

2008.10

P02 02737

AZ

~~165/1250~~

Lipáz inhibitorokat tartalmazó diszperziós készítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~F. HOFFMANN - LA ROCHE AG~~

~~4070 Basel, Grenzachstrasse 124, CH~~

K I V O N A T

A találmány gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek legalább egy lipáz-inhibitort - előnyösen valamely gasztrointesztinális vagy pankreatikus lipáz-inhibitort pl. orlistatot -, legalább egy felületaktív anyagot és legalább egy diszpergálószeret tartalmaznak.

Stancu u. 10.

2002 OKT 30.

P 02 02737

2008.10.

AR

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1250

Lipáz inhibítorokat tartalmazó diszperziós készítmények

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

RADES Thomas 14 Elliot Street, Dunedin, NZ

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/EP00/08858

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/19340

Elsőbbsége: 1999. 09. 13. 99118180.1 EP

Találmányunk legalább egy lipáz inhibitor 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 találmányunk értelmében legalább egy lipáz-inhibitort, legalább egy felületaktív anyagot és legalább egy diszpergálószer tartalmazó gyógyászati készítmények kifejlesztésével érjük el.

A jelen szabadalmi leírásban használt „diszpergálószer” kifejezésen a készítmény kezdeti szétesését megkönnyítő és a környezetben való további finom eloszlását elősegítő anyagok értendők.

A „felületaktív anyag” kifejezés olyan anyagokra - pl. detergensekre - vonatkozik, amelyek valamely folyadékhoz hozzáadva a lipofil és hidrofil fázis közötti felületi feszültséget csökkentik. A felületaktív molekulának részben hidrofilnak (vízoldható) és részben lipofilnak (lipidekben vagy olajokban oldható) kell lennie. A felületaktív anyag a víz és az olaj vagy lipidek közötti érintkezési felületet koncentrálja, emulgeálószerként vagy habzást elősegítő anyagként működik. Az előnyös felületaktív anyagok anionosak, nem-ionosak és iker-ionosak lehetnek.

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. A „lipáz inhibitor” kifejezésen polimerekhez 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 lipázgátló csoporttal vannak helyettesítve. A „lipáz inhibitor” kifejezés a fenti vegyületek gyógyászatilag 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 inhibitor 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 inhibitor

általában előnyösen a zsírtartalmú táplálék emésztése alatt adják be. A lipáz inhibitor általában előnyösen olyan embereknek adják be, akik család történetében az elhízás gyakran előfordul és akiknek a testtömeg indexe 25 vagy ennél nagyobb érték.

Meglepő módon azt találtuk, hogy valamely lipáz-inhibitor legalább egy felületaktív anyagot és legalább egy diszpergálószer tartalmazó készítményben beadva a lipáz-inhibitor hatékonysága és/vagy potenciálja jelentős mértékben javul. Ezen kívül a hatékonyságnak és/vagy potenciálnak a betegtől függő változása, valamint a mellékhatások gyakorisága és intenzitása is csökken.

Azt találtuk, hogy a találmányunk szerinti gyógyászati készítmények embernek a táplálékfelvétel alatt orálisan beadva nagyon kedvező hatásokat fejtenek ki. A találmány szerinti készítmények a már ismert készítményekkel összehasonlítva meglepő módon jobb hatékonyságot és/vagy potenciált mutatnak. Azt találtuk továbbá, hogy a találmányunk szerinti készítmények az ismert készítményekkel összehasonlítva a fel nem szívódott zsír nagyobb mennyiségének ellenére az egyetlen étkezési tesztben (lásd 1. példa) kevesebb kellemetlen mellékhatást mutatnak. Emberen végzett egyetlen étkezési vizsgálatok tanúsága szerint a találmányunk szerinti gyógyászati készítmények beadása után a fő székletből kevesebb olaj válik el, mint a szokásos ismert készítmények beadásakor. Ez előre nem volt látható, minthogy az összegyűjtött széklet azonos vagy nagyobb mennyiségű zsírt tartalmaz.

A találmányunk szerinti gyógyászati készítményben a lipáz-inhibitor - előnyösen gasztrointesztinális vagy pankreatikus

lipáz legelőnyösebben orlistat - mennyisége a készítmény össztömegére vonatkoztatva 1-50 tömeg %, előnyösen 5-30 tömeg %.

A gyomorban való optimális részecskeeloszlás biztosításához legalább egy felületaktív anyag jelenlétére van szükség. Találmányunk előnyös kiviteli alakja szerint felületaktív anyagként valamely anionos, nem-ionos vagy iker-ionos felületaktív anyagot vagy ezek keverékeit alkalmazzuk. Felületaktív anyagként legelőnyösebben E-vitamin-polietilénglikol 1000 szukcinát (TPGS), polioxietilén-szorbitán-zsírsav-észterek, polioxietilén-sztearátok, polioxietilén-alkil-éterek, poliglükolizált gliceridek, polioxietilén-ricinusolajok, szorbitán-zsírsav-észterek, poloxamek, zsírsavas sók, epesók, alkil-szulfátok, lecitinek, epesavas sók és lecitinek vegyes micellái, cukor-észterek és ezek keverékei alkalmazhatók.

A „polioxietilén-szorbitán-zsírsav-észterek” kereskedelmi forgalomban beszerezhetők és ez a kifejezés szorbitánnak 8-18 szénatomos zsírsavakkal képezett mono-, di- vagy tri-észterekre vonatkozik. Ide tartoznak pl. az alábbi anyagok: POE(20) szorbitán-monolaurát (Polysorbate 20), POE(20) szorbitán-monopalmitát (Polysorbate 40), POE(20) szorbitán-monosztearát (Polysorbate 60), POE(20) szorbitán trisztearát (Polysorbate 65), POE(6) szorbitán-monosztearát (PEG-6 szorbitán sztearát), POE(20) szorbitán monooleát (Polysorbate 80), POE(20) szorbitán trioleát (Polysorbate 85), POE(6) szorbitán monooleát (PEG-6 szorbitán oleát) és POE(20) szorbitán monoizosztearát (PEG-20 szorbitán izosztearát).

A „polioxietilén-sztearátok” kifejezés zsírsavakkal képezett polioxietilén-glikol-észterekre vonatkozik, pl. PEG 22-sztearát,

PEG 32-sztearát és PEG 40-sztearát. Ezek a vegyületek az irodalomból ismertek és a kereskedelemben beszerezhetők (pl. Myrj osztályba tartozó anyagok).

A „polioxietilén-alkil-éterek” kifejezés polioxietilénből és alkilcsoportokból képezett éterekre vonatkozik, pl. POE(7) C12-14 alkil-éter, POE(9) C12-14 alkil-éter, POE(3) C12-14 alkil-éter és POE(9) C12-14 alkil-éter, pl. a Brij osztály.

A „poliglükolizált gliceridek” kifejezés az alábbi anyagokra vonatkozik: a) olajok elszappanosításával és b) zsírsavaknak polietilénglikollal (PEG) történő újraészterezésével nyert felületaktív anyagok (pl. Gelucire osztályba tartozó anyagok); vagy gliceridek és polioxietilén-zsírsav-észterek keverékei.

Az „polioxietilén-ricinusolajok” kifejezés polietilénglikollal reagáltatott ricinusolajra vonatkozik, pl. polioxil 35 ricinusolaj (Cremopher EL), PEG-30 ricinusolaj, PEG-40 ricinusolaj, PEG-25 hidrogénezett ricinusolaj és PEG-40 hidrogénezett ricinusolaj (Cremophor RH).

A „zsírsavas sók” kifejezésen 12-18 szénatomos zsírsavak - előnyösen a természetben előforduló zsírsavak - gyógyászatilag alkalmas sóik értendők (pl. nátrium-oleát).

Az „alkil-szulfátok” kifejezés 12-18 szénatomos alkil-szulfátokra vonatkozik (pl. nátrium-dodecil-szulfát).

A „szorbitán-zsírsav-észterek kifejezésen 12-18 szénatomos zsírsavak - előnyösen a természetben előforduló zsírsavak - észterei értendők, pl. szorbitán-laurát, szorbitán-oleát, szorbitán-palmitát, szorbitán-sztearát, szorbitán-trisztearát, szorbitán-trioleát stb.

A „lecitin” kifejezés természetes vagy szintetikus lecitinekre vonatkozik. A lecitinek az (I) általános képletnek fe-

lelnek meg (mely képletben $R^1\text{-COOH}$ és $R^2\text{-COOH}$ jelentése a fenti-ekben közölt $R^1\text{-COOH}$ és $R^2\text{-COOH}$ zsírsav definíciónak felel meg; lásd a zsírsavas-sók meghatározása).

A „lecitinek” közé az alábbi csoportokba tartozó anyagok sorolhatók: természetes lecitinek, szintetikus lecitinek, szójalecitin, tojáslecitin, szintetikus dipalmitin-lecitin, részlegesen vagy teljesen hidrogénezett lecitin és ezek keverékei.

A „epesavas sók” kifejezés epesavak gyógyászatilag alkalmas sóira (pl. nátriumsók, mint pl. kolátok) és konjugált epesavak gyógyászatilag alkalmas sóira (pl. nátrium-glikokolát) vonatkozik.

A „cukor-észterek” kifejezésen cukroknak zsírsavakkal (pl. 12-18 szénatomos zsírsavak) képezett észterei értendők, pl. szacharóz zsírsavakkal képezett észterei, mint pl. szacharóz-sztearát vagy szacharóz-palmitát.

A „poloxamer” kifejezés polietilénglikolok és polipropilénglikolok tömbpolimerjeire vonatkozik. Ide tartoznak pl. a (II) általános képletű anyagok (ahol a értéke 2-130 és b értéke 15-67).

A fenti vegyületek az irodalomból ismertek és a kereskedelemben beszerezhetők.

A jelen szabadalmi leírásban használt „gyógyászatilag alkalmas” kifejezés azt jelenti, hogy a megjelölt excipiensek toxicitási szempontokból elfogadhatók.

Felületaktív anyagként előnyösen az alábbi csoportokba tartozó anyagok alkalmazhatók: E-vitamin-polietilénglikol 1000 szukcinát (pl. TPGS, Eastman Chemicals), polietoxilezett ricinusolaj (pl. Cremophor El, BASF) és polietilénglikol 40-sztearát (Myrj 52, Serva; Crodet S40, Croda).

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben a felületaktív anyag mennyisége a készítmény össztömegére vonatkoztatva általában legalább 0,1 tömeg %, előnyösen 0,1-90 tömeg %, különösen előnyösen 1-20 tömeg %.

Az anyagoknak a lipáz-inhibitor működési helyéül szolgáló fiziológiai közegben történő kezdeti diszpergálódásának meggyorsításához legalább egy diszpergálószer jelenléte fontos. Diszpergálószerként vízben és lipidekben oldható vegyületek alkalmazhatók. A diszpergálószer mennyisége a készítmény össztömegére vonatkoztatva általában legalább 5 tömeg%, előnyösen 5-70 tömeg%.

Találmányunk egyik kiviteli alakja szerint vízzoldható diszpergálószereket alkalmazhatunk. A vízzoldható diszpergálószerek közé tartoznak az alábbi csoportokba sorolható anyagok: cukrok, cukoralkoholok, alkoholok, efferveszens anyagok, szétesést elősegítő anyagok és ezek keverékei. Diszpergálószerként különösen előnyösen glükóz, szorbit, mannit, maltodextrin, laktóz, szacharóz, polietilén-glikol, glicerin, triacetin, glükofurol, efferveszens anyagok (pl. nátrium-hidrogén-karbonát/sav keverékek, mint pl. nátrium-hidrogén-karbonát/citromsav keverék és ezek keverékei) alkalmazhatók. Legelőnyösebbek az alábbi vízzoldható diszpergálószerek: szorbit, mannit, maltodextrin, laktóz, szacharóz, polietilén-glikol (pl. polietilén-glikol 100-10 000, előnyösebben polietilén-glikol 400-6000, mint pl. polietilén-glikol 400) glicerin, triacetin, glükofurol és ezek keverékei. Gamma-scintigrációs vizsgálatok szerint az efferveszens keverékek (pl. nátrium-hidrogén-karbonát/citromsav keverék) a hidroxipropil-metil-cellulóz (HPMC) kapszulák tartalmának a gyomorban való diszpergálódására kifejezett hatást fejtenek ki.

A találmány szerinti készítmények egyik csoportja az ön-emulgeálódó gyógyszer leadó rendszer (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems; SEDDS) néven ismert zsíroldható lipidjellegű diszpergálószer tartalmaz. Az SEDDS jelzésű anyagok jellemző tulajdonsága, hogy az olajos komponenseket enyhe rázogató körülményei között emulgeálják és mikro- vagy szubmikron-emulziókat képeznek. Az SEDDS anyagok pl. az alábbi irodalmi helyen kerültek ismertetésre: C.W. Pouton, Advanced Drug Delivery Reviews, 25, 47-58 (1997). Megfigyeltük, hogy vizes közegben való diszpergálódás után az SEDDS egy átlátszó micelláris fázisra és egy lipidcseppecske emulzióra válhat szét, mimellett a jelenlevő lipáz-inhibitor mindkét fázisban megjelenik.

Találmányunk tárgya továbbá a fentiekben leírt gyógyászati készítmény, amely legalább egy lipidoldható és szobahőmérsékleten folyékony diszpergálószer tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítményben a lipidoldható diszpergálószer mennyisége a készítmény össztömegére vonatkoztatva előnyösen 20-90 tömeg %, és a jelenlevő lipidoldható diszpergálószernek testhőmérsékleten (azaz $>37^{\circ}\text{C}$) folyékonynak kell lennie. Diszpergálószerként az alábbi csoportokba besorolható anyagok alkalmazhatók: trigliceridek, digliceridek, monogliceridek, di/mono/trigliceridek keverékei, E-vitamin, tokoferol-acetát, terpének, szkvalén és ezek keverékei. Különösen előnyösek az alábbi csoportokba sorolható lipidoldható vegyületek: trigliceridek, digliceridek, monogliceridek, di/mono/trigliceridek keverékei, E-vitamin, tokoferol-acetát és ezek keverékei. Különösen előnyösen alkalmazhatók az alábbi anyagok: közepes lánchosszúságú trigliceridek vagy közepes lánchosszúságú trigliceridek keverékei, pl. frakcionált kókuszdió olaj (Medium

Chain Triglycerides, MCT, pl. Miglyoll 812, Hüls AG, Neobee M-5, Stepan, Captex 355, Abitec). A találmány szerinti készítmények előnyösen további felületaktív anyagot tartalmazhatnak (ko-felületaktív anyag).

A „glicerid” kifejezésen glicerinnel 2-7 szénatomos zsírsavakkal (rövid szénláncú gliceridek) 8-12 szénatomos zsírsavakkal (közepes láncosszú gliceridek) és >12 szénatomos zsírsavakkal (hosszúláncú gliceridek) képezett észterei értendők. A trigliceridek közül pl. a gliceril-trilaurátot, gliceril-trisztearátot stb. említjük meg. Digliceridként pl. gliceril-dilaurát, gliceril-disztearát stb. alkalmazhatók. Monogliceridként pl. gliceril-monolaurát vagy gliceril-monosztearát alkalmazható. Találmányunk szerint mono-, di- és trigliceridek keverékei is alkalmazhatók.

A találmány szerinti készítményeket szokásos adagolási formákban alkalmazhatjuk, pl. hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC) kapszulák, lágyzselatinkapszulák, keményzselatinkapszulák, keményítő kapszulák, tabletták, rágótabletták és kapszulák, szirupok stb. alakjában.

Találmányunk bármely lipáz-inhibitor felhasználásával alkalmazható. Előnyösen gasztrikus és pankreatikus lipázokat - különösen előnyösen hatóanyagként orlistat - tartalmazó készítmények alkalmazhatók.

A találmány szerinti készítmény előnyös kiviteli alakja

- a) a készítmény össztömegére vonatkoztatva 1-50 tömeg % lipáz-inhibítort;
- b) a készítmény össztömegére vonatkoztatva 5-70 tömeg % mennyiségben legalább egy diszpergálószer;

- c) a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,1-90 tömeg % mennyiségben legalább egy felületaktív anyagot; és
- d) kívánt esetben egy vagy több gyógyászatilag alkalmas excipienst tartalmaz.

A találmány szerinti készítmények előnyösen 3-30 tömeg % lipáz-inhibitort (pl. orlistat) és 1-20 tömeg % felületaktív anyagot tartalmaznak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás a fentiekben ismertetett gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy legalább egy lipáz-inhibitort legalább egy felületaktív anyaggal és legalább egy diszpergálószerrel összekeverünk.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás elhízás ellenőrzésére vagy megelőzésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló egyénnek valamely fentiekben meghatározott gyógyászati készítményt adunk be.

Találmányunk tárgya továbbá a fent ismertetett készítmény felhasználása elhízás megelőzésére és kezelésre alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

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

Az 1.-7. példa szerint előállított orlistat-tartalmú készítményeknek és a referens anyagként felhasznált Xenical®-nak a zsírkiválasztásra kifejtett hatását az 1. táblázatban tüntetjük fel.

Példák

1. példa

150 mg MCT-t (Medium Chain Triglycerides, frakcionált kókuszdióolaj, Miglyol 812, Hüls AG; Neobee M-5, Stepan; Captex 355, Abitec) és 120 mg E-vitamin polietilénglikol 1000 szukcinátot (TPGS, Eastman Chemicals) üvegtartányba bemérünk és 45 °C-on keverés közben végzett melegítéssel összekeverünk. Az ily módon nyert átlátszó folyadékban 30 mg orlistatot oldunk és homogenitásig keverjük. Keverés közben 200 mg finomraőrölt efferveszens C-vitamin tablettát adunk hozzá és az elegyet szobahőmérsékletre (25 °C) hűtjük; a keverék megszilárdul. Az ily módon kapott kompozíciót hidroxipropilmetilcellulóz kapszulákba töltjük.

Az ily módon készített rágótablettákat egyetlen étkezéssel tesztben humán önkénteseken próbáljuk ki. A humán önkéntesek 130 g hamburgerhúst, 10 g vaját és 100 g hasáburgonyát (mogyoróolajban megsütve) kapnak; az össz-zsírtartalom 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 zsírtartalmának százalékában fejezzük ki.

2. példa

Az 1. példában leírt módon 180 mg Cremophor EL-ből (poli-etoxilezett ricinusolaj, BASF) 60 mg MCT-ből, 60 mg orlistatból és 200 mg finomra őrölt efferveszens C-vitamin tablettából álló kompozíciót állítunk elő. 60 mg orlistatot tartalmazó fenti készítményt magában foglaló hidroxipropilmetilcellulóz kapszulákat az 1. példában leírt módon humán önkénteseknek beadunk.

3. példa

Az 1. példában leírt módon 450 mg Gelucire 44/14-t (lauroil makrogol-32 gliceridek, Gattefossé, Franciaország), 90 mg MCT-t, 60 mg orlistatot és 200 mg finomeloszlású efferveszens C-vitamin tablettát tartalmazó kompozíciót állítunk elő. 60 mg orlistatot tartalmazó fenti összetételű kompozíciót magában foglaló hidroxipropilmetilcellulóz kapszulákat az 1. példában leírt módon humán önkénteseknek beadunk.

4. példa

Az 1. példa szerinti kompozíciót állítjuk elő, azzal a változtatással, hogy további excipiensként efferveszens keverék helyett 200 mg finomra őrölt glükózt alkalmazunk. 30 mg orlistatot tartalmazó fenti összetételű kompozíciót magukban foglaló hidroxipropilmetilcellulóz kapszulákat humán önkénteseknek az 1. példában leírt módon beadunk.

5. példa

1700 mg TPGS-ből és 300 mg orlistatból álló kompozíciót bolygókerékes keverőberendezésbe mérünk be; a fémtartányt 60 °C-ra melegítjük. A keveréket megolvadás után keverjük és percenkénti 150 fordulattal végzett folyamatos keverés közben 10 g szilárd szorbitot adunk hozzá. A keverést 30 percen át folytat-

juk, miközben a készítményt szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni. A kapott szilárd keveréket 2 mm-es szitán visszük át. 30 mg orlistatot tartalmazó fenti összetételű kompozíciót magukban foglaló hidroxipropilmetilcellulóz kapszulákat az 1. példában leírt módon humán önkénteseknek beadunk.

6. példa

210 mg polietilén-glikol 400-t (PEG 400, Clariant) 300 mg glicerinnel összekeverünk és 30 mg polietilén-glikol 40-sztearátot (Myrj 52, Serva Germany; Crodet S40, Croda UK) adunk hozzá. A keveréket 60 °C-ra melegítjük, majd keverés közben szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott szuszpenzióhoz 60 mg orlistatot adunk és homogenitásig keverjük. A kapott kompozíciót hidroxipropilmetilcellulóz kapszulákba töltjük. 60 mg orlistatot tartalmazó, fenti összetételű kompozíciót magukban foglaló kapszulákat az 1. példában leírt módon humán önkénteseknek beadunk.

7. példa

340 mg glicerint 30 mg polietilén-glikol 40-sztearáttal összekeverünk. A keveréket 60 °C-ra melegítjük, majd keverés közben szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott oldathoz 30 mg orlistatot, 100 mg polietilén-glikol 400-t (PEG 400) és 100 mg glükózt adunk. 30 mg orlistatot tartalmazó fenti összetételű kompozíciót magukban foglaló hidroxipropilmetilcellulóz kapszulákat az 1. példában leírt módon humán önkénteseknek beadunk.

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 sokkal nagyobb az

ismert készítményekénél. 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 így módon a technika állásához tartozó ismert készítmények egyik nemkívánatos mellékhatását kiküszöbölik.

1. Táblázat

In vivo eredmények

Példa sor-száma (%) ⁽¹⁾	Orlistat dózis (mg)	Kiválasztott zsír (%) ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	Székletmintákban levő szabad olaj ⁽³⁾
P.S. Refe-rens anyag	120 mg (Xenical®)	41,8±11,5	18	9/18
1	60 mg	64,5±3,0	5	1/5
2	60 mg	72,0±3,4	5	0/5
3	60 mg	61,1±10,0	4	0/5
4	30 mg	39,9±11,4	5	0/5
5	30 mg	57,6±27,8	5	0/5
6	60 mg	53,7±13,0	5	0/5
7	30 mg	26,5±9,9	5	0/5

⁽¹⁾ kiválasztott zsír, a zsírfelvétel %-ában

⁽²⁾ a vizsgálatokban résztvevő önkéntesek száma

⁽³⁾ szabad olajat tartalmazó székletminták száma/önkéntesek száma

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy lipáz-inhibitort, legalább egy felületaktív anyagot és legalább egy diszpergálószeret tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely felületaktív anyagként valamely anionos felületaktív anyagot, nem-ionos felületaktív anyagot, ikerionos felületaktív anyagot, vagy ezek keverékeit tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely felületaktív anyagként E-vitamin-polietilénglikol 1000-szukcinátot (TPGS), valamely polioxietilén-szorbitán-zsírsav-észtert, polioxietilén-sztearátot, polioxietilén-alkil-étert, polioxietilén-ricinusolajat, poliglükolizált gliceridet, szorbitán-zsírsav-észtert, poloxamert, zsírsavas sót, epesót, alkil-szulfátot, lecitint, epesavas sók és lecitinek vegyes micelláit, cukor-észtert vagy ezek keverékeit tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely felületaktív anyagként E-vitamin-polietilénglikol 1000-szukcinátot (TPGS), polietoxilezett ricinusolajat vagy polietilénglikol 40-sztearátot tartalmaz.

5. Az 1.-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely össztömegére vonatkoztatva legalább 0,1 tömeg % felületaktív anyagot tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely össztömegére vonatkoztatva 0,1-90 tömeg % felületaktív anyagot tartalmaz.

7. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely vízzoldható diszpergálószeret tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely diszpergálószerként valamely cukrot, cukoralkoholt, alkoholt,

efferveszens anyagot, szétesést elősegítő anyagot vagy ezek keverékeit tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely diszpergálószerként glükózt, szorbitot, mannitot, maltodextrint, laktózt, szacharózt, polietilén-glikolt, glicerint, triacetint, glükofurolt, efferveszens anyagot vagy ezek keverékeit tartalmaz.

10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely diszpergálószerként szorbitot, mannitot, maltodextrint, laktózt, szacharózt, polietilén-glikolt, glicerint, triacetint, glükofurolt vagy ezek keverékeit tartalmaz.

11. Az 1.-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely legalább egy lipidoldható és testhőmérsékleten folyékony diszpergálószerrel tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely lipidoldható vegyületként valamely trigliceridet, digliceridet, monogliceridet, di-, mono- és trigliceridek keverékeit, E-vitamint, tokoferol-acetátot, terpént, szkvalént vagy ezek keverékeit tartalmaz.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely lipidoldható vegyületként valamely trigliceridet, digliceridet, monogliceridet, di-, mono- és trigliceridek keverékeit, E-vitamint, tokoferol-acetátot vagy ezek keverékeit tartalmaz.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely lipidoldható vegyületként valamely közepes lánchosszúságú trigliceridet vagy közepes lánchosszúságú trigliceridek keverékét tartalmaz.

15. Az 1.-14. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely össztömegére vonatkoztatva legalább 5 tömeg % diszpergálószerrel tartalmaz.

16. Az 15. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely össztömegére vonatkoztatva 5-70 tömeg % diszpergálószeret tartalmaz.

17. Az 1.-16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely össztömegére vonatkoztatva 20-90 tömeg % lipidoldható diszpergálószeret tartalmaz.

18. A 15.-17. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely további ko-felületaktív anyagot is tartalmaz.

19. A 1.-18. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely lipáz-inhibítorként valamely gasztrointesztinális vagy pankreatikus lipáz-inhibítort tartalmaz.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely gasztrointesztinális lipáz-inhibítorként orlistatot tartalmaz.

21. Az 1.-20. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely össztömegére vonatkoztatva 1-50 tömeg % lipáz-inhibítort tartalmaz.

22. A 21. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely össztömegére vonatkoztatva 5-30 tömeg % lipáz-inhibítort tartalmaz.

23. Az 1.-21. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely további gyógyászatilag alkalmas excipiensként valamely szénhidrátot, antioxidánst, ko-oldószeret, sűrítőszeret, tartósítószeret vagy lubrikánst is tartalmaz.

24. Az 1.-23. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely

- a) össztömegére vonatkoztatva 1-50 tömeg % lipáz-inhibítort;
- b) össztömegére vonatkoztatva 5-70 tömeg % mennyiségben legalább egy diszpergálószeret;
- c) össztömegére vonatkoztatva 0,1-90 tömeg % mennyiségben legalább egy felületaktív anyagot; és

d) kívánt esetben egy vagy több gyógyászatiilag alkalmas excipienst tartalmaz.

25. Eljárás az 1.-24. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény előállítására, **azzal jellemezve, hogy** legalább egy lipáz-inhibitort legalább egy felületaktív anyaggal és legalább egy diszpergálószerrel összekeverünk.

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

27. Eljárás elhízás ellenőrzésére vagy megelőzésére, **azzal jellemezve, hogy** a kezelésre rászoruló egyénnek valamely, az 1.-24. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítményt beadunk.

28. Az 1.-24. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció felhasználása elhízás megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

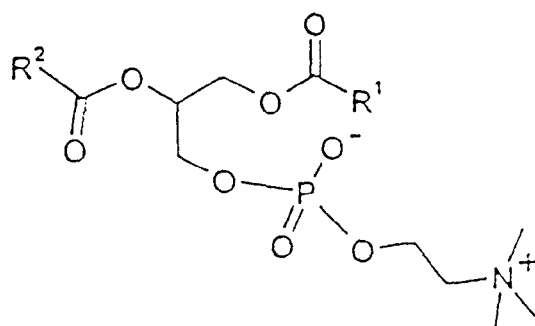
29. A találmány, ahogyan a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre kerül.

1. lépés
2002. OKT 30
[Signature]

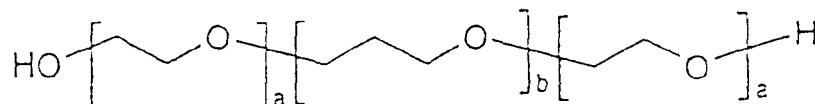
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

[Signature]
Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közvásár ut. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)



(II)