

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 930656 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **930656**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 31/78
A61K 31/765
A61K 47/30
A61K 9/08**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.02.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.02.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.08.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.02.1992 IL 101056

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Resdevco Research & Development Co. Ltd., P.O. Box 3338 Jerusalem, Israel, ISRAEL, (IL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Dikstein, Shabtay, Israel, ISRAEL, (IL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Nasaalihoitoon tarkoitettu koostumus

Komposition för nasal behandling

Koostumus nasaalista hoitoa varten

5 Tämän keksinnön tarkoituksena on eliminoida "kuivan nenän" symptomien ongelma valmisteella, joka sisältää kostutusaineena polyolia, kuten glyserolia tai polyalkyleeniglykolia viskoosissa polymeeriperustassa, jolla on edullisesti ei-newtonilainen reologinen profiili. Valmis-
10 te voi toimia myös apuaineena lääkeaineen antamista varten.

"Kuivan nenän syndrooma", jonka yhtenä ilmenemismuotona on kuiva nenä (rhinitis sicca) ja toisena on hajunenä (atrophic rhinitis), on suurehko ongelma ja sitä esiintyy
15 mahdollisesti myös määrättyjen nenälääkeaineiden sivuvaikutuksena. Nenän epänormaalin tilan tähänhetkisenä hoitona on käyttää lääkenesteitä tai -voiteita, joita annetaan nenänieluun. Eräänä vesipitoisten viskoosien valmisteiden käytön seurauksena on se, että veden haihtumisen jälkeen
20 muodostuu epämiellyttävä kuori viskositeetin antavasta aineesta. Lisäksi erään vakavan sivuvaikutuksen tai ongelman muodostaa "kuivan nenän" tunne, jota varten ei ole tällä hetkellä olemassa mitään merkittävää tyydyttävää hoitoa.

25 Tämä keksintö eliminoi suuressa määrin yllä esitetyt ongelmat ja saa aikaan koostumuksen, joka käsittää
- vaikuttavan, olennaisesti isotonisen konsentraation kostutusainetta ja
30 - fysiologisesti hyväksyttävää, suuren molekyylipainon omaavaa polymeeriä, jonka molekyylipaino on vähintään n. 500.000 ja konsentraatio vähintään 0,2 paino-%.

35 Koostumusta voidaan käyttää sellaisenaan intranasaalisesti kostuttavana koostumuksena tai apuaineena lääkeaineen jakelemiseksi nenän vaivojen ja sairauksien hoitamiseksi ja lieventämiseksi.

Polymeerinä käytetään edullisesti geelin muodostavaa ainetta, jolla on ei-newtonilainen viskositeettiprofiili, kuten alla on määritelty, edullisesti neutraloitua tai osittain neutraloitua anionista polymeeriä tai polymeerejä, kuten karbomeerejä tai hyaluronihappoa. Ensiksi mainitut ovat polyakrylaattityyppisiä polymeerejä ja ne ovat kaupallisesti saatavia tavaramerkillä Carbopol®, kuten Carbopol 940 ja Carbopol 934. Keksinnön mukaisesti polymeerien molekyylipaino on vähintään 500.000, edullisesti kuitenkin 1.000.000 - 5.000.000 konsentraation ollessa 0,2 - 2,0 prosenttia, edullisesti 0,3 - 1,0 prosenttia laskettuna koko koostumuksen suhteen, joka on tavanomaisesti vesipitoinen. Erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti niiden molekyylipaino on 2.000.000 - 4.000.000 ja konsentraatio on 0,4 - 0,8 prosenttia laskettuna koko koostumuksen suhteen. Polymeerinä voidaan käyttää myös hyaluronihappoa tai karbomeerien ja hyaluronihapon yhdistelmää. Yksinään käytettynä hyaluronihappoa käytetään esim. n. 1,0 %:n konsentraatiossa laskettuna koko koostumuksen suhteen silloin, kun molekyylipaino on n. 2.000.000.

Yllättävästi on todettu, että tarvitaan suuri viskositeetti tyydyttävän vaikutuksen aikaansaamiseksi, kuten Carbopol 940:n viskositeetti 0,3 %:sena pH-arvossa 7,0 vedessä. Käytännön kannalta ei-newtonilainen geeli on sellainen, jonka alkuviskositeetti leikkausten 1 sek^{-1} - 100 sek^{-1} välillä muuttuu vähintään 2-kertaisesti ja edullisesti vähintään 5-kertaisesti (ks. liite 1/esimerkki 1).

Kostutusaineena käytetään edullisesti glyserolia tai polyalkyleeniglykolia, jonka molekyylipaino on 300 - 1000, kuten polyetyleeniglykolia 300 - 1000 tai polypropyleeniglykolia 300 - 1000. Kostutusainetta käytetään määränä, joka vastaa olennaisesti sen isotonista määrää ± 20 prosenttia. Isotoninen konsentraatio vaihtelee käytetyn kos-

tutususaineen mukaisesti, jolloin alan ammattihenkilö tuntee hyvin erityiset arvot, jotka ovat esim. glyserolille n. 2,6 - 2,7 % ja polyetyleeniglykolille n. 12 %. Koostumus voi lisäksi sisältää epäorgaanisia suoloja, edullisesti kuitenkin korkeintaan 1,5 mM.

- Keksinnön mukaisesti keksinnön koostumusta voidaan käyttää myös apuaineena tai kantoaineena nenälääkkeiden antamiseksi, joina on esim. yksi tai useampi seuraavista:
- 10 turvotusta vähentävä aine, anti-inflammatorinen aine, antihistamiini, antiallerginen aine, antibiootti tai jokin muu paikalliseen tai systeemiseen vaikutukseen tarkoitettu farmaseuttinen aine.
- 15 Seuraavat esimerkit havainnollistavat tätä keksintöä rajoittamatta sitä millään tavoin. Kaikissa esimerkeissä prosentti tarkoittaa painoprosenttia.

Esimerkki 1

- 20 - Carbomer 940 neutraloituna NaOH:lla 0,4 %
 - glyserolia 2,6 %
 - vettä ad 100,0 %

Esimerkki 2

- 25 - Carbomer 934 neutraloituna NaOH:lla 0,6 %
 - glyserolia 2,7 %
 - vettä ad 100,0 %

Esimerkki 3

- 30 - Carbomer 940 neutraloituna NaOH:lla 0,5 %
 - polyetyleeniglykolia 400 12,0 %
 - vettä ad 100,0 %

Esimerkki 4

- 35 Kuten esimerkki 1, mutta lisäämällä 0,04 % nafatsoliiniä tai muuta sopivaa turvotusta vähentävää ainetta.

Esimerkki 5

Kuten esimerkki 1, mutta lisäämällä 0,2 % fenylefriiniä tai muuta sopivaa turvotusta vähentävää ainetta.

5 Esimerkki 6

Kuten esimerkki 2, mutta lisäämällä 0,05 % deksametasoni-natriumfosfaattia tai muuta sopivaa anti-inflammatorista ainetta.

10 Esimerkki 7

Kuten esimerkki 1, mutta lisäämällä 0,1 % difenhydramiinia tai muuta sopivaa antihistamiinia.

Esimerkki 8

15 Kuten esimerkki 2, mutta lisäämällä 0,1 % neomysiiniä.

Esimerkki 9

Kuten esimerkki 2, mutta lisäämällä 0,3 % dihydroergotamiinia.

20

Yllä oleviin esimerkkeihin voidaan lisätä sopivia säilöntäaineita tai muita lisäaineita. Ne voidaan pakata yksiköannoksiksi tai sumutteiksi. Kaikissa esimerkeissä karbomeeri on korvattavissa kokonaan tai osittain hyaluronihapolla. Kaikissa esimerkeissä anioninen polymeeri voidaan neutraloida jollakin fysiologisesti hyväksyttävällä epäorgaanisella tai orgaanisella emäksellä. Viskoelastiseen kostuttavaan perustaan voidaan lisätä mitä tahansa ei-ionista lääkeainetta tai kationista lääkeainetta polyanionisuolan muodossa. Anionisia lääkeaineita voidaan lisätä ainoastaan alhaisessa konsentraatiossa (tavallisesti korkeintaan 0,05 %) tai veteen liukenemattomana faasina, esim. suspensiona, päällystettynä hiukkasena tai emulsiona. Lopulliseen valmisteseen voidaan tietenkin

25 lisätä useampaa kuin yhtä lääkeainetyyppiä. Valmisteseen sisällytetty lääkeaine on tarkoitettu joko paikallista tai systeemistä hoitoa varten.

30

35

KLIINISIÄ TUTKIMUKSIA

Alustava tutkimus 10 potilaalla käyttämällä esimerkin 1 valmistetta, jossa oli kuitenkin ainoastaan 0,1 % karbo-

5 meeriä 940, tuotti seuraavan tuloksen: kaikki potilaat valittivat polttavasta tunteesta, 5 valitti epämiellyttävästä nielemisestä, 5 potilasta valitti hajuaistin huononemisesta. Kostuttava vaikutus kesti korkeintaan 1 tunnin.

10

Kliiniset tutkimukset 10 potilaalla käyttämällä esimerkin 1 valmistetta osoittivat, että se eliminoi "kuivan nenän" tuntemuksen symptomit n. 2 tunnin ajaksi. Isotonisen suolaliuoksen edullinen vaikutus samoissa patologisissa olo-

15 suhteissa kestää ainoastaan n. 15 minuuttia. Kukaan potilaista ei valittanut polttavasta tunteesta, epämiellyttävästä nielemisestä tai hajuaistin huononemisesta.

Eräässä toisessa tutkimussarjassa verrattiin esimerkkiä 2 kaupallisesti saatavaan ksylometatsoliinivalmisteeseen 5

20 potilaalla, joilla on kuivan nenän syndrooma, 1 viikon ajan, 3 kertaa päivässä. He käyttivät esimerkin 2 koostumusta 1 viikon ajan, sitten kaupallisesti saatavaa ksylometatsoliinia 1 viikon ajan. Kaikki potilaat pitivät esimerkin 2 koostumusta parempana; 3 potilasta esitti, että

25 esimerkin 2 koostumuksella oli pidempi ja korostuneempi vaikutus.

Patenttivaatimukset

1. Koostumus intranasaalista käyttöä varten, joka käsittää
 - 5 - vaikuttavan, olennaisesti isotonisen konsentraation kostutusainetta ja
 - fysiologisesti hyväksyttävää, suuren molekyyllipainon omaavaa polymeeriä, jonka molekyyllipaino on vähintään n. 500.000 ja konsentraatio vähintään 0,2 paino-%.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, jossa polymeerinä on neutraloitu tai osittain neutraloitu anioninen polymeeri tai polymeerejä.
- 15 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen koostumus, jolla on ei-newtonilainen viskositeettiprofiili.
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen koostumus, jossa polymeerin molekyyllipaino on 1.000.000 - n.
- 20 5.000.000.
5. Jonkin patenttivaatimuksista 2 - 4 mukainen koostumus, jossa polymeerin konsentraatio on 0,2 - 2,0 prosenttia, edullisesti 0,3 - 1,0 prosenttia.
- 25 6. Jonkin patenttivaatimuksista 2 - 4 mukainen koostumus, jossa polymeerin molekyyllipaino on 2.000.000 - 4.000.000 ja konsentraatio 0,4 - 0,8 %.
- 30 7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen koostumus, jossa polymeerinä on karbomeeri (polyakrylaatti), hyaluronihappo tai näiden yhdistelmä.
- 35 8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen koostumus, jossa kostutusaine on glyserolin tai molekyyllipainoltaan 300 - 1.000 olevan polyalkyleeniglykolin olennaisesti isotonisen liuoksen muodossa.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukainen koostumus, joka sisältää alle 1,5 mM epäorgaanisia suoloja.

5 10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen koostumus, jossa polyalkyleeniglykolina on polyetyleeniglykoli tai polypropyleeniglykoli.

10 11. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen koostumus sen käyttämiseksi farmaseuttisessa valmisteessa yhdessä farmaseuttisesti aktiivisen aineen kanssa nenän vaivojen ja sairauksien hoitamiseksi ja lievittämiseksi.

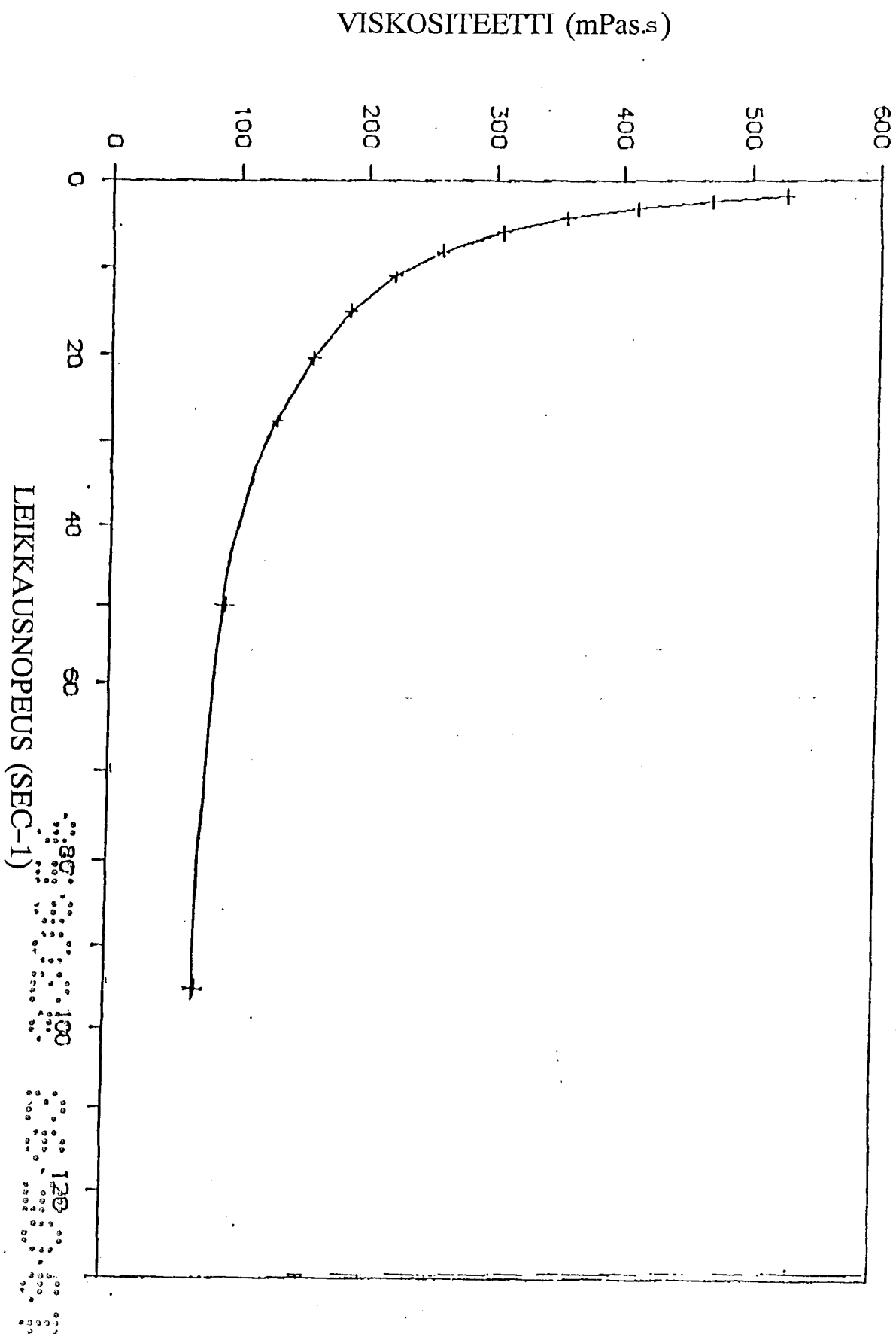
15 12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen koostumus, jossa farmaseuttisesti aktiivisena aineena on yksi tai useampi seuraavista: turvotusta vähentävä aine, anti-inflammatorinen aine, antihistamiini, antiallerginen aine, antibiootti tai mikä tahansa muu paikalliseen tai systeemiseen vaikutukseen tarkoitettu farmaseuttinen aine.

20 13. Menetelmä farmaseuttisen, nasaaliseen käyttöön tarkoitetun valmisteen valmistamiseksi nenän vaivojen ja sairauksien hoitamiseksi ja lievittämiseksi, jossa käytetään kantoaineena jonkin patenttivaatimuksista 1 - 10 mukaista koostumusta.

Liite 1 – Esimerkki 1

GHEELIN VISKOSITEETTI

1 : 5:ssä laimennus



HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
930656	A61K 31/78
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	SE 503469 (A61K 9/08)	
	US 5106615 (A61K 31/78)	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
6.5.12	Reto Raita	