

P02 02 762

19458

165/1249

Szilárd lipid készítmények, eljárás az előállításukra
és alkalmazásuk. KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~F. HOFFMANN-LA ROCHE AG~~

~~4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH~~

K I V O N A T

A találmány legalább egy lipáz inhibitort és legalább egy poliol-zsírsav-észtert tartalmazó gyógyászati készítményre vonatkozik. A készítményt az jellemzi, hogy a zsírsav-észter olvadáspontja a testhőmérsékletnél magasabb és a poliol-zsírsav-észter poliol-komponensként glicerint, valamely cukrot, cukor-származékot vagy ezek keverékét tartalmaz.

TK

P02 02 762

19456

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1249

Szilárd lipid készítmények *jelent az előállításuk
és alkalmazásuk*

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Feltalálók:

DE SMIDT Passchier Christiaan

Benjamin de Tudela, 25-2B, E-31008 Pamplona, ES

HADVARY Paul Neumattenweg 8, CH-4105 Biel-Benken, CH

LENGSFELD Hans Marschalkenstrasse 35, CH-4054 Basel, CH

SCHMID Marcel Rebgasse 2, CH-4153 Reinach, CH

SMALL Donald MacFarland

87 Harbourside Road, Quincy, MA 02171, US

STEFFEN Hans Fischmarkt 36, CH-4410 Liestal, CH

TARDIO Joseph

14, rue Petite Camargue, F-68300 St. Louis, FR

Bejelentés napja: 2000. 09. 11.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/08857

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/19378

Elsőbbsége: 1999. 09. 13. 99118179.3 EP

Találmányunk legalább egy lipáz inhibitorot tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A lipáz inhibitorok közé tartozik pl. a lipstatin és az orlistat. Utóbbi tetrahidrolipstatin (vagy THL) néven is ismert, és *Streptomyces toxytricini* által kiválasztott természetes termékből származtatható le. A fenti vegyületcsalád tagjai in vitro és in vivo egyaránt különböző lipázok (pl. lingvális lipáz, pankreatikus lipáz, gastrikus lipáz és karboxiészter lipáz) ellen aktivitást mutatnak. A lipáz inhibitoroknak elhízás és hiperlipidémia kezelésére vagy megelőzésére történő felhasználása pl. a 4 598 089 sz. USA szabadalmi leírásban került ismertetésre.

Jelenleg a terápiában az orlistátot étkezésenként 120 mg dózisban adagolják és a dózis a kezelt ember testtömegétől független. Az orlistat helyi úton a gyomor-bélrendszerben hat és meggátolja a triglicerideknek lipáz által történő emésztését, majd meggátolja a felszívódásra képes lipid bomlástermékek képződését. Ezért a lipáz inhibitorok szisztémás adagolására nincs szükség, hanem a gyomor-bélrendszerben való tartózkodás előnyös.

A jelen terápiában a lipáz inhibitorokat tartalmazó készítmények a vegyes táplálék elfogyasztása után a zsírfelszívódás kb. 30 %-át meggátolják; a gyógyászati készítmény lipáz inhibitor koncentrációjának növelése a klinikai hatékonyságot és/vagy potenciált már nem növeli, ezzel szemben a helyi mellékhatások felerősödését eredményezi.

Lipáz inhibitorokkal kezelt betegeknél esetenként káros hatásként az anális olajszivárgást (olajpöttyök) figyelték meg. E jelenség oka, hogy az alsó vastagbélben bizonyos mennyiségű fo-

lyékony, fel nem vívódott, a táplálékban levő zsír a szilárd anyagok tömegétől fizikailag elválík.

Találmányunk célkitűzése a lipáz inhibitor klinikai hatékonyságát és/vagy potenciálját javító, és a korábbiakban tárgyalt hátrányokat csökkentő vagy visszaszorító lipáz inhibitor készítmények kifejlesztése.

A fenti célkitűzést a jelen találmány segítségével oldjuk meg.

Találmányunk tárgya legalább egy lipáz inhibitort és legalább egy poliol-zsírsav-észtert tartalmazó gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a zsírsavészter olvadáspontja a test hőmérsékletnél - azaz 37 °C-nál - magasabb, és a zsírsavészter poliol-komponense glicerín, valamely cukor, valamely cukor-származék vagy ezek keveréke.

Meglepő módon azt találtuk, hogy legalább egy fenti zsírsavésztert tartalmazó lipáz-inhibitor készítmény beadása a lipáz inhibitor hatékonyságát és/vagy potenciálját egyértelműen javítja. Azt találtuk továbbá, hogy a hatékonyságnak és/vagy potenciálnak a betegek személyétől függő változása csökken, valamint mellékhatások ritkábban és kisebb intenzitással lépnek fel.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti gyógyászati készítmények embernek orálisan a táplálékfelvétel alatt beadva nagyon kedvező hatásokat fejtenek ki. Meglepő módon azt ismert készítményekhez viszonyítva nagyobb hatékonyságot és klinikai potenciált tapasztaltunk. Ez a felismerés meglepő, minthogy a találmányunk szerinti gyógyászati készítmények a testben szilárd formában kerülnek be és ezért az lett volna várható, hogy a gyomorban levő táplálékolajrészecskék között csupán gyengén diszpergálódnak.

Azt találtuk továbbá, hogy a találmány szerinti gyógyászati készítmények az egyetlen étkezéssel tesztben az ismert készítményekhez viszonyítva kevesebb nemkívánatos mellékhatást mutatnak, a felszívódás nélkül maradt nagyobb mennyiségű zsír ellenére. Az emberen végzett egyetlen étkezéssel vizsgálatok során a találmány szerinti gyógyászati készítmények beadásakor a fő széklet-masszában kevesebb olajelválás mutatkozik, mint az ismert készítmények esetében. Ez előre nem várt eredmény, mert az összegyűjtött székletben azonos vagy nagyobb mennyiségű zsír van jelen.

A jelen szabadalmi leírásban használt „lipáz inhibitor” kifejezésen lipázok (pl. gasztrikus és pankreatikus lipázok) hatásának gátlására képes vegyületek értendők. Így pl. a 4 598 089 sz. USA szabadalmi leírásban ismertetett orlistat és lipstatin potens lipáz inhibitor. A lipstatin mikrobás eredetű természetes termék, míg az orlistat a lipstatin hidrogénezésekor keletkezik. A lipáz inhibitorok közül tartozik pl. a panclicinek néven ismert vegyület-osztály, amelynek tagjai az orlistat analógjai [Mutoh et al, (1994)]. A „lipáz inhibitor” kifejezésen polimer-ekhez kötött lipáz inhibitorok is értendők, pl. az WO 99/34786 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban (Geltex Pharmaceuticals Inc.) ismertetett vegyületek. Ezeket a polimereket az jellemzi, hogy egy vagy több lipáz-gátló csoporttal vannak helyettesítve. A „lipáz inhibitor” kifejezés a fenti vegyületek gyógyászatiilag alkalmas sóit is magában foglalja. A „lipáz inhibitor” kifejezésen előnyösen az orlistat értendő.

Az orlistat elhízás és hiperlipidémia kezelésére vagy megelőzésére alkalmas ismert vegyület. Hivatkozunk az 1986. július 1-én megadott 4 598 089 sz. USA szabadalomra, amelyben az orlistat előállítási eljárásait is leírták, valamint a 6 004 996

sz. USA szabadalomra, amelyben megfelelő gyógyászati készítmények kerültek ismertetésre. További megfelelő gyógyászati készítményeket a WO 00/09122 és WO 00/09123 sz. nemzetközi közrebocsátási iratokban kerültek ismertetésre. Orlistat előállítására szolgáló további eljárások a 185 359, 189 577, 443 449 és 524 495 sz. európai közrebocsátási iratban kerültek ismertetésre.

Az orlistatot osztott dózisokban - előnyösen napi 2-3 alkalommal - napi 60-720 mg orális dózisban adagolják. A betegnek előnyösen napi 180-360 mg, legelőnyösebben napi 360 mg lipáz inhibitort adnak be, előnyösen osztott dózisokban, napi 2 vagy különösen 3 alkalommal. A kezeléshez előnyösen elhízott vagy túlsúlyos embereket alkalmaznak, azaz olyan egyéneket, akiknek a testtömeg indexe 25 vagy ennél nagyobb érték. A lipáz inhibitort általában előnyösen a zsírtartalmú táplálék emésztése alatt adják be. A lipáz inhibitort általában előnyösen olyan embereknek adják be, akik család történetében az elhízás gyakran előfordul és akiknek a testtömeg indexe 25 vagy ennél nagyobb érték.

Találmányunk tárgya legalább egy lipáz inhibitort és legalább egy poliol-zsírsav-észtert tartalmazó készítmény, azzal jellemezve, hogy a zsírsav-észter olvadáspontja a testhőmérsékletnél magasabb érték, és a zsírsav-észterben levő poliol komponens glicerín, valamely cukor, valamely cukor-származék vagy ezek keveréke.

A találmány szerinti készítményben levő zsírsav-észter poliol komponense glicerín és/vagy valamely cukor és/vagy valamely cukor-származék, illetve ezek keveréke. E csoport előnyös képviselője a szacharóz, glicerín és a cukor-alkoholok, legelőnyösebben a glicerín. Ennek megfelelően a találmányunk szerinti

készítmények legelőnyösebben valamely glicerid-észtert tartalmaznak.

A „cukor-alkoholok” kifejezésen mono-, oligo- és poliszacharidok és ezek redukciós termékei (pl. mannit) értendők.

A „glicerid-észter” kifejezés a glicerin észtereire vonatkoznak. Találmányunk szerint az észter glicerin-egységenként 1-3, előnyösen 1 vagy 3 C12 - C20 zsírsav molekulát tartalmaz, vagy valamely foszfolipid - előnyösen lecitin - vagy ezek keveréke lehet. Glicerid-észterként pl. az alábbi csoportokba tartalmazó vegyületek alkalmazhatók: egy vagy több triglicerid, egy vagy több monoglicerid, egy vagy több foszfolipid és ezek keverékei. A poliol-zsírsav-észterekben levő zsírsav-komponensek egymástól függetlenül előnyösen 12 vagy több szénatomot - előnyösen 12-20 szénatomot - tartalmaznak. A poliol-zsírsav-észterek zsírsav komponensként legelőnyösebben 12-20 szénatomos telített zsírsavakat tartalmaznak.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja szerint trigliceridként trilaurint, trimirisztint, tripalmitint és trisztearint és ezek keverékeit alkalmazhatjuk. Legelőnyösebb trigliceridnek a trimirisztin és trilaurin bizonyult.

Monogliceridként monokaprin, monolaurin, monomirisztin és monopalmitin és ezek keverékei alkalmazhatók.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja szerint foszfolipidként valamely lecitint (pl. nem-hidrogénezett, részlegesen hidrogénezett, teljesen hidrogénezett lecitineket és ezek keverékeit) alkalmazhatunk. A jelen szabadalmi leírásban használt „lecitin” kifejezésen glicerinnel két zsírsavval és egy foszforil-kolin-

-egységgel képezett észterei értendők. A lecitinek az (I) általános képletnek felelnek meg (mely képletben $R^1\text{-COO-}$ és $R^2\text{-COO-}$ jelentése a fentiekben meghatározott zsírsavakból leszármaztatható csoport).

Foszfolipidként (pl. lecitinként) természetes lecitinek, szintetikus lecitinek, szója lecitin, tojás lecitin, szintetikus dipalmitoil-lecitin, részlegesen vagy teljesen hidrogénezett lecitin és ezek keverékei alkalmazhatók.

A poliolok zsírsav-észterei az irodalomból ismertek és kereskedelmi forgalomban beszerezhetők.

A találmány szerinti készítmények glicerid-észter-tartalma előnyösen a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,5-90 tömeg %.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen legalább egy gyógyászatilag alkalmas excipienst tartalmaznak. Az excipiens a gyomorban való diszpergálódást és eloszlást segíti elő. Excipienként valamely szétesést elősegítő anyag, efferveszensz anyag és ezek keverékei alkalmazhatók. Excipienként továbbá szénhidrátok, keményítő és/vagy származékai, maltodextrinek, cellulóz, cellulóz-származékok, cukrok, töltőanyagok, antioxidánsok, anionos és nem-ionos felületaktív anyagok [pl. nátrium-dodecil-szulfát, zsírsavsók, mint pl. nátrium-sztearát, poli(oxietilén)alkil-észterek, poli(oxietilén)alkil-éterek] és ezek keverékei alkalmazhatók. A további lehetséges excipiensek közül pl. a glükózt, laktózt, szorbitot, maltodextrint, talkumot, magnézium-sztearátot, mannitot, nátrium-hidrogén-karbonátot, crospovidonet, glikofurolt, borkősavat és ezek keverékeit említjük meg.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények bármely lipáz inhibitort tartalmazhatnak, azonban különösen előnyösen gastrikus és pankreatikus lipáz inhibitorok, igen előnyösen orlistat esetében alkalmazhatók.

A találmányunk szerinti gyógyászati készítményekben a lipáz inhibitor mennyisége - a készítmény össztömegére vonatkoztatva - 1-50 tömeg %, előnyösen 5-30 tömeg %.

A találmány előnyös kiviteli alakja szerint a gyógyászati készítmény

- a) a készítmény össztömegére vonatkoztatva 1-50 tömeg % lipáz inhibitort; és
 - b) a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,5-90 tömeg % mennyiségben legalább egy poliol-zsírsav-észtert; és
- kívánt esetben egy vagy több gyógyászatilag alkalmas excipienst tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket szokásos adagolási formákban állíthatjuk elő, pl. hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC) kapszulák, keményzselatinkapszulák, keményítő-kapszulák, tabletták, rágótabletták és kapszulák, porok, pelletek, granulák, stb.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás a fenti gyógyászati készítmények előállítására, oly módon, hogy legalább egy lipáz inhibitort legalább egy poliol-zsírsav-észterrel szilárd vagy megolvasztott állapotban összekeverünk, mimellett a testhőmérsékletnél magasabb olvadáspontú poliol-zsírsav-észtert alkalmazunk és a poliol-zsírsav-észter poliol-komponenseként glicerint, valamely cukrot, valamely cukor-származékot vagy ezek keverékét alkalmazzuk.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás elhízás kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek a fentiekben meghatározott gyógyászati készítményt adunk be.

Találmányunk tárgya továbbá a fentiekben meghatározott készítmény felhasználása elhízás megelőzésére és kezelésre alkalmas gyógyszerek előállítására.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

Az 1.-10. példa szerinti készítmények, valamint a referensként felhasznált Xenical® zsírkiválasztásra kifejtett hatékonyságát az 1. Táblázatban ismertetjük.

Példák

1. példa

10 g megolvasztott trimirisztint (Dynasan 114, Hüls AG) 20 g orlistattal 57-63 °C hőmérsékleten kb. 30 perc alatt összekeverünk. A kapott ömledékhez 20 g glükózt adunk és szobahőmérsékleten megszilárdulásig keverjük. A kapott lepényt szobahőmérsékleten 1 órán át állni hagyjuk, száraz keverőben megőröljük, majd 1,6 mm lyukbőségű szitán szitáljuk. A kapott szemcséket 39 °C-on inert atmoszférában 4,5 órán át melegítjük, száraz jéggel krio-örlésnek vetjük alá, majd laktózzal összekeverjük (laktóz:részecske=100:15, tömegrészek). A kapott keveréket 16 mm átmérőjű, 1,15 g tömegű rágótablettákká préseljük. Minden tablettá 60 mg orlistatot, 30 mg trimirisztint, 60 mg glükózt és 1000 mg laktózt tartalmaz.

Az ily módon készített rágótablettákat egyetlen étkezéssel tesztben humán önkénteseken próbáljuk ki. A humán önkéntesek 130 g hamburgerhúst, 10 g vaját és 100 g hasábburgonyát (mogyoróolajban megsütve) kapnak; az össz-zsirtartalom kb. 35 g. A széklet összegyűjtését a -1 pont napon kezdjük (az egyetlen étkezés elfogyasztását megelőző nap) és az étkezés után 5 napon folytatjuk. A zsírkiválasztás háttérének értékeléséhez az első és utolsó székletet alkalmazzuk. A székletet fagyasztva tároljuk és a teljes lipidtartalmat extraháljuk [Bligh and Dyer (Bligh, E.G. és Dyer, W.J.: Can. J. Biochem. Physiol., 37, 911 (1959))]. Az orlistat kezelés következtében kiválasztott zsír mennyiségének meghatározásához a háttérlipid-kiválasztást levonjuk. A kiválasztott zsír mennyiségét gravimetriás úton határozzuk meg és a teszt-étkezés zsirtartalmának százalékában fejezzük ki.

2. példa

100 g trimirisztint (Dynasan 114, Hüls AG) megfelelő magas nyíróerejű keverőberendezésben 65 °C-on megolvasztunk. 200 g orlistatot adunk hozzá és enyhe keverés közben megolvasztjuk. A megolvasztott fázist 2 percen át keverjük, majd 2 részletben 1800 g maltodextrin DE 21-t adunk hozzá (megolvasztott keverék:maltodextrin=1:6, tömegrészek). Ezután szobahőmérsékleten megszilárdulásig keverjük és szabadonfolyó granulátumot kapunk. A granulátumot 0,85 mm lyukbőségű szitán szitáljuk. 4950 g szorbitot 0,85 mm lyukbőségű szitán szitálunk és a korábbiakban leírt módon előállított megolvasztott granulátummal 3 percen át összekeverjük. Külső fázisként 375 g talkumot és 75 g magnézium-sztearátot 0,5 mm lyukbőségű szitán kézi úton szitálunk és a granulátummal 3 percen át összekeverjük. A kapott keveréket 20 mm átmérőjű és 1,5 g tömegű rágótablettákká préseljük. Minden tablettá 40 mg orlistatot, 20 mg trimirisztint, 360 mg maltodextrint, 960 mg szorbitot, 75 mg talkumot és 15 mg magnézium-sztearátot tartalmaz.

A rágótablettákat humán önkénteseknek az 1. példában leírt módon adjuk be.

3. példa

1,25 g HPMC-t (Pharmacoat 603, Shin-Etsu Chemical Co) kb. 75 °C-on 39,5 g vízben oldunk. Az oldatot szobahőmérsékletre (25 °C) hűtjük és 5 g mannitot, 2,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot és 1 g crospovidonet adunk hozzá. Diszperziót kapunk. Ezután 0,75 g Kryosomes 1703H-t (hidrogénezett lecitin, Lipoid AG) homogenizátorban (Polytron) 7,5 g vízben 30 mp-en át diszpergálunk, majd az előző módon elkészített diszperzióval összekeverjük. 3,15 g trimirisztint (Dynasan 114, Hüls AG) és 6,3 g orlistatot

65 °C-on összeömlesztünk, majd 4,5 g fenti megolvasztott olajos keverékből a fenti vizes rendszer felhasználásával politronban 1,5 percen 65 °C-on végzett emulgeálással emulziót készítünk. Az ily módon kapott emulziót -80 °C-on 250 ml-es gömblombikban forgatás közben szárazjég-etanol keverékben megfagyasztjuk, majd liofilizáljuk. A liofilizátumot szobahőmérsékleten megőröljük. 3 g örölt liofilizátumot 0,5 mm lyukbőségű szitán szitálunk. 1,3 g kapott keveréket 16 mm átmérőjű és 1,3 tömegű rágótablettákká préseljük. Minden tabletta 60 mg orlistatot, 30 mg trimirisztint, 15 mg Kryrosome-t, 25 mg HPMC-t, 20 mg crospovidonet, 100 mg mannitot, 50 mg nátrium-hidrogén-karbonátot és 100 mg laktózt tartalmaz.

A fenti rágótablettákat humán önkénteseken az 1. példában leírt módszerrel próbáljuk ki.

4. példa

30 g orlistatot és 15 g trimirisztint (Dynasan 114, Hüls AG) 0,9 mm lyukbőségű szitán szétterítünk és 10 percen át keverünk. A keveréket 0,9 mm lyukbőségű szitán újra szitáljuk és 10 percen át keverjük. A kapott keveréket részletekben 0,5 percen át háromszoros mennyiségű száraz jég hozzáadása mellett száraz keverőn durván megőröljük. A hideg keverékből ezután krio-örléssel finom részecskéket képezünk. Az ily módon kapott részecskéket magas vákuumban 15 percen át száron szárítjuk, majd kétharmad térfogatrész glükózzal összekeverjük. 15 g kapott száraz keveréket 100 g laktózzal 10 percen át keverünk, majd 0,1 mm lyukbőségű szitán szitálunk. A kapott keverveörölt granulátumot 16 mm átmérőjű és 1,15 g tömegű rágótablettákká préseljük. Minden tabletta 60 mg orlistatot, 30 mg trimirisztint, 60 mg glukózt és 1000 mg laktózt tartalmaz.

Az ily módon előállított rágótablettákat humán önkénteseken az 1. példában leírt módon próbáljuk ki.

5. példa

1,2 g orlistatot és 1,8 g glükózt 0,9 mm lyukbőségű szitán szitálunk és 2 percen át keverjük. Ezután 4,0 g Kryosome 1702 (szójalecitin:szacharóz=1:2, tömegrész, Lipoid AG) 0,9 mm lyukbőségű szitán szitálunk és a korábbiakban leírt keverékkel 10 percen át összekeverünk. Az ily módon kapott kombinált keveréket szárazjeges hűtés közben légáramú malomban krio-örlésnek vetjük alá. A kapott részecskéket magas vákuumban 15 percen át szárítjuk. 3,5 g szárított részecskék 10 g laktózzal 15 percen át keverünk. A kapott porkeverékből 16 mm átmérőjű és 1,35 g tömegű rágótablettákat préselünk. Minden tabletta 60 mg orlistatot, 90 mg glükózt, 200 mg Kryosomet és 1000 mg laktózt tartalmaz.

Az ily módon előállított rágótablettákat humán önkénteseken az 1. példában leírt eljárással próbáljuk ki.

6. példa

4,24 g szójalecitint és 4,24 g orlistatot 31,52 g glükofurol 75-ben (Roche) oldunk. Üres keményzselatin kapszulákat 25 %-os vizes zselatin-oldattal lezárunk és száradni hagyunk. A lezárt zselatinkapszulákat átlyuggatjuk, majd 565 mg orlistat/lecitin/glükofurol oldatot töltünk be. A nyílásokat a fenti zselatin-oldattal lezárjuk és a lezárt kapszulákat legalább 15 percen át száradni hagyjuk. Minden kapszula 60 mg orlistatot, 60 mg szójalecitint, és 445 mg glükofurolt tartalmaz.

Az ily módon előállított kapszulákat humán önkénteseken az 1. példában leírt módon próbáljuk ki.

7. példa

10 g megömlesztett trimirisztint (Dynasan 114, Hüls AG) 20 g orlistattal 57-63 °C-on kb. 30 percen át összekeverünk. A kapott ömledékhez 20 g glükózt adunk, szobahőmérsékleten megszilárdulásig keverjük, száraz keverővel megőröljük, majd 1,6 mm lyukbőségű szitán szitáljuk. 48 g ily módon kapott részecskéket zárt ampullában inert atmoszférában 4,5 órán át 39 °C-on állni hagyunk, malomban száraz jéggel krio-örlésnek vetjük alá. 15 g ily módon kapott részecskéket 10 g Kryosome 1702-vel (Lipoid AG) és 100 g laktózzal 30 percen át keverünk. A kapott keveréket 0,5 mm lyukbőségű szitán visszük át és 16 mm átmérőjű 1,25 g tömegű rágótablettáká préseljük. Minden tabletta 60 mg orlistatot, 30 mg trimirisztint, 60 mg glükózt, 100 mg Kryosome-t és 1000 mg laktózt tartalmaz.

Az ily módon előállított rágótablettákat humán önkénteseken az 1. példában leírt módon próbáljuk ki.

8. példa

0,75 g, a 7. példa szerint előállított ömlesztett és krio-örölt terméket (orlistat:trimirisztin:glükóz=2:1:2) és 0,5 g Kryosome 1702-t 0,5 mm lyukbőségű szitán szitálunk és 10 percen át keverünk. Laboratóriumi késes malomban 3,0 g nátrium-hidrogén-karbonátot és 1,5 g borkősavat szobahőmérsékleten 10 percen át keverünk, 0,5 mm lyukbőségű szitán szitálunk és 10 percen át keverünk. 2,7 g ily módon kapott pezsgő keveréket az első keverékhez adunk és 10 percen át keverünk. 0,395 g ily módon kapott keveréket 0. nagyságú HPMC kapszulákba töltünk. A kapszulák 30 mg orlistatot, 15 mg trimirisztint, 30 mg glükózt, 50 mg Kryosomet, 180 mg nátrium-hidrogén-karbonátot és 90 mg borkősavat tartalmaznak.

Az ily módon előállított kapszulákat humán önkénteseken az 1. példában leírt módon próbáljuk ki.

9. példa

20 g orlistatot és 10 g trilaurint (Dynasan 112, Hüls AG) 0,5 mm lyukbőségű szitán szitálunk és összekeverünk. A keveréket száraz jég segítségével malomban krio-örlésnek vetjük alá, majd vákuumban 15 percen át szárítjuk. 10 g ily módon kapott keveréket 15 g glükózzal összekeverünk. 3 g ily módon kapott keveréket és 2 g Kryosomes 1702-t (Lipoid AG) laboratóriumi késes malomban száraz jég segítségével krio-örlésnek vetjük alá és szárítószekrényben vákuumban egy éjjelen át szárítjuk. 1,25 g kapott port 16 mm átmérőjű és 1,25 tömegű rágótablettákká préselünk. Minden tabletta 60 mg orlistatot, 30 mg trilaurint, 60 mg glükózt, 100 mg Kryosomet és 1000 mg laktózt tartalmaz.

Az ily módon előállított rágótablettákat humán önkénteseken az 1. példában leírt módon próbáljuk ki.

10. példa

16 g monolaurint (Rylo MG12, Danisco Ingredient AG) és 4 g monokaprin emulgeátor TS-PH003-t (Danisco Ingredient AG) kb. 70 °C-on összeömlesztünk, szobahőmérsékletre (25 °C) hűtjük, és teljesen megszilárdulni hagyjuk. A képződő filmet 1 nap múlva a falról spatula segítségével lekaparjuk, száraz keverőben alacsony hőmérsékleten száraz jég hozzáadása mellett (az örlött anyag térfogatának háromszorosa) részletekben kb. fél percen durván megőröljük, majd finom krio-örlésnek vetjük alá és vákuumban 15 percen át szárítjuk. 15 g kapott keveréket 15 g orlistattal összekeverünk, 50 g száraz jeget adunk hozzá és a keveréket részletekben fél percen át durván örljük. A kapott port vákuumban szárítjuk, 0,9 mm lyukbőségű szitán szitáljuk és

finom krio-örlésnek vetjük alá. Finom, 50:10:40 arányú orlistat/monokaprin/monolauril porkeveréket kapunk. 2,16 g borkősavat és 4,56 g nátrium-hidrogén-karbonátot összeörlünk, majd az örleményből 2,4 g mennyiséget és 2 g vízmentes laktózt 5,6 g fenti porkeverékhez adunk, 5 percen át keverjük, 0,5 mm lyukbőségű szitán visszük át és újra összekeverjük. 500 mg kapott port keményszselatin kapszulákba töltünk. Minden kapszula 60 mg orlistatot, 48 mg monolaurint, 12 mg monokaprint, 100 mg laktózt, 190 mg nátrium-hidrogén-karbonátot és 90 mg borkősavat tartalmaz.

Az ily módon előállított kapszulákat humán önkénteseken az 1. példában leírt módon próbáljuk ki.

1. Táblázat

In vivo eredmények

Példa sor-száma	Orlistat dózis (mg)	Kiválasztott zsír ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	Széketmintákban levő szabad olaj ⁽³⁾
Referencia	120 mg Xenical®)	41,8±11,5	18	9/18
1	60 mg	48,1±3,9	3	1/3
2	40 mg	37,6±17,1	5	0/5
3	60 mg	50,2±13,4	3	1/3
4	60 mg	43,1±15,6	5	0/5
5	60 mg	64,8±14,3	5	0/5
6	60 mg	47,2±12,0	5	n.h.
7	60 mg	82,0±5,5	6	0/6
8	30 mg	40,6±10,6	5	0/5
9	60 mg	60,6±13,3	5	2/5
10	60 mg	54,2±10,9	5	1/5

- (¹) kiválasztott zsír, a zsírfelvétel %-ában
- (²) a vizsgálatokban résztvevő önkéntesek száma
- (³) szabad olajat tartalmazó székletminták száma/önkéntesek száma

Az 1. Táblázatból látható, hogy a találmány szerinti készítmények hatékonysága és/vagy potenciálja az ismert készítményekénél sokkal magasabb. A találmányunk szerinti készítményekben levő lipáz-inhibitor mennyisége az ismert készítmények hatóanyag-tartalmának fele, sőt a negyede, a találmányunk szerinti készítmények hatékonysága és/vagy potenciálja mégis hasonló vagy nagyobb az ismert készítményekéhez. Azonos lipázgátlás kifejtéséhez a találmányunk szerinti készítményekben lényegesen kevesebb lipáz inhibitor elegendő, ami a nemkívánt mellékhatások minimalizálását eredményezi.

Az 1. Táblázatban minden kipróbált készítmény esetében a szabad olajat tartalmazó székletminták számát feltüntetjük. A találmányunk szerinti készítménye beadása után nyert székletmintáknál az olaj a széklet tömegétől egyáltalán nem vagy csupán elvétve válik el. A találmányunk szerinti készítmények tehát az anális olajszivárgást minimumra csökkentik vagy teljesen visszaszorítják és ily módon a technika állásához tartozó ismert készítmények egyik nemkívánatos mellékhatását kiküszöbölik.

Szabadalmi igénypontok

1. Legalább egy lipáz inhibitort és legalább egy poliol-zsírsav-észtert tartalmazó gyógyászati készítmény, amelyben a zsírsav-észter olvadáspontja testhőmérsékletnél magasabb és a poliol-zsírsav-észter poliol komponense glicerín, valamely cukor, valamely cukor-származék vagy ezek keveréke.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a poliol-zsírsav-észter poliol komponense szacharóz, glicerín vagy valamely cukoralkohol.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a poliol-komponens glicerín.

4. Az 1.-3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a poliol-zsírsav-észter valamely glicerid-észter, éspe dig egy vagy több triglicerid, egy vagy több monoglicerid, egy vagy több foszfolipid vagy ezek keveréke.

5. Az 1.-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a poliol-zsírsav-észter zsírsav-komponensei egymástól függetlenül 12 vagy több szénatomot tartalmaznak és telítettek.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a poliol-zsírsav-észter zsírsav-komponensei egymástól függetlenül 12-20 szénatomot tartalmaznak.

7. A 4.-6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely trigliceridként trilaurint, trimirisztint, tripalmitint, trisztearint vagy ezek keverékeit tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely trigliceridként trimirisztint vagy trilaurint vagy ezek keverékeit tartalmaz.

9. A 4.-6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely monogliceridként monokaprint, monolaurint, monomirisztint, monopalmitint vagy ezek keverékeit tartalmaz.

10. A 4.-6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely foszfolipidként lecitint tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely foszfolipidként nem-hidrogénezett lecitint, részlegesen hidrogénezett lecitint vagy teljesen hidrogénezett lecitint vagy ezek keverékét tartalmaz.

12. A 10. vagy 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely foszfolipidként természetes lecitint, szintetikus lecitint, szójalecitint, tojáslecitint, szintetikus dipalmitoil-lecitint, részlegesen vagy teljesen hidrogénezett lecitint vagy ezek keverékeit tartalmaz.

13. Az 1.-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,5-90 tömeg % poliol-zsírsav-észtert tartalmaz.

14. Az 1.-13. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely legalább egy gyógyászatilag alkalmas excipienst is tartalmaz.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely excipiensként valamely szénhidrátot, keményítőt és/vagy származékait, maltodextrint, cellulózt, cellulóz-származékot, cukrot, töltőanyagot, szétesést elősegítő anyagot, efferveszens anyagot, antioxidánst, anionos felületaktív anyagot, nem-ionos felületaktív anyagot vagy ezek keverékeit tartalmaz.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely felületaktív anyagként nátrium-dodecil-szulfátot, valamely zsírsav-sót, polioxietilén-alkil-észtert, polioxietilén-alkil-étert vagy ezek keverékeit tartalmaz.

17. A 14.-16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely excipiensként glükózt, laktózt, szorbitot, maltodextrint, talkumot, magnézium-sztearátot, mannitot, nátrium-hidrogén-karbonátot, crospovidonet, glikofurolt, borkósavat vagy ezek keverékét tartalmaz.

18. A 1.-17. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely lipáz inhibitorként valamely gasztrointesztinális lipáz inhibitor tartalmaz.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely gasztrointesztinális lipáz inhibitorként orlistatot tartalmaz.

20. Az 1.-19. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 1-50 tömeg % lipáz-inhibitor tartalmaz.

21. A 20. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 5-30 tömeg % lipáz inhibitor tartalmaz.

22. Az 1.-21. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely

- a) a készítmény össztömegére vonatkoztatva 1-50 tömeg % mennyiségben legalább egy lipáz inhibitor; és
- b) a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,5-90 tömeg % mennyiségben legalább egy poliol-zsírsav-észtert; és
- c) kívánt esetben egy vagy több gyógyászatilag alkalmas excipienst

tartalmaz.

23. Eljárás az 1.-22. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmények előállítására, **azzal jellemezve, hogy** legalább egy lipáz inhibitor és legalább egy poliol-zsírsav-észtert összekeverünk, mimellett a poliol-zsírsav-észter olvadáspontja testhőmérsékletnél magasabb és a poliol-zsírsav-észter

poliol-komponense glicerín, valamely cukor, valamely cukor-származék vagy ezek keveréke.

24. Az 1.-22. igénypontok bármelyike szerinti készítmény felhasználása elhízás ellenőrzésére vagy megelőzésére.

25. Eljárás elhízás ellenőrzésére vagy megelőzésére **azzal jellemezve, hogy** a kezelésre rászoruló betegnek az 1.-22. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítményt adunk be.

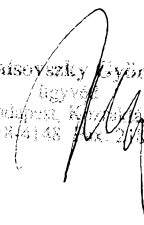
26. Az 1.-22. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény felhasználása elhízás megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

27. A találmány ahogyan a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre került.

10 oldal meg 2002
2002. 10. 30
9K

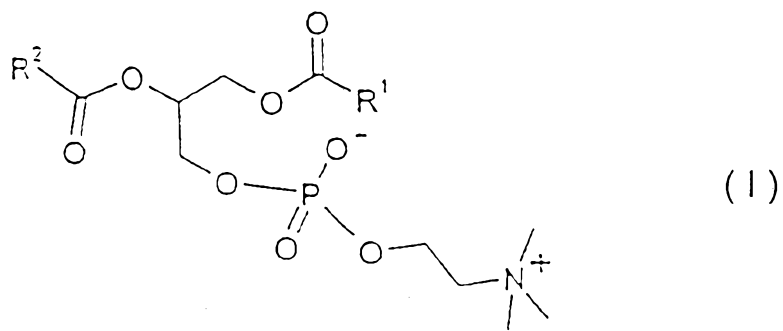
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Jaisovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Károlyi út. 24.
Tel: 218/4148 Fax: 218/4506



P0202762

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Dr. János Varga, György
1093 Budapest, 3. kerület, 2.
Tel: 213-4148 / Fax: 213-470