösen előnyösen 1–60 mg, elsősorban 2–30 mg mennyiségben alkalmazzuk az egyes adagolási formákra vonatkoztatva.

A találmány szerinti kombináció A elemként egy vagy több lokális hatású anasztetikumot, előnyösen 1, 2 vagy 3 lokális hatású anasztetikumot tartalmazhat. A találmány szerinti kombináció különösen előnyösen csak egy A elemként szolgáló vegyületet tartalmaz.

Az A elemként alkalmazható hatóanyagok általánosan ismertek. Különösen előnyösen alkalmazhatók az érzékszervi lokális anasztetikumok, például benzokain, ametokain, amilokain, butakain, butoxikain, butil-amino-benzoát, kloropropain, klór-mekain, cikloketikain, izobutamben, meprikain, oxi-bupropain, propain, propain, proximetakain és trikain.

Ugyanígy alkalmazhatók az anilidszerű lokális anasztetikumok, így lidokain, bupivakain, butanilokain, kartikain, kinokain, clibukain, etidokain, mepivakain, oxetazain, prilokain, ropivakain, etil-p-piperidino-acetil-amino-benzoát, tolakain, trimekain és vadokain.

Alkalmazhatók továbbá egyéb lokális anasztetikumok, így pramoxin vagy éteres olajok, így mentol vagy eukaliptuszolaj.

A B elemként alkalmazott szisztemikus hatású analgetikumok szintén általánosan ismertek. Előnyös példaként említhetők a nemsteroid gyulladásgátló hatóanyagok (NSAIDS), például fenil-ecetsav-származékok, így aceklofenak, alkofofenak, brómfenak, diklofenak és fenklofenak, az aril-ecetsav-származékok, így acetaminofen, amfenak-nátrium, bendazak, glukametacin és oxametacin, a para-amino-fenol-származékok, így acetanilid, a propionsavszármazékok, így alminoprofen, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, oxaprozin, a szalicilsavszármazékok, így acetil-szalicilsav (ASS), alumínium-ASS és más sói, diflunizál, éter-szalát, foszfoszál, szalol, szalszalát és szalacetamid, a pirazolonszármazékok, így amidopirin, dipiron, az oxikamszármazékok, így droxikam, izoxikam és proxikam, a fenil-butazon-származékok, így aza-propazon, bumadizon, kalcium és oxifen-butazon, a pirano-indol-ecetsav-származékok, így etodolak, az antranil-sav-származékok, így glafenin, Na-meklofenamat, mefenaminsav és morniflumat, az indolszármazékok, így indometacin, paracetamol és paracetamolszármazékok, valamint további NSAIDS hatóanyagok, így anilol, benzopiperilon, benzidamin-hidroklorid, Na-butibu-

fen, klór-tenoxazin, cinmetacin, klonixin, klór-acetadol, difenpiramid, diprokvalon, etenzamid, famprofazon, fiupirtin-maleát, ibuproxan, indoprofen, izamfazon, meloxicam, metiazinsav, metifenazon, nifenazon, niflumsav, mimeszulid, pirazolok, pranoprofen, prokvazon, protizinsav és ramifenazon.

A szisztémikus hatású analgetikum mennyisége a találmány értelmében 5–1500 mg, előnyösen 8–1000 mg, különösen előnyösen 10–800 mg, az egyes adagolási formákra vonatkoztatva.

A elemként előnyösen olyan gyorsan ható lokális analgetikumot alkalmazunk, melynek optimális hatástartama 0,5–120 perc, előnyösen 2–60 perc, különösen előnyösen 5–30 perc. B elemként előnyösen olyan szisztémikus hatású analgetikumot alkalmazunk, melynek szignifikáns hatása 15 perc után jelentkezik, és akár 24 órán keresztül tart, előnyösen 20 perc után jelentkezik, és akár 12 órán keresztül tart, különösen előnyösen legfeljebb 8 órán keresztül tart.

Egy különösen előnyös megvalósítási forma az olyan találmány szerinti készítmény, amely 2 perc és 12 óra közötti hatástartammal rendelkező fix kombinációt eredményező A és B elemet tartalmaz.

Különösen előnyös az olyan találmány szerinti kombináció, amely A elemként érzékszervi lokális anesztetikumot, különösen benzokaint, és B elemként propionsavszármazékot vagy szalicilsavszármazékot, elsősorban ASS-t tartalmaz.

Szisztémikus hatású analgetikumként különösen előnyösek azok a hatóanyagok, melyek hatástartama legalább 3 óra.

A találmány szerinti kombináció különösen előnyösen alkalmazható a szájüreg gyulladásos és/vagy fájdalmas betegségeinek kezelésére. Ezekre előnyös példaként említhető a torokgyulladás, gégegyulladás, mandulagyulladás, szájgyulladás és ínygyulladás, melyek különböző eredetűek lehetnek. A találmány szerinti kombinációs készítmény adagolását előnyösen orálisan végezzük.

A kombináció különböző készítmények formájában szerelhető ki, amelyekből először a lokális anesztetikum szabadul fel, és amelyben a szisztémikus hatású analgetikum adott esetben depot formában is előfordulhat. Az ilyen készítményekre példaként említhetők a belső maggal és külső köpennyel rendelkező tabletták, a szopogató drázsék, rágógumik és a folyékony, félig szilárd vagy szilárd maggal rendelkező kemény karamellkészítmények. Az adagolási formák előállítását a

szokásos módszerekkel végezzük, az ismert segédanyagok alkalmazásával.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1. példa

ASS-magtabletta

500 mg ASS, 30 mg aszkorbinsav, 75 mg szacharóz, 47 mg mikrokristályos cellulóz, 2 mg szacharin (550-szeres) és 6 ml narancsléaroma keverékét összesen 660 mg tömegű tablettává préseljük. Ezt a magtablettát benzokaint tartalmazó drázsésziruppal egyenletesen drázsírozzuk, melynek során összesen mintegy 5 mg benzokaint és 602 mg drázsészirupot viszünk fel. A keletkezett tablettá adagolás után már 2 perccel jelentős analgetikus hatást fejt ki, ami több mint 3 órán keresztül fennmarad.

2. példa

300 mg naproxen hatóanyagból az 1. példával analóg módon magtablettát állítunk elő, amit 500 mg lido-kaint tartalmazó drázsésziruppal vonunk be. Ez a kombinált készítmény hatását 2 perc elteltével kifejti, és több mint 6 órán keresztül fenntartja.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Orálisan adagolható készítmény, amely legalább egy lokális hatású, és hatását gyorsan kiváltó analgetikum (A elem) és legalább egy szisztémikus hatású és hosszan tartó hatást okozó analgetikum (B elem) fix kombinációját tartalmazza olyan formában kisserelve, amelyből először az A elem szabadul fel.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely A elemként 0,5–120 perc optimális hatástartamú hatóanyagot, és B elemként 15 perc és 24 óra közötti hatástartamú hatóanyagot tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely 2 perc és 12 óra közötti hatástartammal rendelkező fix kombinációt eredményező A és B elemet tartalmaz.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az A elem hatóanyagának és a B elem hatóanyagának fix kombinációját a szokásos segédanyagokkal és hordozóanyagokkal, és adott esetben további hatóanyagokkal megfelelően adagolható készítménnyé alakítjuk, amelyből először az A elem szabadul fel.