SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: **1354-95**

(22) Dátum podania: **26.04.1994**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9301489-2**

(32) Dátum priority: **30.04.1993**

(33) Krajina priority: **SE**

(40) Dátum zverejnenia: **05.03.1997**

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **14.02.2000**

(86) Číslo PCT: **PCT/SE94/00368, 26.04.1994**

(11) Číslo dokumentu:

280 465

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl [6]:

A 61K 47/36
A 61K 9/30
A 61K 31/44

(73) Majiteľ patentu: ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Pôvodca vynálezu: Olovson Stig-Göran Arthur, Ljungskille, SE;
Pilbrant Åke Gunnar, Kungsbacka, SE;

(74) Zástupca: Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Veterinárny orálny farmaceutický prostriedok obsahujúci inhibítor protónovej pumpy a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Orálny farmaceutický prostriedok na jednoduché podávanie na jazyk koňa alebo iného zvieraťa obsahuje a) suchý komponent obsahujúci (i) enterosolvatačnú časticu obsahujúcu ako aktívnu zložku terapeuticky účinné množstvo inhibítora protónovej pumpy, (ii) činidlo vytvárajúce gél a (iii) tlmiace činidlo, b) zvlhčovací komponent obsahujúci vodu alebo vodný roztok činidla vytvárajúceho gél, pričom suchý a zvlhčovací komponent sú v pomere vytvárajúcom gél s kohezívnou konzistenciou pasty. Prostriedok sa používa na výrobu liečiva na ošetrovanie chorôb zvierat súvisiacich so žalúdočnými kyselinami.

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka farmaceutického prostriedku na orálne podávanie, ktorý obsahuje inhibítor protónovej pumpy (PPI) a jeho použitia na ošetrovanie chorôb zvierat súvisiacich so žalúdočnými kyselinami.

Doterajší stav techniky

Inhibítory protónovej pumpy sú silné inhibítory sekrécie žalúdočných kyselín a používajú sa na ošetrovanie chorôb súvisiacich so žalúdočnými kyselinami u ľudí, ako napríklad žalúdočných a duodenálnych vredov. Tieto látky sú citlivé na degradáciu a/alebo transformáciu v kyslo reagujúcom a neutrálnom prostredí. Farmaceutické prostriedky na orálne podanie ľuďom sú výhodne enterálne potiahnuté. Tieto prostriedky sú citlivé na vlhkosť a musia byť skladované v dobre uzatvorených, nepriedušných zásobníkoch v priebehu dlhodobého skladovania.

Choroba spôsobená peptickým vredom je bežná tiež pri niektorých zvieratách, najmä pri koňoch a ťavách. Iné zvieratá, ktoré sú zaujímavé z hľadiska ošetrovania chorôb spôsobených peptickým vredom, sú napríklad delfíny, levy hrivnaté, lamy, psi, mačky a prasce. Gastroendoskopickým hodnotením koní boli zistené vredy v šupinatej sliznici, neglandurárnom funduse, glandurálnom žalúdku a dvanástorníku. Etológia gastroduodenálnych vredov pri konských druhoch je prevažne neznáma, ale zdá sa, že stres v niektorých prípadoch hrá dôležitú úlohu.

Protivredovo pôsobiace zlúčeniny, ako sú napríklad antagonisty histamín-2-receptora, sa podľa opísaných údajov podávajú niekoľkokrát denne koňom orálnou alebo nasogastrickou sondou.

Tento spôsob môže spôsobovať traumu a vyžaduje ľahké podávanie upokojujúcich liekov koňovi. Na podávanie sa vyžadujú trénované osoby.

Omeprazol a iné inhibítory protónovej pumpy sú účinnými inhibítormi sekrécie žalúdočných kyselín u zvierat. Tieto látky blokujú produkciu žalúdočných kyselín tým, že inhibujú H^+K^+-ATPázu, enzým zodpovedný za produkciu vodíkových iónov v parietálnych bunkách. Inhibítory protónovej pumpy sú príčinou hlbokého potlačenia kyseliny a sú iné ako ostatné zlúčeniny s protinádorovým účinkom, ako napríklad H_2-blokátory. Omeprazol sa môže podávať raz za deň. Podľa tohto vynálezu enterosolvatačné guľôčky obsahujúce omeprazol v gélovom prostriedku sa môžu ľahko aplikovať do dorzálnej časti jazyka koňa behom poľných podmienok a sú koňmi dobre prijímané.

Takýto vlhký gél obsahujúci enterosolvatačné guľôčky z inhibítorov protónovej pumpy nie je stabilný dlhotrvajúcim skladovaním pri teplote miestnosti a musí sa pripravovať ex tempore. Až doteraz sa takýto prostriedok na trhu nevyskytoval.

Omeprazol alebo 5-metoxy-2-[/(4-metoxy-3,5-dimetyl--2-pypyridil)metyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol, je opísaný v európskom patentovom spise č. 5129 ako silný inhibítor sekrécie žalúdočných kyselín.

Lansoprazol alebo 2-[/3-metyl-4-(2,2,2-trifluóretoxy)--2-pyridyl)metyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol, je opísaný v európskom patentovom spise č. 174726 ako silný inhibítor sekrécie žalúdočných kyselín.

Pantoprazol je opísaný v európskom patentovom spise č. 166287 ako silný inhibítor sekrécie žalúdočných kyselín.

Leminoprazol je opísaný v britskom patente č. 2163747.

Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je orálny farmaceutický prostriedok na jednoduché podávanie na jazyk koňa alebo iného zvieraťa, ktorý obsahuje

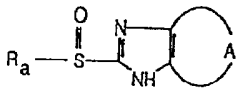
a) suchý komponent obsahujúci (i) enterosolvatačnú časticu obsahujúcu ako aktívnu zložku terapeuticky účinné množstvo inhibítora protónovej pumpy, (ii) činidlo vytvárajúce gél a (iii) tlmiace činidlo, a

b) zvlhčovací komponent obsahujúci vodu alebo vodný roztok činidla vytvárajúceho gél,

pričom suchý a zvlhčovací komponent sú v pomere vytvárajúcom gél s kohezívnou konzistenciou pasty.

Inhibítor protónovej pumpy je vo forme suchých častíc, ako guľôčok alebo tabliet. Guľôčky alebo tablety môžu byť pripravované lisovaním, kryštalizáciou, aplikáciou roztoku alebo suspenzie inhibítora protónovej pumpy na inertné jadrá, vytláčaním a sferonizáciou alebo podobnými postupmi. Enterosolvatačné guľôčky alebo tablety sa miešajú so suchým činidlom vytvárajúcim gél alebo suchými činidlami vytvárajúcimi gél, ako napríklad xantanovou gumou, guarovou gumou, gumou z luskov rohovníka, tragantom, modifikovanými derivátmi celulózy alebo podobnými zlúčeninami vytvárajúcimi gél. Ak sa ku zmesi pridá voda, vytvorí sa gél podobný paste. Gél sa aplikuje vhodným aplikátorom, napríklad dorzálne na jazyk zvieraťa, napríklad koňa.

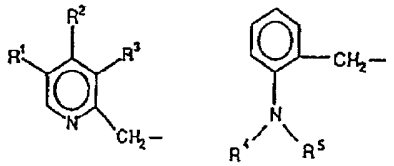
Inhibítory protónovej pumpy v prostriedkoch podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



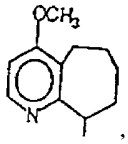
(I),

v ktorom

R_a znamená skupinu vzorca



alebo



,

R^1 a R^3 sú nezávisle od seba zvolené z atómu vodíka, nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkoxyskupiny a atómu hologénu,

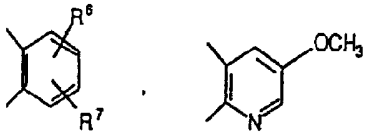
R^2 je zvolený z atómu vodíka, nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkoxyskupiny, (nižšej alkoxy)-(nižšej alkoxyskupiny), nižšej fluóralkoxyskupiny a skupiny vzorca



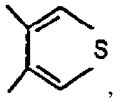
,

R^4 a R^5 sú nezávisle od seba zvolené z nižšej alkylovej skupiny,

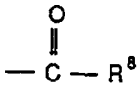
A znamená skupinu vzorca



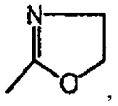
alebo



R^6 a R^7 sú nezávisle od seba zvolené z atómu vodíka, nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkoxyskupiny, nižšej fluóralkylovej skupiny, atómu halogénu a skupiny vzorca



alebo



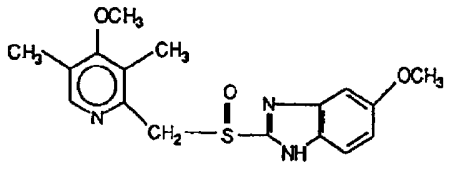
kde R^8 predstavuje nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu alkoxyskupinu.

Nižšou alkylovou skupinou sa podľa tohto vynálezu rozumie alkylová skupina, ktorá obsahuje od 1 do 5 atómov uhlíka.

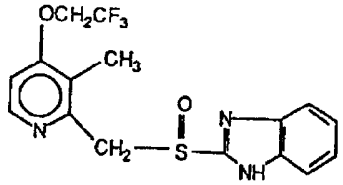
Nižšou alkoxyskupinou sa podľa tohto vynálezu rozumie alkoxyskupina, ktorá obsahuje od 1 do 5 atómov uhlíka.

Príklady inhibítorov protónovej pumpy, ktoré zodpovedajú zlúčenine všeobecného vzorca (I), sú tieto zlúčeniny:

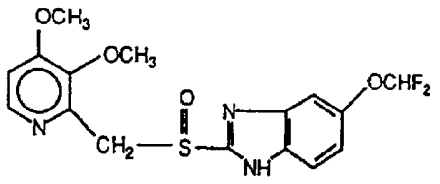
Omeprazol



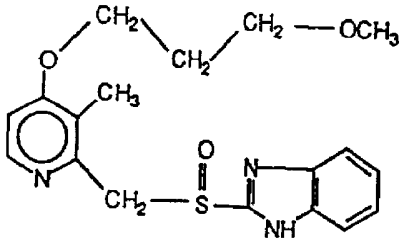
Lanzoprazol



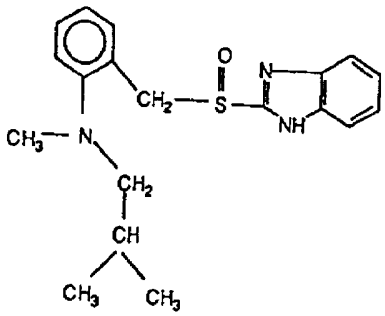
Pantoprazol



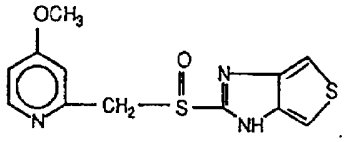
E - 3810



Leminoprazol



S - 4216



Inhibítory protónovej pumpy, používané v prostriedkoch podľa tohto vynálezu, sa môžu používať v neutrálnej forme alebo vo forme bázickej soli, ako Mg^{2+}, Ca^{2+}, Na^+ alebo K^+ soli, výhodne Mg^{2+} alebo Na^+ soli. Ďalej kde je to použiteľné, zhrnuté zlúčeniny sa môžu používať v racemickej forme alebo vo forme v podstate čistého enantioméru.

Pri jednom uskutočnení tohto vynálezu sa enterosolvatačné častice miešajú s vhodnými látkami, ako napríklad vhodnými anorganickými alebo organickými, vo vode rozpustnými soľami draslíka, vápnika, horčíka alebo hliníka. Ak sa vodný roztok vhodnej polymérnej zlúčeniny alebo polymérnych zlúčenín, ako napríklad k-karragenanu (kappa-karragenanu), pektínu, aniónových polymérov známych tým, že poskytujú gély s kladne nabitými kovovými iónmi, alebo podobných zlúčenín, pridá k zmesi, vytvorí sa gél podobný paste interakciou iónov s polymérmi.

Pri inom uskutočnení tohto vynálezu sa enterosolvatačné častice zmiešajú s vhodnými zložkami. Ak sa pridá nízko viskózny roztok polyméru citlivého na teplotu, ako napríklad etylhydroxyetylcelulózy (EHEC) alebo polyetylén-polypropylénglykolu alebo podobných zlúčenín, a systém sa zahrieva na teplotu 33 až 35 °C alebo vyššiu, vytvorí sa gél podobný paste.

Pri ešte inom uskutočnení tohto vynálezu sa enterosolvatačné častice zmiešajú s vhodnými látkami pri vzniku prostriedkov vytvárajúcich gél, ako suchého gélujúceho činidla. Ako prostriedky vytvárajúce gél sa môžu používať napríklad akácie, agar, kyselina algínová, nátriumkarboxymetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza alebo iné podobné deriváty celulózy, fukoidan, xantanová guma, furcelaran, laminaran alebo podobné gélujúce činidlá.

Vo výhodnom uskutočnení tohto vynálezu je inhibítorom protónovej pumpy omeprazol.

Množstvo rozdielnych komponentov v prostriedku sa môže meniť a bude závisieť od rôznych okolností, ako napríklad od individuálnych požiadaviek ošetrovaného zvieraťa.

Množstvo prostriedku vytvárajúceho gél sa môže meniť, ale je v rozsahu od 0,02 do 20 % hmotnostných, vo vzťahu na množstvo vlhkého gélu, výhodne je v rozsahu od 0,2 do 20 % hmotnostných a najmä od 0,5 do 5 % hmotnostných.

Množstvo účinnej zlúčeniny, to znamená enterosolvatačných častíc, závisí od jednotlivých dávok pre zvieratá. Napríklad množstvo enterosolvatačných častíc je zvyčajne v rozsahu od 0,1 do 20 g, výhodne od 0,2 do 10 g, na dávku pre koňa. Celkový objem konečného gélu podávaného koňom je v rozsahu od 5 do 50 ml.

Iné vhodné substancie, ktoré sa môžu zapraviť do prostriedku, sú príchute známe vo farmaceutickej oblasti.

Vhodné substancie môžu byť pridávané k enterosolvatačnému inhibítoru protónovej pumpy tak, že sa miešajú rozdielne substancie s enterosolvatačnými časticami na zmes alebo usporiadanú (ordered) zmes. Usporiadaná zmes sa môže vyrobiť napríklad adhéziou častíc alebo s použitím poťahovacích procesov.

Zmesi enterosolvatačných častíc inhibítora protónovej pumpy a vhodných zložiek sa sušia pred alebo po zmiešaní na úroveň vlhkosti, pri ktorej má inhibítor protónovej pumpy dobrú dlhodobú stabilitu.

Zmes enterosolvatačných častíc alebo tabliet inhibítora protónovej pumpy a ich zložiek môže tiež zahŕňať vhodné látky pufrujúce pH, ktoré budú zlepšovať funkčnú stabilitu prostriedku počas jeho dopravy pažerákom a žalúdkom pred tým, ako dosiahne tenké črevo, kde sa inhibítor protónovej pumpy rozpustí a absorbuje. Vhodnými pufrovacími látkami sú kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina jantárová, kyselina jablčná, kyselina mliečna, kyselina benzoová, kyselina sorbová, kyselina askorbová a iné látky. Tieto látky budú znižovať hodnotu pH vytváraného gélu na hodnotu pod 5,5, takže ochránia enterálny povlak guľôčok alebo tabliet.

Ďalej zmes enterosolvatačných častíc inhibítora protónovej pumpy a vhodných zložiek môže tiež obsahovať inertné častice, ako inertné guľôčky, aby sa uľahčilo miešanie rozdielnych zložiek s enterosolvatačnými časticami. Takýmito inertnými guľôčkami sú napríklad guľôčky potiahnutého cukrom, alebo iný druh guľôčok, ktorý nemá zhubný vplyv na zviera.

Enterosolvatačné guľôčky alebo tablety sa môžu pripravovať zvyčajnými spôsobmi. Enterosolvatačné pelety omeprazolu sa môžu napríklad pripraviť ako je opísané v US patente č. 4786505 (zodpovedá európskemu patentovému spisu č. 247983), ktorý je začlenený ako celok do odkazu na doterajší stav techniky. Takéto enterosolvatačné tablety alebo guľôčky omeprazolu sú výhodne potiahnuté aspoň dvoma povlakmi, z ktorých jeden je izolovaný povlak/podpovlak a druhý je enterálnym povlakom.

Príprava vhodného farmaceutického prostriedku podľa tohto vynálezu sa uskutočňuje tým, že sa do gélu podobného paste vpraví inhibítor protónovej pumpy vo forme guľôčok alebo tabliet, ktoré sú potiahnuté jedným alebo väčším počtom povlakov, z ktorých jeden je enterálnym povlakom.

Príprava prostriedku vo forme gélu podobného paste sa uskutočňuje najmä tým, že sa buď

I) zmiešajú potiahnuté častice inhibítora protónovej pumpy so suchým činidlom vytvárajúcim gél a prípadne systémom pufrujúcim pH, ktorý chráni potiahnuté častice a potom sa pridá voda ex tempore, práve pred podaním zvieraťu,

II) zmiešajú sa potiahnuté častice so soľou obsahujúcou draselné alebo vápenaté ióny a prípadne systém pufrujúci pH a potom ex tempore, práve pred podaním zvieraťu, s nízko viskóznym vodným roztokom činidla vytvárajúceho gél, ako polymérnou zlúčeninou alebo polymérnymi zlúčeninami, alebo sa

III) zmiešajú potiahnuté častice ex tempore, práve pred podaním zvieraťu, s nízko viskóznym vodným roztokom gélujúceho činidla vo forme polyméru citlivého na teplotu a prípadne so systémom pufrujúcim pH a potom sa zmes opatrne zahreje.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Enterosolvatačné pelety omeprazolu v uvedených príkladoch sa pripravujú podľa príkladu 2 z US patentu č. 4786505 (zodpovedá európskemu patentovému spisu č. 247983), ktorý je začlenený ako celok do odkazu na doterajší stav techniky.

Príklad 1

Enterosolvatačné pelety omeprazolu (zodpovedá približne 600 mg omeprazolu)	7,0 g
Xantánová guma	0,3 g

Obidve látky sa zmiešajú v injekčnej striekačke. Po pridaní 10 ml vody vznikne viskózny gél.

Príklad 2

Enterosolvatačné pelety omeprazolu	7,0 g
Xantánová guma	0,3 g
Kyselina citrónová	60,0 mg

Látky sa zmiešajú v injekčnej striekačke. Po pridaní 10 ml vody vznikne viskózny gél.

Príklad 3

Enterosolvatačné pelety omeprazolu	7,0 g
Chlorid draselný	30,0 mg

Látky sa zmiešajú v injekčnej striekačke. Keď sa pridá 10 ml 1 % roztoku k-karagenanu, vznikne viskózny gél.

Príklad 4

Enterosolvatačné pelety omeprazolu	7,0 g

Látka sa nadávkuje do injekčnej striekačky. Keď sa pridá 10 ml roztoku obsahujúceho 1,25 % etylhydroxyetylcelulózy (EHEC) a 0,1 % laurylsulfátu sodného a všetko sa zahreje na teplotu 35 °C, vznikne viskózny gél.

Príklad 5

Enterosolvatačné pelety lanzoprazolu (pripravené podľa príkladu 1 a 2 európskeho patentového spisu č. 277741, zodpovedá približne 900 mg zlúčeniny)	10,0 g
Xantalová guma	0,3 g
Kyselina citrónová	80,0 mg

Ak sa pridá 15 ml vody, vznikne viskózny gél.

Príklad 6

Enterosolvatačné pelety pantoprazolu (pripravené podľa príkladu 2 európskeho patentového spisu č. 519365, zodpovedá približne 1200 mg zlúčeniny)	7,0 g
Xantalová guma	0,3 g
Kyselina citrónová	50,0 mg

Ak sa pridá 10 ml vody, vznikne viskózny gél.

Najlepšie uskutočnenie tohto vynálezu známe v súčasnosti spočíva pri použití prostriedku opísaného v príklade 2.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Veterinárny orálny farmaceutický prostriedok obsahujúci inhibítor protónovej pumpy na jednoduché podávanie na jazyk koňa alebo iného zvieraťa, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje
a) suchý komponent obsahujúci (i) enterosolvatačnú časticu obsahujúcu ako aktívnu zložku terapeuticky účinné množstvo inhibítora protónovej pumpy, (ii) činidlo vytvárajúce gél a (iii) tlmiace činidlo, a
b) zvlhčovací komponent obsahujúci vodu alebo vodný roztok činidla vytvárajúceho gél,
pričom suchý a zvlhčovací komponent sú v pomere vytvárajúcom gél s kohezívnou konzistenciou pasty.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že častica je vo forme guľôčky alebo tablety, alebo v oboch formách.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že činidlom vytvárajúcim gél (ii) je soľ obsahujúca vápnik alebo draslík, takže vodný roztok gélu vytvára gél s konzistenciou pasty.

4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, **vyznačujúci sa tým**, že guľôčky alebo tablety majú podpovrchovú vrstvu umiestnenú pod enterosolvatačnou vrstvou.

5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že inhibítorová zlúčenina je racemát alebo enantiomér.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že komponent a) je vo forme usporiadanej zmesi.

7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že tlmiace činidlo obsahuje zlúčeninu spôsobujúcu, že hodnota pH vlhkého gélu sa znižuje pod kritické pH, pri ktorom sa rozpúšťa enterosolvatačný obal.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že tlmiace činidlo obsahuje zlúčeninu spôsobujúcu, že hodnota pH vlhkého gélu je nižšia ako 5,5, čo stabilizuje enterosolvatačný obal častice v géli.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že suchý komponent a) ešte obsahuje (iv) ochucovacie činidlo.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že inhibítorom protónovej pumpy je omeprazol.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že inhibítorom protónovej pumpy je lanzoprazol.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že inhibítorom protónovej pumpy je pantoprazol.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že inhibítorom protónovej pumpy je leminoprazol.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že suchý komponent a) ešte obsahuje (v) vo vode rozpustnú organickú alebo anorganickú soľ draslíka, vápnika, horčíka alebo hliníka.

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že je úplne alebo sčasti nadávkovaný do aplikátora, ktorý je vo forme injekčnej striekačky.

16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že činidlo vytvárajúce gél je teplotne senzitívne, takže vytvára gél s konzistenciou pasty, ak sa podrobí jemnému zahriatiu na 35 °C.

17. Použitie farmaceutického prostriedku podľa ktorého-koľvek z nárokov 1 až 16 vo fyziologicky účinnom množstve na výrobu liečiva na liečbu chorôb súvisiacich so žalúdočnými kyselinami.

Koniec dokumentu