

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky **2002-1536**
(22) Přihlášeno **30.10.2000**
(30) Právo přednosti: **01.11.1999 GB 1999/25872**
30.11.1999 GB 1999/28314
(40) Zveřejněno **12.02.2003**
(Věstník č. 2/2003)
(47) Uděleno: **24.09.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **05.11.2008**
(Věstník č. 45/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2000/004167**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/032180**

(11) Číslo dokumentu

299 726

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.

A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 99/39700; EP 0647448; WO 83/03197

(73) Majitel patentu:

Rhodes John, Cardiff, GB
Evans Brian Kenneth, Dinas Powys, GB

(72) Puvodce:

Rhodes John, Cardiff, GB
Evans Brian Kenneth, Dinas Powys, GB

(74) Zástupce:

Čermák Hořejš Matějka a spol., JUDr. Karel Čermák,
advokát, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Léčivo pro léčení zácpy a syndromu dráždivého
tračníku**

(57) Anotace:

Léčivo, které obsahuje opiátového antagonistu v perorální formě s odloženým a pomalým uvolňováním, kde forma má enterální potah pro zaměření počátečního uvolňování opiátového antagonisty do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračníku a léčivo dále obsahuje kompozici zajišťující následné pomalé uvolňování antagonisty v případné zbývající části tenkého střeva a v tračníku. Použití opiátového antagonisty pro výrobu tohoto léčiva pro léčení stavu vybraného ze zácpy a syndromu dráždivého tračníku. Výhodnými opiátovými antagonisty jsou naloxon a naltrexon.

CZ 299726 B6

Léčivo pro léčení zácpy a syndromu dráždivého tračníku

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká léčiva obsahujícího opiátového antagonistu, zejména naloxonu nebo naltrexonu, pro léčení opiáty indukované nebo idiopatické zácpy nebo syndromu dráždivého tračníku (IBS) pomocí oddáleného a pomalého uvolňování.

10

Dosavadní stav techniky

15

Opiáty, včetně kodeinfosfátu a morfinu, jsou značně používanými analgetiky a známé, že způsobují zácpu a další vážné komplikace. Tyto nežádoucí účinky jsou zejména významné u pacientů vyžadujících dlouhodobou terapii vysokými dávkami opiátů, jako jsou pacienti s nádorovým onemocněním v terminálním stadiu. Léčba zácpy obvykle spočívá v podávání běžných laxativ, ale obvykle je ne zcela účinná.

20

IBS je funkční onemocnění střeva projevující se bolestí břicha a alterací defekačních stereotypů. Bolest obvykle vymizí po defekaci a může být spojena se zvýšením nebo snížením frekvence stolic, změnami v konzistenci stolice, křečemi nebo urgencí a pocitem neúplného vyprázdnění, odchodu hlenu nebo pocitu napětí v břiše. Patofyziologie tohoto onemocnění není zcela jasná, přestože přibližně 1/4 populace v UK má příznaky.

25

Nejsou žádné přesvědčivé důkazy, že by jakákoliv současná medikamentózní léčba byla přínosem pro léčbu IBS. Primární léčba spočívá v úpravě diety. Medikamentózní terapie se považuje za prospěšnou tehdy, když je namířena proti konkrétním příznakům. V případech s převládajícím průjmem se používají léky proti průjmu. V případech s převládající zácpou se často pro zvýšení vlákniny v potravě používá „ispaghula“. Při převládající bolesti a pocitu napětí v břiše se často používají antispasmodika. V takových případech se často používá mebeverin a pepermintový olej. Mezi další činidla, která se používají při léčbě IBS, patří beta-blokátory, naloxon, ondansetron, blokátory vápníkového kanálu, simethicon, leuporelin, oktreotid a antagonisté cholecystokininu, s variabilními výsledky (Martindale The Extra Pharmacopoeia, 31. vydání (1996) str. 1197).

35

Naloxone – Je známo, že (17-allyl-6-deoxy-7,8-dihydro-14-hydroxy-6-oxonormorfin) je specifickým opiátovým antagonistou a je podáván intravenózně při léčbě předávkování opiáty a pro antagonizaci terapeutických účinků opiátů (například po operaci, když jsou opiáty podány během chirurgického výkonu). Po parenterálním podání má krátký plasmatický poločas přibližně 1 hodinu. Je absorbován z gastrointestinálního traktu a je významně ovlivněn metabolismem prvního průchodu.

40

Naltrexon – je známo, že (17-(cyklopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxymorfinan-6-on) blokuje aktivitu opiátů. Je podáván orálně při léčbě závislosti na opiátech pro zmírnění abstinčních příznaků po vysazení opiátů. Naltrexon je účinnější než naloxon a má delší trvání účinku. Naltrexon se také používá jako pomocný lék při léčbě závislosti na alkoholu.

45

Silné opiáty zpomalují peristaltiku gastrointestinálního traktu a léčení pacienti mají významnou zácpu. Toto zpomalení je částečně zprostředkováno opioidními receptory ve střevu. Bylo prokázáno, že naloxon má laxativní účinky u pacientů s pokročilými nádory léčenými opiáty, ačkoliv bylo pozorováno mnoho abstinčních příznaků. Zdálo se, že dávkování naloxonu bude závislé na dávce opiátů způsobující zácpu, ale bylo zjištěno, že klinické použití naloxonu není závislé na dávce, podle měření plasmatických koncentrací. Dávka opiátů nebyla tedy jedinou příčinou. Pacienti léčení delší dobu opiáty a tedy pacienti více fyzicky závislí byly citlivější na léčbu naloxonem a měly více abstinčních příznaků (N. P. Sykes, Palliative Medicine, 1996, 10, 135)

55

Předpokládalo se (N. P. Sykes, Palliative Medicine, 1996, 10, 135), že orální naloxon může mít terapeutickou roli v léčbě opiáty indukované zácpy a že prostředky s pomalým uvolňováním mohou být podávány jednou za 12 nebo 24 hodin, ačkoliv existovaly obavy, že by mohlo dojít ke zhoršení léčby abstinenčních příznaků, které by se mohly vyskytnout.

WO 99/22737 (Drell et al.) popisuje způsob léčby nebo prevence různých stavů, které jsou častými vedlejšími účinky podávání opioidních analgetik, včetně opiáty indukované a opiáty neindukované zácpy, pomocí podávání kvarterních derivátů noroxymorfinu, zejména methylnaltrexonu. Noroxymorfinové deriváty mohou být potažené enterálním potahem pro zpomalení uvolňování léku. Systémové vychytávání není zcela eliminováno, ale kvarterní ammoniové soli, jako je methylnaltrexon, neprocházejí významně hematoencephalickou bariérou a proto je minimalizováno snížení analgetického účinku opiátů.

US A 4 774 230 (Tuttle et al.) popisuje specifické podání opiátových antagonistů do střeva, včetně naloxonu a naltrexonu, pro léčbu opiáty indukované a idiopatické zácpy a IBS. Lék je specificky dopraven do střeva ve formě inaktivního derivátu kyseliny glukuronové, který je enzymaticky štěpen glukoronidasou v distálním střevu, zejména v tlustém střevu. Derivát kyseliny glukuronové může být ve formě kapslí nebo tablet pro orální podání a může být potažen enterálním potahem, jako jsou polyakryláty nebo celulóza-acetát-ftaláty.

US-A 4 987 136 (Kreek et al.) popisuje léčbu různých stavů spojených s gastrointestinální dysmotilitou, včetně zácpy a IBS, pomocí podání opiátových antagonistů, jako je naloxon nebo naltrexon. Výhodně jsou opiátový antagonisté v orální formě s pomalým uvolňováním, která umožňuje pomalé uvolňování v gastrointestinálním traktu, které není řízeno pH. Prostředek s pomalým uvolňováním může být podán ve formě kapsle z tuhé želatiny.

Existuje potřeba terapie pro (opiáty indukovanou) zácpu a IBS. Požadovaná terapie by měla zmírnit opiáty indukovanou zácpu bez vyrušení analgetického účinku, pro který jsou opiáty podávány.

Podstata vynálezu

Předkladatelé vynálezu zjistili, že opiátové antagonisté specificky uvolňované ve středním až distálním tenkém střevu, zejména v distálním ileu, a/nebo ve vzestupném tračniku, jsou účinné při léčbě IBS a opiáty indukované a idiopatické zácpy.

V souladu s tím předmětem vynálezu především léčivo, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje opiátového antagonistu v perorální formě s odloženým a pomalým uvolňováním, která obsahuje enterální potah pro zaměření počátečního uvolňování opiátového antagonisty do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračniku a kompozici zajišťující následné pomalé uvolňování antagonisty v případné zbývající části tenkého střeva a v tračniku.

Předmětem vynálezu je dále také použití opiátového antagonisty pro výrobu léčiva pro léčení stavu vybraného ze zácpy a syndromu dráždivého tračniku, kde léčivo obsahuje enterální potah pro zaměření počátečního uvolňování antagonisty do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračniku a kompozici zajišťující následné pomalé uvolňování antagonisty v případné zbývající části tenkého střeva a v tračniku.

Výhodně začíná uvolňování antagonisty v distálním ileu a/nebo vzestupném tračniku a pomalu pokračuje v průběhu tlustého střeva. Vynález je zejména použitelný při léčbě idiopatické zácpy a zejména opiáty indukované zácpy.

Výhodnými opiátovými antagonisty pro použití v předkládaném vynálezu jsou naloxon a naltrexon a jejich farmaceuticky přijatelné soli, deriváty a metabolity.

5 Mezi další opiátové antagonisty patří methyl-naloxon, nalmefen, cypridim, beta-funaltrexamin, naloxonazin, naltrindol, nor-binaltorfimin a jakékoliv jejich farmaceuticky přijatelné soli, deriváty a metabolity.

10 Farmaceuticky přijatelné deriváty jsou jakékoliv deriváty, které mají stejnou farmakologickou aktivitu, jako příslušní opiátový antagonisté.

Léčivo podle vynálezu uvolňuje uvedeného antagonistu ve středním až distálním tenkém střevu a/nebo vzestupném tračníku a toto uvolňování je pomalé v následujících částech střeva.

15 Výhodně začíná uvolňování antagonisty v distálním ileu a/nebo vzestupném tračníku a pomalu pokračuje v průběhu tlustého střeva.

20 Výhodným opiátovým antagonistou je naloxon. Tato substance je zejména vhodná pro podání orálním způsobem, protože je známo, že je účinně metabolizován v játrech, což minimalizuje absorpci do krve a tím nežádoucí systémové účinky, jako je negace systémového analgetického účinku, kvůli kterému jsou některé opiáty podávány.

25 Oddáleného uvolňování je výhodně dosaženo tím, že prostředek je ve formě kapsle s enterálním potahem, který se nerozpouští v žaludku, ale který uvolní opiátové antagonisty ve středním až distálním tenkém střevu a/nebo vzestupném tračníku a výhodně začne uvolňovat opiátové antagonisty v distálním ileu a/nebo vzestupném tračníku.

Pomalého uvolňování je výhodně dosaženo za použití prostředku, který uvolňuje opiátové antagonisty během periody 3 až 24 hodin, lépe 6 až 12 hodin.

30 Prostředek výhodně obsahuje opiátové antagonisty dispergované v matrici uzavřené v kapsli, která se rozpadá po dosažení středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupném tračníku a výhodně distálního ilea a/nebo vzestupném tračníku, a potom je umožněno pomalé uvolňování opiátových antagonistů z matrice.

35 Matricí může být termolabilní matrice, která se začíná změkčovat při průchodu kapsle gastrointestinálním traktem a potom pomalu uvolňuje opiátové antagonisty.

40 Pomalého uvolňování opiátových antagonistů může být dosaženo za použití polyglykolizovaného glyceridu. Polyglykolizovaný glycerid může být složen z mono-, di- a triglyceridů a mono- a di-esterů mastných kyselin a polyethylenglykolu (PEG) a může být obsažen v orální kapsli opatřené enterálním potahem. Polyglykolizované složky jsou výhodnou matricí pro pomalé uvolňování opiátových antagonistů. Enterální potah pomáhá průchodu kapsle žaludkem do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupném tračníku, kde se rozpouští a opiátový antagonisté se uvolňují do cílové oblasti během několika hodin. Polyglykolizovaný glycerid může mít různé teploty tání a hydrofilní-lipofilní rovnováhu (HLB), kde tyto charakteristiky závisí na typu a poměru použitého triglyceridu a esterů mastných kyselin a PEG. Příklady komerčně dostupných polyglykolizovaných přísad použitelných v prostředcích jsou substance dostupné od Gattefosse, France, pod obchodním názvem Gelucire.

50 Takové prostředky jsou zejména účinné při léčbě opiáty indukované zácpy bez narušení analgetických účinků opiátů, stejně jako při léčbě idiopatické zácpy.

55 V zejména výhodném orálním prostředku s pomalým a oddáleným uvolňováním je opiátový antagonist suspendován v polyglykolizovaném glyceridu, výhodně v Gelucire[™], lépe Gelucire[™] 50/13, což je Gelucire[™] s teplotou tání 50 °C a hodnotou HLB 13, nebo Gelucire[™] 42/12 a nejlé-

pe Gelucire™ 53/10 (pomocí kterého se získá přibližně 12 hodinové pomalé uvolňování), nebo v kombinované matici tvořené Gelucire™ 50/13 a Gelucire™ 42/12 v poměru 80:20 až 95:5 (čímž se dosáhne 6 až 12, výhodně 6 až 9 hodinového pomalého uvolňování), zejména v poměru 82,5:17,5. Suspenze se potom naplní do kapsle a kapsle se potáhne enterálním potahem.

Výhodou použití matrice, jak je popsáno výše, zejména uvedených kombinací Gelucire™, v prostředku pro pomalé uvolňování opiátových antagonistů, je to, že zde existuje jedinečná hydrofilní-lipofilní rovnováha, která umožňuje vznik emulze při průchodu matrice střevem. Předkládá se, že fyzikální charakteristiky matrice způsobují to, že matrice je lokalizována poblíž stěny gastrointestinálního traktu a tak je v blízkosti sliznice a receptorů. Kombinace těchto vlastností vede k lepší expozici receptorům a k prodloužené době průchodu.

Mezi vhodné enterální potahy pro použití v předkládaném vynálezu patří celulózaacetát-ftalát (CAP), polyvinylacetát-ftalát (PVAP) a hydroxypropylmethylelulóza-ftalát, ačkoliv výhodnými enterálními potahy jsou polymery na bázi kyseliny akrylové a methakrylové. Vhodným takovým materiálem je aniontový methakrylátový polymer prodáváný pod obchodním názvem EUDRAGIT™ Rohm Pharma GmbH, Darmstadt, Germany. EUDRAGIT™ S je kopolymer kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu, ve kterém je poměr volných karboxylových skupin k esterovým skupinám přibližně 1:2 a který má průměrnou molekulovou hmotnost 135 000. Potahy z materiálů na bázi kyselin, jako je EUDRAGIT™ L (mající složení jako EUDRAGIT™ S, ale mající poměr karboxyl/ester 1:1) nebo EUDRAGIT™ S, mohou být použity při potahování tablet nebo kapslí. Odborníkům v oboru bude jasné, že jako potahovací materiály mohou být použity směsi substancí, jako je EUDRAGIT™ S a EUDRAGIT™ L. Zejména výhodnými enterálními potahy použitelnými v předkládaném vynálezu jsou EUDRAGIT™ S a LS (například v poměru L:S = 1:2).

Nanesení potahu na prostředky podle předkládaného vynálezu může být provedeno za použití běžných způsobů, například za použití postřiku, fluidního lože, imerzní trubice a imerzní čepele.

Potah může obsahovat – a obvykle obsahuje – změkčovací činidlo a případně další pomocná činidla, jako jsou barviva, činidla zlepšující lesk, talek a/nebo magnesium-stearát, jak je dobře v oboru známo. Konkrétně, anionické karboxylové akrylové polymery obvykle obsahují 10 až 25% hmotnostních změkčovacího činidla, zejména diethylftalátu, ačkoliv přítomnost takového změkčovacího činidla není nutná, pokud se použije pro potahování vodné suspenze.

Obvykle bude kapsle, na kterou je nanesen potah, z měkké želatiny, lópe z tuhé želatiny, ačkoliv jiné typy kapslí, jako jsou kapsle na bázi celulózy, které se rozpouštějí v tenkém střevu, mohou být také použity.

Vhodná dávková jednotka naloxonu nebo jeho ekvivalentu pro léčbu zácpy pomocí opiátových antagonistů je v rozmezí od 0,5 do 30 mg.

Vynález bude nyní popsán na následujících příkladech.

Příklad 1

Orální prostředek s oddáleným, pomalým uvolňováním, se připraví následujícím způsobem. Naloxon hydrochlorid (10 mg) se suspenduje ve 400 až 450 mg matrice z Gelucire™ 50/13 a Gelucire™ 42/12 (polyglykolizovaný glycerid od Gattefosse, France) v poměru 82,5:17,5 a vzniklá suspenze se naplní do kapsle z tuhé želatiny č. 2.

Také se připraví prostředky s naloxonem suspendovaným v následujících polyglykolizovaných glyceridech: a) Gelucire™ 42/12, b) Gelucire™ 44/14, c) Gelucire™ 46/07, d) Gelucire™ 48/09, e) Gelucire™ 50/13, f) Gelucire™ 53/10, g) Gelucire™ 54/02, h) Gelucire™ 62/05, i) Gelucire™ 64/02,

- j) Gelucire™ 54/02 & Gelucire™ 46/07 50:50, k) Gelucire™ 62/05 & Gelucire™ 46/07 50:50, l) Gelucire™ 64/02 & Gelucire™ 46/07 50:50, m) Gelucire™ 54/02 & Gelucire™ 46/07 75:25, n) Gelucire™ 64/07 & Gelucire™ 46/07 75:25, o) Gelucire™ 54/02 & Gelucire™ 46/07 30:70, p) Gelucire™ 64/02 & Gelucire™ 46/07 30:70, q) Gelucire™ 53/10 & Gelucire™ 42/12 92,5:7,5, r) Gelucire™ 50/13 & Gelucire™ 42/12 95:5, s) Gelucire™ 42/12, Gelucire™ 54/02 & Gelucire™ 46/07 5:45:50, t) Gelucire™ 42/12, Gelucire™ 64/02 & Gelucire™ 46/07 7,5:42,5:50 a u) Gelucire™ 53/10 & Gelucire™ 42/12 90:10.

Kapsle se potom potáhnou enterálním potahem za použití 3% hmotn./hmotn. akrylové pryskyřice (Eudragit™ S) rozpuštěné ve směsi organických rozpouštědel (methanol 10% obj./obj. v acetonu 90% obj./obj.). Diethylftalát se použije jako změkčovací činidlo a dimethicon 20 jako kluzné činidlo. 75 cm³ této směsi se použije pro potažení 100 kapslí.

12 zdravých dobrovolníků, nekuřáků, bylo zahrnuto do studie pro hodnocení efektu naloxonu při užívání kodeinu.

Studie se skládala ze čtyř 10-denních období, vždy s intervalem nejméně dvou týdnů, které byly v randomizovaném pořadí a ve kterých byly kapsle podávány denně dvojitě zaslepeným způsobem. Kapsle byly v každém případě A (kodein fosfát 30 mg nebo placebo) a B (naloxon 10 mg nebo placebo) a studie byla provedena tak že byly podávány všechny čtyři kombinace léčby, tj. pouze placebo, kodein s placebem, placebo s naloxonem a kodein s naloxonem. Kapsle byly podávány dvakrát denně („bd“). Použitým přípravkem naloxonu byl naloxon v matrici Gelucire™ 50/13 a Gelucire™ 42/12 v poměru 82,5:17,5.

Protokol studie byl následující: v den 0 byla jedincům podána kapsle B a v dny 1 až 9 byly podány kapsle A a B. Ve dny 3 až 6 užívali jedinci markery střevní peristaltiky, které byly baleny v odlišně zbarvených kapslích, které každá obsahovala 20 rentgen–kontrastních pelet různého tvaru (Dunn Clinical Nutrition). Od dne 7 byly zaznamenávány pohyby střev u jedinců. Během testu se podávala jedincům normální dieta a ta byla zaznamenávána v dny 3 až 6.

Výsledky studie jsou uvedeny v tabulkách času pro průchod střevem. Tabulka 1 ukazuje čas průchodu střevem pro všech 12 pacientů pro kontrolní období a pro období léčby kodeinem, naloxonem a jejich kombinací. Tabulka 2 ukazuje čas průchodu střevem pouze pro ty pacienty, jejichž čas průchodu střevem se zvýšil při užívání kodeinu.

Tabulka 1: Čas průchodu střevem pro všechny pacienty (n=12)

	Minimum (h)	Maximum (h)	Medián SEM ^a (h)	Průměr	
Kontrolní období	38,00	74,00	52,35	53,08	3,03
Kodein 30 mg bd ^b	25,22	84,00	56,76	57,27	5,18
Naloxon 10 mg bd ^b	27,40	63,91	38,85	42,13	3,69
Kombinovaná terapie	26,20	74,00	36,60	40,74	3,96

^a SEM = Standardní chyba průměru; ^b bd – dvakrát za den

Tabulka 2: Čas průchodu střevem pro 8 pacientů, jejich čas byl zvýšen při užívání kodeinu (n=8)

	Minimum (h)	Maximum (h)	Medián SEM ^a (h)	Průměr	
Kontrolní období	38,00	64,00	48,95	50,44	3,02
Kodein 30 mg bd ^b	50,42	84,00	67,85	66,17	4,21
Naloxon 10 mg bd ^b	27,40	63,91	37,95	41,41	5,08
Kombinovaná terapie	27,40	74,00	39,22	42,40	5,44

5 ^a SEM = Standardní chyba průměru; ^b bd = dvakrát za den

Byla provedena statistická analýza výše uvedených výsledků a výsledky této analýzy jsou vyjádřeny jako hodnoty P v tabulce 3.

10 Výsledky vykazují dobré přiblížení normální distribuci. Pro názornost byly provedeny parametrické i neparametrické statistické testy.

Tabulka 3: Statistická významnost rozdílů mezi skupinami

15

	Student test		Wilcoxonův test	
	Všichni pacienti	Zhoršení při kodeinu	Všichni pacienti	Zhoršení při kodeinu
Kontrola vs. kodein	0,459	0,001	0,48	0,12
Kontrola vs. naloxon	0,005	0,034	0,006	0,036
Kontrola vs. kombinace	0,024	0,201	0,028	0,161
Kodein vs. naloxon	0,020	0,000	0,034	0,012
Kodein vs. kombinace	0,007	0,002	0,023	0,017

Pokus ukázal, že naloxon samostatně a naloxon s kodeinem oba snižují čas průchodu střevem. Toto zjištění ukazuje, že naloxonové prostředky akcelerují čas průchodu střevem prostřednictvím blokády opiatových receptorů a proto jsou účinné jak u opiáty indukované zácpy, tak u idiopatické zácpy.

20

Příklad 2

Další studie se provedla v podstatě za použití postupu podle příkladu 1, za použití Gelucire™ 53/10 & Gelucire™ 42/12 95:5 jako polyglykolizované glyceridové matrice. Kapsle se enterálně
 5 potáhly směsí akrylové pryskyřice (Eudragit™ LS), která způsobila to, že kapsle zůstala intaktní až do střední části tenkého střeva. Glycerid způsobil vyšší teplotu tání než Gelucire™ 50/13 & Gelucire™ 42/12 82,5:17,5 a uvolňoval naloxon během 12 hodin.

12 dobrovolníkům mužského pohlaví se během 10 až 14 denního testovacího období podávala
 10 fixní dávka naloxonu (5 mg bd, 10 mg bd, 20 mg bd nebo stejná dávka placebo). Čas průchodu střevem se měřil na konci prvního týdne. Během druhého týdne se dobrovolníkům podával také kodein v dávce 30 mg dvakrát za den a na konci druhého týdne se opět měřil čas průchodu střevem.

15 Výsledkem studie bylo, že naloxon ve všech třech dávkách akceleroval čas průchodu střevem tím, že blokuje účinky opiátů, a dávky 10 a 20 mg bd jsou spolehlivější v účinku.

Příklad 3

20 38-letá žena se syndromem dráždivého tračníku trpící tlakem v břiše, bolestí a zácpou po dobu přibližně 10 let byla léčena přípravkem naloxon–hydrochloridu stejného složení, jako v příkladu 1, a který se podával dvakrát denně po dobu 1 roku. Během léčby byla pacientka v podstatě bez příznaků.

25

Příklad 4

66-leté ženě s příznaky syndromu dráždivého tračníku se podávala, intermitentně, podobná dáv-
 30 ková forma naloxon–hydrochloridu jako v příkladu 3 a bylo prokázáno významné klinické zlepšení.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Léčivo, **vyznačující se tím**, že obsahuje opiátového antagonistu v perorální formě
 40 s odloženým a pomalým uvolňováním, která obsahuje enterální potah pro zaměření počátečního uvolňování opiátového antagonisty do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračníku a kompozici zajišťující následné pomalé uvolňování antagonisty v případné zbývající části tenkého střeva a v tračníku.

45 2. Léčivo podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kompozice zajišťuje pomalé uvolňování po dobu od 3 do 24 hodin.

3. Léčivo podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že opiátovým antagonistou je
 50 naloxon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Léčivo podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že opiátovým antagonistou je
 naltrexon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

55 5. Léčivo podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že perorální forma s odloženým a pomalým uvolňováním obsahuje enterálně potaženou tobolku pro zaměření počá-

tečního uvolňování antagonisty do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračníku a kompozici zajišťující následné pomalé uvolňování antagonisty po dobu od 3 do 24 hodin.

- 5 6. Léčivo podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že antagonist je dispergován v matrici uzavřené v tobolce, kde tobolka se rozpadne, když dospěje do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračníku a umožní následné pomalé uvolňování opiátového antagonisty z matrice.
- 10 7. Léčivo podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že matrice je termolabilní.
8. Léčivo podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že matrice obsahuje nasycený polyglykolizovaný glyceridový excipient obsahující mono-, di- a triglyceridy a ester mono- a dikarboxylové mastné kyseliny a polyethylenglykolu.
- 15 9. Léčivo podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že matrice obsahuje polyglykolizovaný excipient mající teplotu tání/hodnotu HLB 53/10.
- 20 10. Léčivo podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že matrice obsahuje směs polyglykolizovaných excipientů majících teplotu tání/hodnotu HLB 50/13 a 42/12.
11. Léčivo podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že směs 50/13 a 42/12 excipientů je přítomna v poměru 80:20 až 95:5.
- 25 12. Léčivo podle kteréhokoliv z nároků 5 až 11, **vyznačující se tím**, že kapsle je enterálně potažená želatinová kapsle.
13. Léčivo podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že enterální potah obsahuje kopolymer kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu mající poměr volných hydroxylových skupin k esterovým skupinám 1:1 až 1:2.
- 30 14. Léčivo podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že enterální potah obsahuje kopolymer kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu mající poměr volných hydroxylových skupin k esterovým skupinám 1:2.
- 35 15. Léčivo podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14, **vyznačující se tím**, že obsahuje opiátového antagonistu v množství 0,5 až 30 mg naloxonu nebo jeho ekvivalentu na jednotkovou dávku.
- 40 16. Použití opiátového antagonisty pro výrobu léčiva pro léčení stavu vybraného ze zácpy a syndromu dráždivého tračníku, kde léčivo obsahuje enterální potah pro zaměření počátečního uvolňování antagonisty do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračníku a kompozici zajišťující následné pomalé uvolňování antagonisty v případné zbývající části tenkého střeva a v tračníku.
- 45 17. Použití podle nároku 16, kde kompozice zajišťuje pomalé uvolňování po dobu od 3 do 24 hodin.
18. Použití podle nároku 16 nebo 17, kde léčivo obsahuje enterálně potaženou tobolku pro zaměření počátečního uvolňování antagonisty do středního až distálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračníku a kompozici zajišťující následné pomalé uvolňování antagonisty po dobu od 3 do 24 hodin.
- 50 19. Použití podle kteréhokoliv z nároků 16 až 18, kde v léčivu je antagonist dispergován v matrici, jež je uzavřena v tobolce, kde tobolka se rozpadne, když dospěje do středního až dis-
- 55

tálního tenkého střeva a/nebo vzestupného tračníku a umožní následné pomalé uvolňování opiátového antagonisty z matrice.

- 5 **20.** Použití podle kteréhokoliv z nároků 16 až 19, kde stavem je zácpa.
- 21.** Použití podle nároku 20, kde zácpa je indukována opiáty.
- 22.** Použití podle kteréhokoliv z nároků 16 až 19, kde stavem je syndrom dráždivého tračníku.
- 10 **23.** Použití podle kteréhokoliv z nároků 16 až 22, kde opiátovým antagonistou je naloxon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
- 24.** Použití podle kteréhokoliv z nároků 16 až 22, kde opiátovým antagonistou je naltrexon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
- 15 **25.** Použití podle kteréhokoliv z nároků 16 až 24, kde zahájení uvolňování opiátového antagonisty je zaměřeno do vzestupného tračníku.
- 26.** Použití podle kteréhokoliv z nároků 16 až 24, kde zahájení uvolňování opiátového antagonisty je zaměřeno do distálního ilea.
- 20

25

Konec dokumentu
