



(51) МПК
A61K 31/80 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006139819/15**, **12.04.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.04.2005

(30) Конвенционный приоритет:
13.04.2004 EP 04008736.3

(43) Дата публикации заявки: **20.05.2008**

(45) Опубликовано: **20.03.2010** Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 1086701 A2**, **28.03.2001. Purgazen-Dragees [on line]** Найдено из Интернет: <URL: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/68/0-06768> [найдено 25.02.2009]. **RU 2216317 C2**, **20.11.2003. RU 2116785 C1**, **10.08.1998. WO 01/32183 A2**, **10.05.2001. ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЛЕКАРСТВ. - М., РЛС, 2001, с.146 статьи «Бисакодил». Brewer R.A. Constipation in geriatric** (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **13.11.2006**

(86) Заявка РСТ:
EP 2005/003795 (12.04.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/099821 (27.10.2005)

Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
 Н.В.Кузенковой, рег. № 482**

(72) Автор(ы):

**ГРИПП Мартина (DE),
 ШУЙИТ Кристофель (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
 ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

RU 2 384 339 C2

RU 2 384 339 C2

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СИМЕТИКОНА ДЛЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К ЗАПОРАМ ПАЦИЕНТОВ

(57) Реферат:

Предложены набор компонентов для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения предрасположенных к запору индивидуумов, страдающих от ощущения вздутия живота в течение ночи, который включает по меньшей

мере два компонента, представляющих собой (а) один компонент, который содержит от 80 до 300 мг симетикона в форме композиции с быстрым высвобождением, (б) один компонент, который содержит от 2 до 20 мг бисакодила в форме композиции с пролонгированным высвобождением, и

соответствующая фармацевтическая композиция. Показано значительное снижение ощущения вздутия живота и метеоризма в

течение ночи без осуществления дефекации. 2 н. и 1 з.п. ф-лы, 4 ил.

(56) (продолжение):

patients. The Journal of the Indiana state medical association Dec. 1973 66(12): 1083-1084.
ЭНЦИКЛОПЕДИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ МЕДИЦИНСКИХ ТЕРМИНОВ. - М., Медицина, 2001, с.478 статья метеоризм.

R U 2 3 8 4 3 3 9 6 3 3 9 C 2

R U 2 3 8 4 3 3 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/80 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006139819/15, 12.04.2005**
 (24) Effective date for property rights:
12.04.2005
 (30) Priority:
13.04.2004 EP 04008736.3
 (43) Application published: **20.05.2008**
 (45) Date of publication: **20.03.2010 Bull. 8**
 (85) Commencement of national phase: **13.11.2006**
 (86) PCT application:
EP 2005/003795 (12.04.2005)
 (87) PCT publication:
WO 2005/099821 (27.10.2005)
 Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. N.V.Kuzenkovej,
reg. № 482

(72) Inventor(s):
GRIPP Martina (DE),
ShUIJT Kristoffel' (DE)
 (73) Proprietor(s):
BERINGER INGEL'KhAJM INTERNATsIONAL'
GMBKh (DE)

(54) APPLICATION OF SIMETHICON FOR PATIENTS PREDISPOSED TO CONSTIPATION

(57) Abstract:
 FIELD: medicine.
 SUBSTANCE: there are offered a set of components for preparation of a medicine used for treatment of individuals predisposed to constipation, suffering from sensation of abdominal distension within night, which includes at least, two components, representing (a) one component which contains 80 to 300 mg of simethicon in the form of a

fast-release composition, (b) one component which contains 2 to 20 mg of bisacodyl in the form of a slow-release composition, and an appropriate pharmaceutical composition.

EFFECT: reduced sensation of abdominal distension and meteorism within night without defecation.

3 cl, 4 dwg

R U 2 3 8 4 3 3 9 C 2

R U 2 3 8 4 3 3 9 C 2

Предпосылки создания изобретения

Область техники, которой относится изобретение

Изобретение относится к применению симетикона для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения предрасположенных к запорам пациентов, страдающих вздутием живота вследствие скопления газов в кишечнике.

Информация о прототипах

Значительное количество людей страдает запорами. Как правило, сопутствующим симптомом является избыточное давление в желудке и метеоризм.

Приблизительно 20% населения во всем мире страдает запорами. В некоторых случаях причины хорошо изучены, например известны приводящие к этому явлению заболевания и соответствующие лекарственные средства, в других случаях имеются другие причины, такие как зависящие от питания (недостаточное потребление клетчатки, недостаточное количество принимаемой жидкости и нерегулярное питание), симптомы, связанные с образом жизни (стресс, слабая физическая нагрузка), пол и возраст.

Диметикон представляет собой хорошо известный фармацевтический продукт, состоящий из линейных силоксановых полимеров, содержащих повторяющиеся звенья формулы $\{-(\text{CH}_2)_2\text{SiO}\}_n$, стабилизированные концевыми блокирующими триметилорганосилоксановыми группами формулы $[(\text{CH}_3)_3\text{SiO}-]$.

Симетикон представляет собой смесь диметикона и диоксида кремния. Хорошо известно, что симетикон можно применять для облегчения вздутия живота и аналогичных состояний дискомфорта.

К слабительным средствам относятся бисакодил, пикосульфат натрия, жостер (*Cascara sagrada*), дантрон, сенна, фенолфталеин, алоэ, касторовое масло, рицинолеиновая кислота и дегидрохолиевая кислота, и смеси этих слабительных агентов, а также некоторые полиэтиленгликоли (макроголи), лактулоза, сорбит, глицерин, парафин, сульфат натрия и сульфат магния, из которых предпочтительными являются бисакодил, пикосульфат натрия и макрогол 3350.

Во французской заявке на патент FR 2828105 сделано предположение, что ветрогонные средства, такие как симетикон, предотвращают побочные действия слабо абсорбирующихся полисахаридов при лечении или предупреждении запора.

В патенте США 6676933 описана фармацевтическая композиция, содержащая мосаприд, панкреатин и симетикон или диметикон, предназначенная для лечения желудочно-кишечных нарушений, таких как диспепсия, запор и метеоризм.

В международной заявке на патент WO 95/01803 предложена фармацевтическая композиция, содержащая фамотидин, для лечения желудочно-кишечных нарушений, таких как диспепсия, запор, и необязательно симетикон для облегчения метеоризма.

В европейской заявке на патент EP 1297825 предложена композиция, содержащая симетикон и адсорбент в соотношении, составляющем по меньшей мере 1:2,22, кроме того, предложена комбинация с другими действующими веществами, такими как бисакодил.

Продукт PURGAZEN® фирмы AGEFA GmbH, Австрия (http://aposhop.aponet.at/OTSkatalog/htm/purgazen_dragees.htm) содержит комбинацию 5 мг бисакодила и 10 мг диметикона.

В европейской заявке на патент EP 1086701 A предложена композиция, содержащая слабительное средство, в частности бисакодил или сенну; и симетикон для усиления эффективности слабительного средства.

Таким образом, существует большая потребность в лекарственном средстве, которое позволяет достигать быстрое воздействие, приводящее к снижению ощущения вздутия живота и уменьшению в течение ночи запора у предрасположенных к запору индивидуумов.

5 Краткое описание изобретения

При создании изобретения неожиданно было установлено, что симетикон оказывает быстрое воздействие на ощущение вздутия живота, дискомфорт, связанный с газообразованием и метеоризмом у предрасположенных к запорам индивидуумов, и, в частности, комбинация, содержащая бисакодил, позволяет достигать ослабления в течение ночи запора при существенно меньшем метеоризме.

10 Таким образом, изобретение относится к применению симетикона для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения предрасположенных к запорам индивидуумов, страдающих от ощущения вздутия живота в течение ночи.

15 Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей от 80 до 300 мг, предпочтительно от 90 до 220 мг, наиболее предпочтительно примерно 210 мг симетикона, от 2 до 20 мг бисакодила и одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ, причем симетикон уменьшает ощущение вздутия живота и метеоризм, не усиливая при этом эффективность бисакодила в отношении запора.

20 Еще одним объектом изобретения является набор компонентов для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения предрасположенных к запору индивидуумов, страдающих от ощущения вздутия живота, который включает по меньшей мере два компонента:

25 (а) один компонент содержит от 80 до 300 мг, предпочтительно от 90 до 220 мг, наиболее предпочтительно примерно 210 мг симетикона и фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество,

30 (б) другой компонент содержит от 2 до 20 мг бисакодила и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

35 Кроме того, изобретение относится к способу лечения ощущения вздутия живота в течение ночи у предрасположенных к запору индивидуумов, который заключается в том, что подверженным запорам индивидуумам вводят симетикон в терапевтически эффективном количестве.

40 Наконец, изобретение относится к изделию, представляющему собой упаковку, содержащую предлагаемую в изобретении композицию, эффективную в отношении лечения ощущения вздутия живота у подверженного запорам индивидуума, где упаковка содержит инструкцию, в которой указано, что композицию можно применять для лечения ощущения вздутия живота и дискомфорта, вызванного газообразованием у подверженного запорам индивидуума.

45 Краткое описание чертежей

На фиг.1 показано: (в виде средних баллов) ощущение вздутия живота в зависимости от времени после введения вплоть до дефекации

-◆- 10 мг бисакодила;

-▲- 210 мг симетикона;

50 -■- 10 мг бисакодила + 210 мг симетикона.

На фиг.2 показано: изменение по отношению к исходному уровню (в виде средних баллов) ощущения вздутия живота в зависимости от времени после введения вплоть до дефекации

- ◆- 10 мг бисакодила;
- ▲- 210 мг симетикона;
- 10 мг бисакодила + 210 мг симетикона.

5 На фиг.3 показано: общая оценка пациентами эффективности введения 10 мг бисакодила (BS 10 мг), 210 мг симетикона (SM 210 мг) или 10 мг бисакодила + 210 мг симетикона (BS 10 мг + SM 210 мг) на ощущение вздутия живота.

10 На фиг.4 показано: общая оценка пациентами эффективности после введения 10 мг бисакодила (BS 10 мг), 210 мг симетикона (SM 210 мг) или 10 мг бисакодила + 210 мг симетикона (BS 10 мг + SM 210 мг) на запор.

Подробное описание изобретения

В предпочтительном варианте осуществления изобретения симетикон применяют для лечения предрасположенных к запору индивидуумов, которые страдают от ощущения вздутия живота в течение ночи.

15 Доза симетикона на одно введение, предлагаемая в настоящем изобретении для уменьшения ощущения вздутия живота у предрасположенных к запору индивидуумов, как правило, составляет от примерно 80 до примерно 300 мг, предпочтительно от примерно 90 до примерно 250 мг, более предпочтительно от примерно 100 до 20 примерно 220 мг, наиболее предпочтительно примерно 210 мг. Стандартная доза может представлять собой таблетку, капсулу или суппозиторий, одну чайную ложку жидкости или одну индивидуальную часть любой другой формы введения.

25 Понятие "предрасположенный к запорам индивидуум", использованное выше или ниже в настоящем описании, обозначает индивидуума, который страдает запором, обусловленным заболеваниями, определенными лекарственными средствами, потреблением пищи, связанными с образом жизни, полом или возрастом или любой другой возможной причиной. Как правило, такой индивидуум представляет собой мужчину или женщину, преимущественно женщину, любого возраста, включая детей, 30 подростков, взрослых и пожилых индивидуумов, предпочтительно индивидуумов в возрасте от 40 до 80 лет, в частности от 45 до 70 лет, которые подвержены серьезному запору. Как правило, подверженного запору индивидуума нельзя подвергать лечению слабо абсорбируемыми полисахаридами.

35 Понятие "совместная терапия" (или "комбинированная") применительно к использованию симетикона и слабительного средства включает введение каждого агента последовательно согласно графику, который должен обеспечивать благоприятные действия комбинации лекарственных средств, в частности уменьшение ощущения вздутия живота в течение ночи и дефекацию на следующее утро. Понятие 40 относится также к совместному введению этих агентов практически одновременно, например в виде одной капсулы, содержащей указанные действующие вещества в фиксированном соотношении или в виде нескольких отдельных капсул, содержащих каждый агент; в этом случае симетикон можно принимать в любое время суток, так что вздутие живота можно лечить сразу после его возникновения с достижением 45 быстрого действия.

Понятие "терапевтически эффективный" обозначает количество каждого агента, применяемого в совместной терапии, с помощью которого достигается уменьшение вздутия живота, дискомфорта, связанного с газообразованием, и уменьшение запора, 50 в результате введения каждого агента, что позволяет избегать вредных побочных действий, которые, как правило, связаны с альтернативными терапиями.

Понятие "быстрое достижение действия" применительно к уменьшению ощущения вздутия живота означает действие, которое наступает в течение периода времени от 0

до 6 ч, предпочтительно в течение 1-5 ч, в частности примерно от 2 до 3 ч после введения.

5 Понятие "в течение ночи" или "облегчение в течение ночи" применительно к облегчению запора означает, что дефекация происходит через 7-15 ч, предпочтительно через 8-14 ч после введения, в частности на следующее утро при введении примерно за 0-3 ч до отхода ко сну, и не сопровождается риском преждевременной дефекации.

Предпочтительно полную дозу симетикона, в частности от 80 до 300 мг вводят индивидуумам за 1-5 ч, предпочтительно за 2-3 ч до отхода ко сну.

10 Кроме того, предпочтительным является комбинированная терапия, где подверженному запорам индивидууму, нуждающемуся в этом, осуществляют совместное введение слабительного средства, выбранного из группы, включающей бисакодил, пикосульфат натрия и макроголи.

15 Количество слабительного средства представляет собой количество бисакодила, необходимое для достижения требуемого действия, которое, как правило, составляет от примерно 2,0 до примерно 20 мг, предпочтительно от примерно 2,5 до примерно 15 мг и наиболее предпочтительно от примерно 3,0 до примерно 10,0 мг на дозу.

20 Наиболее предпочтительно осуществляют совместное введение от 2 до 20 мг, в частности от 3 до 10 мг бисакодила в виде объединенной формы, или отдельно, или отдельно и последовательно, если последовательное введение осуществляют через короткий промежуток времени.

25 Соотношение симетикона и бисакодила в композициях, предлагаемых в изобретении, как правило, составляет от 200:1 до 2:1, предпочтительно от 100:1 до 5:1, прежде всего от примерно 25:1 до 15:1.

30 Настоящее изобретение можно осуществлять путем введения одной или нескольких капсул, таблеток, жевательных таблеток, жидких напитков, суппозиторий или других фармацевтически приемлемых форм. Предпочтительными являются формы для орального введения.

35 Предпочтительным вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая два различных вида гранул, одна из которых представляет собой гранулу, содержащую симетикон, с быстрым высвобождением, и вторую, содержащую бисакодил, гранулу с пролонгированным высвобождением.

40 Для вводимых оральным путем лекарственных средств можно применять обычные известные фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, такие как энтеросолюбильные полимеры, маскирующие вкус полимеры, связующие вещества, подслащивающие вещества, корригенты, диспергирующие вещества, создающие буфер агенты и т.п., в количествах, которые не оказывают нежелательного действия на новые свойства лекарственного средства, которое описано и заявлено в настоящем изобретении. Пригодными энтеросолюбильными полимерными системами являются полиметакрилаты (например, EUDRAGIT L30D или S100, поступающие в 45 продажу от фирмы Rohm Company); фталат ацетатцеллюлозы; фталат поливинилацетата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. Пригодными связующими веществами являются микрокристаллическая целлюлоза, фосфаты кальция, декстраты. Пригодными диспергирующими веществами являются 50 кроскармеллоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п. Пригодными подслащивающими веществами являются сахар, сорбит, сахарин, маннит, глюкоза, аспартам, сукралоза и т.п. В качестве корригентов можно применять мяту перечную,

мяту колосовую, корицу, ваниль и т.п. Более подробный перечень соответствующих добавок можно найти в многочисленных публикациях, в частности в энциклопедии изд-ва Remington.

Предпочтительным является набор компонентов, который включает:

5 (а) один компонент, содержащий от 80 до 300 мг, предпочтительно от 80 до 220 мг, наиболее предпочтительно примерно 210 мг симетикона в форме композиции с замедленным высвобождением,

10 (б) один компонент, содержащий от 2 до 20 мг, предпочтительно от 3 до 10 мг бисакодила в форме композиции с пролонгированным высвобождением.

Примеры

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации некоторых композиций, предлагаемых в изобретении. Их следует рассматривать исключительно в качестве примеров возможных процедур, которые не ограничивают объем изобретения.

15 Были проведены клинические исследования с целью сравнения воздействия симетикона, бисакодила и объединенных доз симетикона и бисакодила на ощущение вздутия живота предрасположенных к запорам индивидуумов.

Исследования были рандомизированными, открытыми и проводились параллельно на нескольких группах. Исследования были предприняты для определения безопасности, переносимости и предварительной оценки эффективности симетикона и бисакодила для пациентов, страдающих запором.

Исследование проводили с использованием

25 симетикона: 105 мг на капсулу,

бисакодила: 5 мг на таблетку,

лечение состояло во введении 2 таблеток и/или 2 капсул соответственно, пациентам предлагали принимать лекарственное средство примерно за 3 ч до времени их отхода ко сну.

30 Все пациенты, включая мужчин и женщин, в возрасте от 45 до 80 лет, представляли собой амбулаторных пациентов.

В этих исследованиях участвовали в общей сложности 30 предрасположенных к запору пациентов, страдающих также вздутием живота.

10 пациентам вводили 210 мг симетикона,

35 10 пациентам вводили 10 мг бисакодила и

10 пациентам вводили 210 мг симетикона и 10 мг бисакодила.

40 Оценки безопасности включали оценку профиля побочных действий, физические исследования, измерения жизненно важных функций (дефекация, вздутие, вес, температура, частота сердечных сокращений, кровяное давление [ВР]), клинические лабораторные анализы и прочее.

45 Все анализы безопасности проводили на предназначенной для определения безопасности популяции, которая представляла собой всех пациентов, которые получали по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Кроме того, проводили статистические исследования жизненно важных функций и результатов клинических анализов.

Результаты, касающиеся мониторинга ощущения вздутия живота, представлены на фиг 1-3.

50 Кроме того, на фиг.4 представлены результаты, касающиеся запора. Результаты, представленные на этих чертежах, ясно свидетельствуют о том, что лечение предрасположенного к запору человека с помощью симетикона уменьшает ощущение вздутия живота относительно быстро после приема вовнутрь. Слабительное действие

бисакодила в сочетании с непосредственным воздействием симетикона на ощущение вздутия живота приводит к быстрому достижению действия на ощущение вздутия живота и после приема вечером к облегчению в течение ночи запора и сопровождается существенно меньшим метеоризмом.

5

Формула изобретения

1. Набор компонентов для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения предрасположенных к запору индивидуумов, страдающих от ощущения вздутия живота в течение ночи, который включает по меньшей мере два компонента, представляющих собой

10

(а) один компонент, который содержит от 80 до 300 мг симетикона в форме композиции с быстрым высвобождением,

(б) один компонент, который содержит от 2 до 20 мг бисакодила в форме композиции с пролонгированным высвобождением.

15

2. Набор компонентов по п.1, включающий

(а) один компонент, который содержит от 80 до 300 мг симетикона и фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество,

(б) один компонент, который содержит от 2 до 20 мг бисакодила и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

20

3. Фармацевтическая композиция для лечения предрасположенных к запору индивидуумов, страдающих от ощущения вздутия живота в течение ночи, содержащая от 80 до 300 мг симетикона в форме композиции с быстрым высвобождением, от 2 до 20 мг бисакодила в форме композиции с пролонгированным высвобождением и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

25

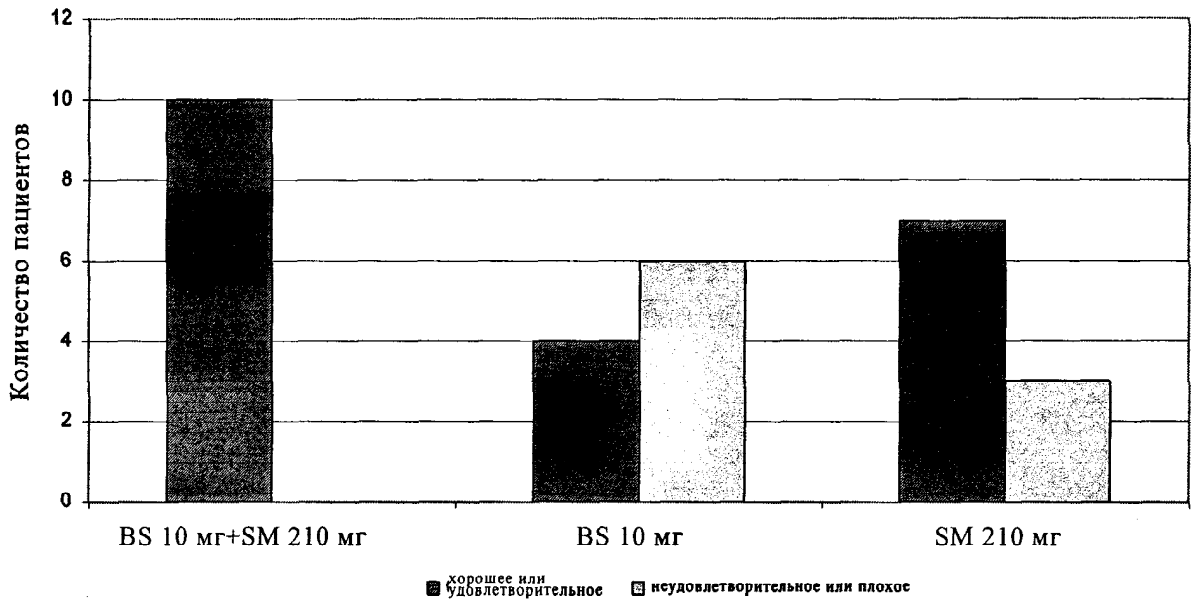
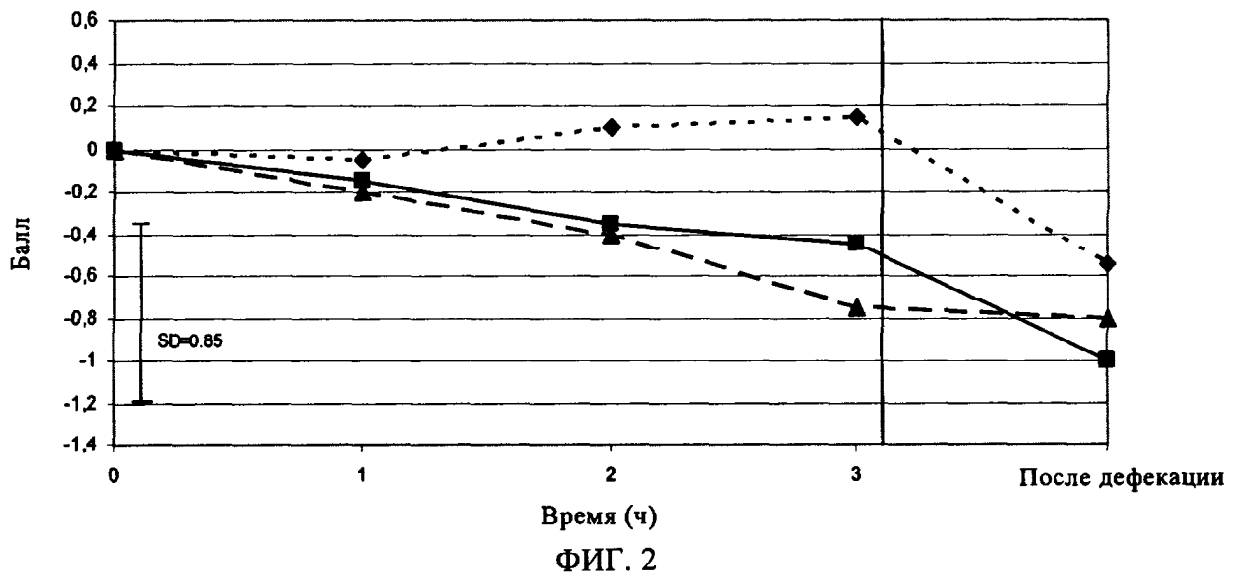
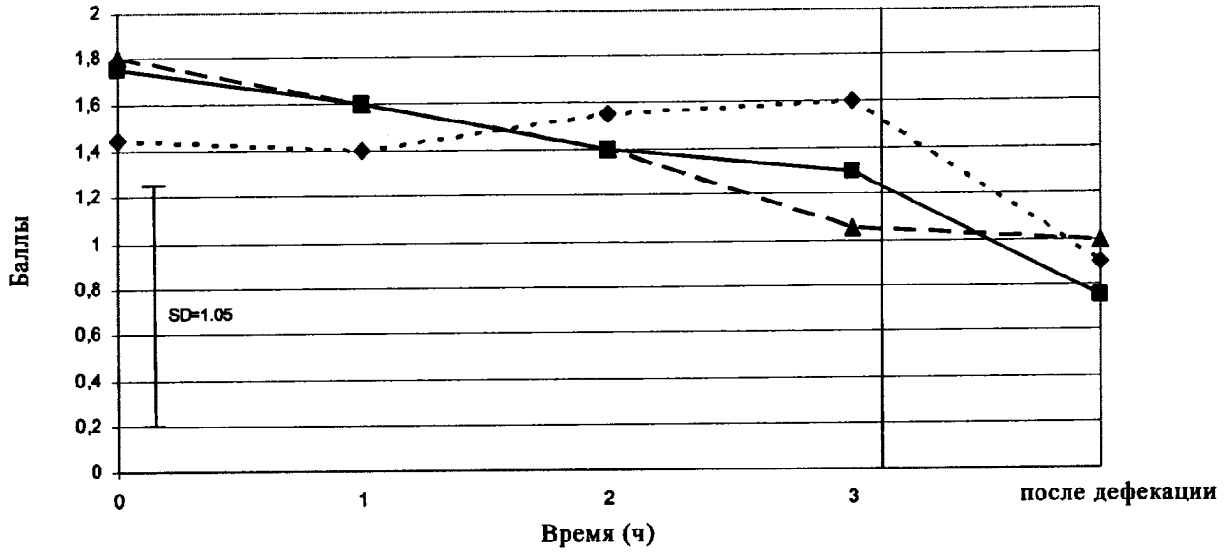
30

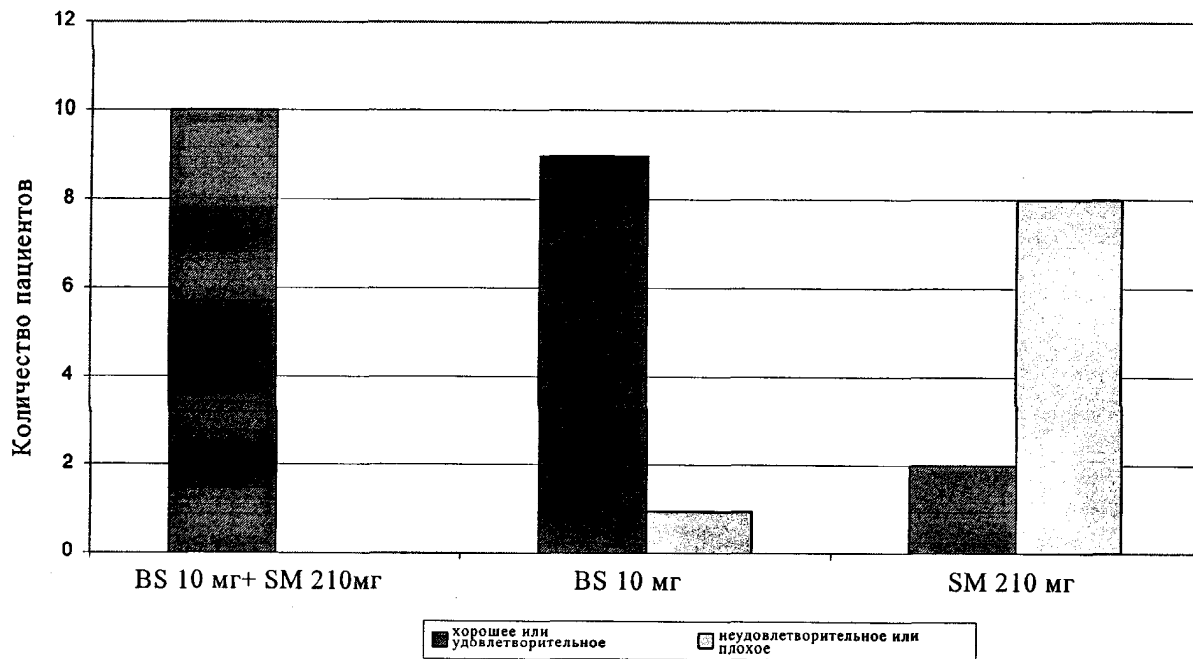
35

40

45

50





ФИГ. 4