

Poc 4245



69.199/SM

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Terápiásan hatékony gyógyszerkészítmények

Reckitt & Colman Products Limited, London, UK

A bejelentés napja: 1998. 06. 08.

Elsőbbsége: 1997. 06. 10.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB98/01673

A nemzetközi közzététel száma: WO 98/56356

A találmány tárgya orális gyógyszerkészítmény irritációs bél szindróma, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom és/vagy puffadás vagy hasi felfúvódás kezelésére történő felhasználásra, amely készítmény

i) kapszaicint vagy reziniferatoxint,

azok gyógyászatilag elfogadható sóit, analógjait és/vagy származékait a) komponensként; és

ii) b) komponensként valamely gyógyszerészetileg elfogadható vívőanyagot foglal magába, ahol a gyógyszerkészítmény dózisegység formája ozmotikus kioldódású vagy valamely enterikus bevonat tartalmaz, amelyből az a) komponens az emésztőszerv rendszerben, a gyomor és a végbél között oldódik ki és a b) komponens lehetővé teszi az a) komponens kioldódását az emésztőszerv rendszerben a gyomor és a végbél között.

Jelölés aha nincsen

A. Fedorov

69.199/SM

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



AR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Terápiásan hatékony készítmények

Reckitt & Colman Products Limited, London, UK

Feltaláló: GARDINER Fiona Kate, Walkington, Beverley, UK

A bejelentés napja: 1998. 06. 08.

Elsőbbsége: 1997. 06. 10.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB98/01673

A nemzetközi közzététel száma: WO 98/56356

A találmány irritációs bél szindróma (IBS) kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményekre vonatkozik, közelebbről a találmány tárgya helyileg ható gyógyszerkészítmények, melyek az emésztőszerv rendszer (GI) gyomor utáni traktusában hatékonyak.

Az irritációs bél szindróma (IBS) része azoknak a megbetegedéseknek, melyeket általánosan mint funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek ismeretesek és magukba foglalják az olyan betegségeket, mint a nem-szív eredetű mellkasi fájdalmak, a nem-fekély eredetű emésztési zavarok és a krónikus székrekedés vagy hasmenés. Ezek a betegségek krónikus vagy visszatérő emésztőszerv rendszeri tünetekkel jellemezhetők, melyeknek nincs strukturális vagy biokémiai oka. Az Egyesült Királyságban az irritációs bél szindróma önmagában a gasztroenterológián besorolt másodlagos tünetek 30-50%-áért felelős.



Az IBS, feltételezések szerint, számos tényezőnek, így fiziológiai, emocionális, kognitív és viselkedési tényezőknek tulajdonítható és gyakran előfordul a stressz periódusa alatt. Az IBS diagnózisainak egyike a kizárás és a diagnózis bármely adott esetben a megfigyelt szimptomákon alapszik. Az IBS általánosan elfogadott kritériuma mint „Róma” kritérium ismeretes, mely magába foglalja az alábbi szimptomák folyamatos vagy visszatérő jellegét 3 hónapon keresztül:

1. hasi fájdalmak vagy kellemetlen érzés, mely a székeléssel oldódik és/vagy a székelés gyakoriságának változásával kapcsolatos és/vagy a széklet konzisztenciájának megváltozásához kötődik; és
2. két vagy több tényező az alábbi történések legalább negyedét megvalósítva: megváltozott székelési gyakoriság, megváltozott széklet forma, megváltozott széklet áthaladás, nyák folyás és/vagy puffadás vagy hasi felfúvódás érzés.

Az IBS szokásos kezelése az adott személy tüneteinek súlyosságától és természetétől függ, pszichológiai tényezők részben játszanak szerepet. Az IBS kezelése adott esetben egy vagy több alábbi módon történik: életmód változtatás, gyógyszeres kezelés és pszichológiai kezelés. Általános kezelés azonban nincs, mely az IBS valamennyi esetére alkalmazható.

Bizonyos esetekben ajánlatos olyan élelmiszerek kizárása az étrendből, melyek súlyosbítják az IBS szimptomákat, az ilyen típusú kezelés azonban csak akkor hatékony ha az IBS kiváltó oka az étkezéssel kapcsolatos.

Gyógyászatilag aktív anyagokat gyakran használnak az IBS kezelésre. Hasmenés elleni szerek (például loperamid), simaizom relaxánsok (például mebeverin hidroklorid vagy alverin citrát), vagy antidepresszánsok adott esetben hatékonyak az IBS kezelésében. Nincs azonban egyszeri gyógyászatilag aktív anyag, mely teljes mértékben hatékony a szimptomák megszüntetésére vagy az IBS kúrára.



A pszichológiai tényezőket adott esetben felhasználják az IBS kezelésére. Ez a kezelés azonban nem nyújt általános kúrát az IBS szimptomáira, mivel nem minden IBS eset kapcsolatos pszichológiai tényezőkkel.

A vékony- és vastagbél patológiai elváltozásának kezelésére alkalmas módszert ismertet az 5431914 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Ez a szabadalmi leírás a capsaicin externális alkalmazását írja le, ahol a capsaicin bizonyos specifikus felületen hat a bőr bizonyos idegeire, mely a gerincvelő szegmensekhez vezet. Ily módon feltételezik, hogy 0,03 mg capsaicin dózis bőrön át történő alkalmazása a T12-53 spinális idegek anterior és poszterior részében adott esetben használható az IBS kezelésére. A fenti találmányban leírt működési mód pontos mechanizmusa azonban nem ismeretes.

Az önkezelésnek ez a módja nem valószínű, hogy hatékony, mivel a gyógyszerkészítményt olyan specifikus helyeken kell alkalmazni, amelyek nem szükségképpen nyilvánvalóak a beteg számára. Hasonlóan nehéz továbbá a dózis beállítása ha az 5431914 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírt készítményt használjuk, mivel annak formája bőrön át ható krém.

Igény merült fel olyan gyógyszerkészítmény előállítására, mely alkalmas az irritációs bél szindrómák tüneteinek enyhítésére, mely ideális esetben olyan gyógyszerforma, mely könnyen kezelhető, adott esetben valamely dózisegység formába adható és amely alkalmas a beteg saját magának történő adagolására.

Az IBS problémák megszüntetésére megfelelő a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény, mely irritációs bél szindróma, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalmak és/vagy felfúvódás vagy hasi puffadás kezelésére alkalmas, előnyösen.



A gyógyszerkészítmény

i) egy vagy több vanilloid vegyületet,

azoknak gyógyászatilag elfogadható sóit, analógjait és/vagy származékait [a] komponens]; és

ii) valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot [b] komponens] tartalmaz, ahol a b) komponens oly módon választjuk meg, hogy abból az a) komponens az emésztőszerv rendszerben a gyomor és a végbél között oldódjon ki.

Az a) komponens az IBS tünetek kezelésében előnyösen a tüneteket megszüntető mennyiségben van jelen.

Előnyösen a találmány szerinti készítmény 0,001-30 tömeg% a) komponens, előnyösebben 0,01-20 tömeg%, különösen előnyösen 0,1-10 tömeg% a) komponens tartalmaz a gyógyszerkészítmény tömegére vonatkoztatva.

Előnyösen a találmány szerinti készítmény 70-99,999% b) komponens, előnyösebben 80-99,99%, és legelőnyösebben 90-99,2% b) komponens tartalmaz a gyógyszerkészítmény tömegére vonatkoztatva.

A találmány tárgya továbbá a fent leírt gyógyszerkészítmény, mely valamely enterikus bevonószert [c] komponens] is foglal magába az a) komponens és a b) komponens burkolataként.

A találmány vonatkozik még az irritációs bél szindrómákkal kapcsolatos tünetek enyhítésére (IBS) szolgáló eljárásra emlősökben, különösen emberekben, oly módon, hogy:

a találmány szerinti összetételű gyógyszerkészítmény adagolása, előnyösen orális adagolása terápiásan hatékony mennyiségben az irritációs bél szindróma (IBS)-sel kapcsolatos tünetek enyhítése céljából.



A találmány tárgya továbbá a fent leírt eljárás, ahol a gyógyszerkészítmény valamely nyújtott hatású gyógyszerforma, mely gyógyszerkészítmény az a) komponens legalább 75%-át az emésztőszerv rendszerben, a gyomor és a végbél között leadja a kezelt beteg szervezetében.

A jelen találmány szerinti megoldásban az a) komponens alatt olyan vegyületet vagy vegyület-keveréket kell érteni, melyek biológiailag aktív vanillil-csoportot tartalmaznak. Az a) komponens ezért magába foglal mind természetesen előforduló, mind szintetikus vanilloidokat, a vanilloid vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit (akár természetes akár szintetikus eredetűeket), továbbá gyógyászatilag elfogadható származékait és/vagy analógjait (akár természetes akár szintetikus eredetűeket).

A természetesen előforduló vanilloid vegyületek sorába beleértjük mind a nyers extraktumokat mind az aktív vanilloid vegyületek tisztított extraktumait is.

A találmány szerinti megoldásnál alkalmazhatók természetes vanilloid vegyületek például a nyers extraktumok és a tisztított aktív vanilloid vegyületek extraktumai az alábbi anyagokból: paprika, cayenne bors, fekete bors, piros paprika, fahéj, szegfűszeg, szerecsendió, mustár, gyömbér, papaya mag és a kaktuszhoz hasonló *Euphorbia resinifera* növény.

A szintetikus vanilloid vegyületeket, így a szintetikus capsaicint a 96/40079 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés definiálja, mely vegyületek szintén a találmány szerinti készítmények komponensei és ezeket a vegyületeket a 96/40079 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés példa szerint említi, melyeket a jelen leírásba beépítettünk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény adott esetben ezért magába foglalja mind a nyers vanilloid vegyületeket tartalmazó extraktumokat (melyeket a ter-



mészetes anyagból nyerünk extrakcióval) és/vagy a tiszta vanilloid vegyületeket önmagukban (melyeket akár szintézissel akár a nyers extraktumok tisztításával nyerünk). Ennek megfelelően például a capsaicin esetében adott esetben a nyers extraktumban jelen lévő dihidro-capsaicint is megtalálhatjuk.

A gyógyászatilag elfogadható a) komponens sóinál a terápiás aktivitás a vanilloid-csoportozáshoz kötődik, így a só-képző csoport csak kis jelentőséggel bír.

Terápiás és profilaktikus célokra gyógyászatilag elfogadható sók ásványi savakból vezethetők le, ilyen savak a sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, metafoszforsav, salétromsav és kénsav, továbbá szerves savakból származtathatók, mint a borkősav, az ecetsav, a trifluor-ecetsav, a citromsav, az almasav, a tejsav, a fumársav, a benzoésav, a glikolinsav, a glukonsav, a borkősav és a metánszulfonsav, továbbá az arilszulfonsavak, például a p-toluol-szulfonsavak.

A találmány szerinti a) komponens előnyös aktív vanilloid vegyületei a capsaicinből származnak.:

{(E)-(N)-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-metil]-8-metil-6-nonen-amid}; eugenol

(2-metoxi-4-(2-propenil)-fenol); zingerone

(4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-butanon); curcumin

(1,7-bisz(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadién-3,5-dion); piperin

{1-[5-(1,3-benzoidoxol-5-il)-1-oxo-2,4-pentadienil]-piperidini}; resiniferatoxin

(6,7-deepoxi-6,7-didehidro-5-deoxi-21-defenil-21-(fenil-metil)-20-(4-hidroxi-3-metoxi-benzén-acetát))

vagy azok gyógyászatilag hatékony sói, analógjai, származékai vagy ekvivalensei. A capsaicin, az eugenol és a resiniferatoxin különösen előnyös, előnyösebb a capsaicin.



A jelen találmány szerinti b) komponens adott esetben egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható vivő- vagy hígítóanyagot tartalmaz. Ilyen vivő- vagy hígítóanyag a teljesség igénye nélkül a polialkohol-glicerolok és zsírsav-észterek keverékei, így a Gelucire (a Gattefosse védjegye), valamely karbomer, így a Carbopol 947P (a Goodrich védjegye), a kalcium-karbonát, a mikrokristályos cellulóz, a nátrium-bikarbonát, a tejcukor, a croscarmellos-nátrium, a magnézium-sztearát, a talkum, a dioktil-nátrium-szulfo-szukcinát, a hidroxil-propil-metil-cellulóz, a metil-parabén, a trisz-(hidroxil-metil)-metil-amin, a citromsav-monohidrát, a kakaóvaj, a zselatin, a glicerin és/vagy hidrogénezett növényi olajok.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen orális készítmények. A jelen találmány szerinti készítményt, ezért előnyösen orálisan adjuk, nyújtott hatású formában, mely az a) komponenst az alacsonyabb emésztőszervi traktusban leadja, deszenzibilizációt indukálva, ily módon védve a beteget a fájdalomtól vagy az alacsony emésztőszerv rendszerrel kapcsolatos kellemetlen érzéstől.

A gyógyszerkészítmények adott esetben dózisegység formák, így tabletták, kapszulák, valamely gél vagy por, formák, gömböcskék és/vagy granulátumok. Különösen előnyös megvalósítási módban a találmány szerinti gyógyszerkészítmény tablettá, kapszula, gömböcske vagy granulátum enterikus bevonattal.

Előnyösen a hígító- és/vagy vivőanyagok 0,1 mg - 1500 mg mennyiségben, különösen előnyösen 10 mg - 100 mg mennyiségben vannak jelen a dózisegység formában.

Előnyösen a tablettá dózisegység forma

- i) 0,01-300 mg a) komponenst; és
- ii) egy vagy több komponenst a

a 0,1-500 mg mikrokristályos cellulóz,

a 0,1-200 mg laktóz vagy azzal ekvivalens cukor,

a 0,1-90 mg croscarmelloz só, előnyösen croscarmelloz nátrium só,

a 0,1-20 mg sztearát só, előnyösen magnézium-sztearát komponensek bár-

melyike közül és

iii) 1-500 µm-es enterikus bevonatot tartalmaz

1000 mg-os gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

Előnyösen a kapszula dóziséység forma

i) 0,01-300 mg a) komponenst, és

ii) egy vagy több komponenst a

a 0,1-250 mg polialkohol-glicerol és zsírsav észter keverék,

a 0,1-500 mg mikrokristályos cellulóz,

a 0,1-200 mg tejcukor vagy azzal ekvivalens cukor,

a 0,1-90 mg croscarmelloz só, előnyösen croscarmelloz-nátrium só,

a 0,1-20 mg talkum,

a 0,1-20 mg sztearát só, előnyösen magnézium-sztearát komponensek bár-

melyike közül; és

iii) 1-500 µm enterikus bevonatot

tartalmaz 1000 mg tömegű gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

Előnyösen a gél dóziséység forma

i) 0,01-300 mg a) komponenst;

ii) legalább 0,1-999,99 mg gyógyászatilag elfogadható polimer gélt; és

iii) vizet, előnyösen ionmentes vizet

tartalmaz 1000 mg gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.



Előnyösen a por dózisegység forma

i) 1,01-300 mg a) komponenst; és

ii) egy vagy több komponenst az

1,1-200 mg mennyiségű karbonát, előnyösen kalcium-karbonát,

1,1500 mg mikrokristályos cellulóz és

0,1-50 mg bikarbonát, előnyösen nátrium-bikarbonát komponensek bármelyi-

ke közül

tartalmaz 1000 mg tömegű gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

Előnyösen a gömbalakú (szferikus) dózisegység forma

i) 0,01-300 mg a) komponenst; és

ii) egy vagy több komponenst a

0,1-500 mg mikrokristályos cellulóz,

0,1-200 mg tejcukor vagy azzal ekvivalens cukor,

0,1-90 mg croscarmelloz só, előnyösen croscarmelloz-nátrium só komponen-

sek bármelyike közül; és

iii) 1-500 μm enterikus bevonatot

tartalmaz 1000 mg gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

Előnyösen a granulátum dózisegység forma

i) 0,01-300 mg a) komponenst; és

ii) egy vagy több komponenst a

0,1-200 mg karbopol,

0,1-200 mg karbonát, előnyösen kalcium-karbonát,

0,1-500 mg mikrokristályos cellulóz és



0,1-50 mg bikarbonát, előnyösen nátrium-bikarbonát komponensek bármelyike közül

tartalmaz 1000 mg gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

A kapszulák vagy tömbalakok adott esetben folyékony vagy szilárd töltetűek. Ezen készítmények fő jellegzetessége, hogy a kioldódás módja lehetővé teszi előnyösen a nyújtott kioldódást az a) komponens vonatkozásában az alacsonyabb emésztőszervi traktusban. Más alkalmas kioldódási formák, így a mátrix tabletták vagy a viasz mátrixok a szakember számára ismertek.

Mindegyik dózisegység forma előnyösen 0,01-300 mg, különösen előnyösen 0,1-25 mg, legelőnyösebben 1-20 mg a) komponens tartalmaz 1000 mg gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

Az a) komponens szükséges mennyisége különösen a felhasznált vanilloid vegyülettől függ, továbbá azt a kezelt betegség súlyossága, az orális gyógyszerkészítmény természete, a beteg kora, tömege és kondíciója befolyásolja.

Az adott dózis adott esetben a kezelőorvos megítélésétől vagy adott esetben előre meghatározott tartományokban önkezelés esetén a betegtől függ. Azonban az a) komponens hatékony mennyisége az IBS kezelésében általában 0,01 mg - 40 mg naponta, még közelebbről 0,1-10 mg/nap. Ezt a mennyiséget adott esetben egyszeri napi dózisban adjuk, vagy még elterjedtebben többszöri, kétszer, háromszor, négyszer, ötször vagy hatszor napi szubdózisokban meghatározva, mint ahogy a teljes napi dózist a fentiekben már meghatároztuk.

A gyógyszerkészítménybe foglalt a) komponens mennyisége természetesen a b) komponenstől, továbbá közelebből az a) komponensbe foglalt vanilloid vegyülettől/vegyületektől függ. A capsaicin például jóval hatékonyabb mint az eugenol és ily módon a capsaicin dózisa, mely ugyanolyan dózis eléréséhez szükséges mint



valamely más vanilloid vegyület dózisa, például az eugenolé, adott esetben 10-szer vagy 100-szor kisebb.

Az a) komponens hatékony mennyisége abban az esetben ha a vanilloid vegyület só formában van jelen, adott esetben mint a szabad aktív vanilloid vegyület hatékony mennyiségének része határozható meg.

Mint a fentiekben már említettük, a gyógyszerkészítményt adott esetben enterikusan bevonva az a) komponenst nyújtott kioldódású készítmény formájában nyerjük, amely kioldódás az emésztőszerv rendszerben a gyomor és a végbél között történik. Az enterikus bevonat mennyisége, melyet a dózisegység formában használunk 1-500 μm , előnyösen 5-100 μm , különösen előnyösen 20-50 μm filmvastagság.

Valamely alkalmas bevonószer magába foglal pH érzékeny biodegradábilis polimereket, így például az Opadry Aqueous Enteric-et tartalmazza, melyet a Colorcon gyárt.

Belátható azonban, hogy más kioldódási mechanizmusok mennek végbe a gyomor utáni traktusban, ha az a) komponens enterikus kioldódását adott esetben például nem pH érzékeny biodegradábilis polimerek vagy más anyagok segítik, melyek a szakirodalom mint enterikus kioldódási szerként felhasználható anyagokat ismertet.

Más eljárásváltozat szerint vagy a fentiekkel kapcsolatban a találmány szerinti gyógyszerkészítményt adott esetben rektális kioldódású készítményként adjuk emlősöknek, például hab vagy végbélkúp formájában.

Előnyösen a hab készítmény az alábbiakat foglalja magába:

i) 0,01-300 tömeg/térfogat% a) komponenst és

ii) egy vagy több összetevőt az alábbi komponensek bármelyike közül

0,01-10 tömeg/térfogat% dioktil-szulfo-szukcinát só, előnyösen dioktil-nátrium-szulfo-szukcinát;

0,01-10 tömeg/térfogat% hidroxil-propil-metil-cellulóz (HPMC);

0,001-10 tömeg/térfogat% metil-parabén;

0,001-10 tömeg/térfogat% trisz-(hidroxil-metil)-metil-amin;

0,001-10 tömeg/térfogat% citromsav-monohidrát és

iii) vizet, előnyösen ionmentes vizet.

Előnyösen a végbélkúp az alábbi komponenseket foglalja magába

i) 0,01-300 mg a) komponenst;

ii) egy vagy több összetevőt az alábbi komponensek bármelyike közül

0,1-999,99 mg kakaóvaj, zselatin, glicerin és/vagy hidrogénezett növényi olajok; és

iii) vizet, előnyösen ionmentes vizet

valamennyi tömegérték 1000 mg gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

A jelen találmány tárgya továbbá egy vagy több vanilloid vegyületnek, gyógyászatilag elfogadható sójának, analógjának vagy származékainak felhasználása irritációs bél szindróma, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalmak és/vagy puffadás vagy hasi felfújódás kezelésére emlősökben, mely készítmény terápiásan hatékony mennyiségű vanilloid vegyületeket, azok gyógyászatilag elfogadható sóit, analógjait és/vagy származékait tartalmazza, mely vegyületek az emésztőszerv rendszerben, a gyomor és a végbél között oldódnak ki.

A találmány tárgya ezenkívül egy vagy több vanilloid vegyület, annak gyógyászatilag elfogadható sója, analógjai és/vagy származékának felhasználása olyan gyógyszerkészítmény előállítására, mely irritációs bél szindróma, hasmenés, szék-



rekedés, hasi fájdalmak és/vagy felfújódás vagy hasi puffadás kezelésére alkalmas emlíőökben, ahol egy vagy több vanilloid vegyület, annak gyógyászatilag elfogadható sója, analógja és/vagy származéka az emésztőszerv rendszerben oldódik ki a gyomor és a végbél között.

A találmány tárgya továbbá kezelési eljárás irritációs bél szindróma, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalmak és/vagy felfúvódás vagy hasi puffadás kezelésére emlíőökben, ahol a találmány szerinti eljárás során az azt igénylő emlíőnek valamely terápiásan hatékony mennyiségű gyógyszerkészítményt adunk, mely

i) egy vagy több vanilloid vegyületet, annak gyógyászatilag elfogadható sóját, analógját és/vagy származékát [a] komponens]; és

ii) valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot [b] komponens] tartalmaz,

ahol a megválasztott b) komponens lehetővé teszi az a) komponens kioldódását az emésztőszerv rendszerben a gyomor és a végbél között.

A találmány tárgya továbbá eljárás a találmány szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, mely eljárás során az a) komponens a b) komponenssel keverjük.

Belátható, hogy a találmány szerinti gyógyszerkészítményt adott esetben önmagában ismert módon a gyógyszerészetben szokásos módszerekkel állítjuk elő, így például az a) komponens a b) komponenssel és a hígító- és/vagy vivőanyagokkal, amennyiben azok jelen vannak, elkeverjük.

Jelen találmány leírásában használt valamennyi anyag a kereskedelemben különböző forrásokból hozzáférhető.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket az alábbi példákkal mutatjuk be.



1. Példa: Kemény zselatin kapszula előállítása

A kapszula összetétele:

| | |
|--|-------|
| Capsaicin | 10 mg |
| Gelucire (a Gattefosse védjegye) 53/10 | 90 mg |

A hatóanyagokat 65-75°C hőmérsékleten megolvasztjuk és a kapszulát 100 mg mennyiségű olvadékkal megtöltjük, melyet ezután szilárdulni hagyunk. A kapszulákat enterikus bevonószerral bevonjuk, így módon biztosítva a kioldódást az emésztőrendszerben. A Gelucire (a Gattefosse védjegye) polialkohol-gliceridek és zsírsav-észterek keverékeiből áll és a capsaicint ebben a lipofil anyagban diszpergáljuk.

2. Példa: Bioadhezív granulátum előállítása

Minden egyes kapszula 10 mg capsaicint tartalmaz granulátum formájában. A granulátumok az alábbi komponenseket foglalják magukba (a megadott tömeg minden egyes komponens esetében az a mennyiség, amely kielégítő granulátumok eléréséhez szükséges a kívánt dózisban kapszulánként):

| | |
|-------------------------------------|--------|
| Capsaicin | 10 mg |
| Carbopol 947P (a Goodrich védjegye) | 80 mg |
| Kalcium-karbonát | 80 mg |
| Mikrokristályos cellulóz | 200 mg |
| Nátrium-bikarbonát | 15 mg |

A carbopolt, a kalcium-karbonátot és a mikrokristályos cellulózt száraz por formájában nagy sebességű élelmiszeripari berendezésben elkeverjük. A capsaicint izopropanolban oldjuk és a kapott por keverékhez keverjük. Az oldószert ezután 20°C-on leszárítjuk, por formában nátrium-bikarbonátot adagolunk és a száraz masszával elkeverjük. A kapott keveréket vízzel granuláljuk, 40°C-on fluid ágyas



szárítóban szárítjuk addig, míg a nedvességtartalom 5 tömeg/térfogat%-nál kevesebb érték nem lesz. A granulátumokat egyes méretű kemény zselatin kapszulákba töltjük, melyeket ezután enterikus bevonó polimerrel bevonunk.

3. Példa: Enterikus bevonatú tablettá előállítása

Összetétel:

| | |
|--------------------------|--------|
| Capsaicin | 10 mg |
| Mikrokristályos cellulóz | 172 mg |
| Tejcukor | 85 mg |
| Kroscarmelloz-nátrium | 30 mg |
| Magnézium-sztearát | 3 mg |

A hatóanyagokat elkeverjük és közvetlenül tablettákká nyomjuk. A tablettákat enterikus bevonószerrel látjuk el, így módon biztosítva, hogy a gyomron történő áthaladás után a capsaicin kioldódjon. Ilyen bevonószer például az Opadry Aqueous Enteric (gyártja: Colorcon).

4. Példa: Kemény zselatin kapszula előállítása

Összetétel:

| | |
|--------------------------|---------|
| Capsaicin | 10 mg |
| Mikrokristályos cellulóz | 172 mg |
| Tejcukor | 85,5 mg |
| Kroscarmelloz-nátrium | 30 mg |
| Talkum | 3 mg |
| Magnézium-sztearát | 1,5 mg |

A komponenseket elkeverjük és például 2-es méretű kemény zselatin kapszulákba töltjük. A kapszulákat ezután enterikus bevonószerrel, például Opadry Aqueous Enteric-el vonjuk be.



5. Példa: Gömbölyített pelletek préselése kemény zselatin kapszulába

Összetétel:

| | |
|--------------------------|--------|
| Capsaicin | 10 mg |
| Mikrokristályos cellulóz | 130 mg |
| Tejcukor | 130 mg |
| Croscarmelloz-nátrium | 15 mg |

A porokat elkeverjük, majd nagy nyírófeszültségű keverő/granulátorban nedvesítjük. Az így kapott masszát ezután például 1 mm-es szitán átpréseljük, majd gömbölyítjük. A kapott gömböket fluid ágyas szárítóban szárítjuk, majd enterikus bevonattal, például Opadry Aqueous Enteric-kel bevonjuk. A bevont gömböket például 2-es méretű kemény zselatin kapszulákba töltjük.

6. Példa: Kemény zselatin kapszula előállítása

Összetétel:

| | |
|--|-------|
| Resiniferatoxin | 10 mg |
| Gelucire (a Gattefosse védjegye) 53/10 | 90 mg |

A komponenseket 65-75°C hőmérsékleten megolvasztjuk és 100 mg olvadékot kapszulába töltünk, melyet ezután hagyunk megszilárdulni. A kapszulákat ezután enterikus bevonattal látjuk el az emésztőszerv rendszerben történő kioldódás céljára. A Gelucire-t (a Gattefosse védjegye), mely polialkohol-glicerol és zsírsavészterek és capsaicin keveréke, ebben a liofil anyagban diszpergáljuk.



7. Példa: Hab irrigáló előállítása

Összetétel:

| Komponens | tömeg/térfogat% |
|--------------------------------------|----------------------|
| Eugenol | 0,15 |
| Dioktil-nátrium-szulfo-szukcinát | 1,0 |
| Hidroxi-propil-metil-cellulóz (HPMC) | 1,3 |
| Metil-parabén | 0,15 |
| Trisz-(hidroxi-metil)-metil-amin | 0,15 |
| Citromsav-monohidrát | 0,08 |
| Ionmentes víz | 10 ml-re kiegészítve |

A citromsavat, a trisz-puffert és a metil-parabént 50 ml ionmentes vízben oldjuk és keverjük. Ezután az oldathoz HPMC-t adunk és így az A oldatot kapjuk.

Dioktil-nátrium-szulfo-szukcinátot külön 25 ml ionmentes vízben oldunk és eugenolt az oldathoz adva a B oldatot kapjuk. Az A és B oldatot ezután óvatosan elkeverjük a hab képződés elkerülése céljából és 100 ml-re ionmentes vízzel kiegészítjük.

8. Példa: Végbélkúp előállítása

Összetétel:

| | |
|---------------|--------|
| Capsaicin | 10 mg |
| Zselatin | 200 mg |
| Glicerin | 700 mg |
| Ionmentes víz | 90 mg |

A fent leírt mennyiségeket egy végbélkúpra vonatkoztatjuk és ezt az értéket a végbélkúpok számával megszorozva a várt sarzs mennyiséget kapjuk.

A komponenseket elkeverjük és 60-70°C hőmérsékleti érték között megolvastjuk. A megolvadt masszát azonnal rendelkezésre álló műanyag olvadékba



öntjük, melybe a végbélkúpokat foglaljuk és ez zárva marad míg a beteg a védőbevonatot el nem távolítja.

9. Példa: IBS kezelése embereken

A beteget, aki egy vagy több alábbi tünettől szenved: hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom, hasi felfúvódás, hasi felpuffadás, megváltozott székelésgyakoriság, megváltozott széklet forma, megváltozott széklet áthaladás vagy nyákmozgás [a tünetek az irritációs bél szindrómákkal kapcsolatosak (IBS)], terápiásan hatékony mennyiségű 1-8. példa szerinti gyógyszerkészítménnyel kezeljük akár orális akár rektális adagolási móddal, ahol a gyógyszerkészítményt megfelelő gyakorisággal (a gyógyszerkészítmény egyszeri adása vagy a gyógyszerkészítmény többszöri adagolása) az egy vagy több tünet megszüntetése céljából.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Orális gyógyszerkészítmény irritációs bél szindróma, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom és/vagy puffadás vagy hasi felfúvódás kezelésére, amely készítmény

i) kapszaicint vagy reziniferatoxint, azok gyógyászatilag elfogadható sóit, analógjait és/vagy származékait a) komponensként; és

ii) valamely gyógyszerészetileg elfogadható vívíanyagot b) komponensként foglal magába,

ahol a gyógyszerkészítmény dóziségség formája ozmotikus kioldódású vagy valamely enterikus bevonattal van ellátva, amelyből az a) komponens az emésztőszerv rendszerben, a gyomor és a végbél között oldódik ki és a b) komponens lehetővé teszi az a) komponens kioldódását az emésztőszerv rendszerben a gyomor és a végbél között.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a b) komponensből az a) komponens a gyógyszerkészítménynek a gyomron keresztül történő áthaladása után.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a dóziségség forma tabletta, kapszula, gél, por, gömbalak vagy granulátum.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a dóziségség forma 0,01-300 mg, előnyösen 0,1-20 mg a) komponenst tartalmaz.



5. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a tablettá dóziségség forma

i) 0,01-300 mg a) komponenst;

ii) egy vagy több komponenst a

0,1-500 mg mikrokristályos cellulóz,

0,1-200 mg laktóz vagy azzal ekvivalens cukor,

0,1-90 mg croscarmelloz só, előnyösen croscarmelloz nátrium só,

0,1-20 mg sztearát só, előnyösen magnézium-sztearát komponensek közül,

és

iii) 1-500 μm -es enterikus bevonatot tartalmaz

1000 mg tömegű gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a kapszula dóziségség forma

i) 0,01-300 mg a) komponenst,

ii) egy vagy több komponenst a

0,1-250 mg polialkohol-glicerol és zsírsav észter keverék,

0,1-500 mg mikrokristályos cellulóz,

0,1-200 mg tejcukor vagy azzal ekvivalens cukor,

0,1-90 mg croscarmelloz só, előnyösen croscarmelloz-nátrium só,

0,1-20 mg talkum,

0,1-20 mg sztearát só, előnyösen magnézium-sztearát komponensek közül,

és;

iii) 1-500 μm enterikus bevonatot tartalmaz 1000 mg tömegű gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.



7. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a gél dózisegység forma

- i) 0,01-300 mg a) komponenst;
 - ii) legalább 0,1-999,99 mg gyógyászatilag elfogadható polimer gélt; és
 - iii) vizet, előnyösen ionmentes vizet tartalmaz
- 1000 mg gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

8. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a por dózisegység forma

- i) 1,01-300 mg a) komponenst; és
 - ii) egy vagy több komponenst az
 - 1,1-200 mg mennyiségű karbonát, előnyösen kalcium-karbonát,
 - 1,1500 mg mikrokristályos cellulóz és
 - 0,1-50 mg bikarbonát, előnyösen nátrium-bikarbonát komponensek közül
- tartalmaz

1000 mg tömegű gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

9. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a gömbalakú dózisegység forma

- i) 0,01-300 mg a) komponenst;
 - ii) egy vagy több komponenst a
 - 0,1-500 mg mikrokristályos cellulóz,
 - 0,1-200 mg tejcukor vagy azzal ekvivalens cukor,
 - 0,1-90 mg croscarmelloz só, előnyösen croscarmelloz-nátrium só
- komponensek közül; és



iii) enterikus bevonatként 1-500 μm vastagságú bevonatot foglal magába, valamennyi tömeget 1000 mg tömegű gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

10. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a granulátum dózisegység forma

i) 0,01-300 mg a) komponenst; és

ii) egy vagy több komponenst a

0,1-200 mg karbopol,

0,1-200 mg karbonát, előnyösen kalcium-karbonát,

0,1-500 mg mikrokristályos cellulóz és

0,1-50 mg bikarbonát, előnyösen nátrium-bikarbonát komponensek közül

tartalmaz

1000 mg gyógyszerkészítményre vonatkoztatva.

11. Gyógyszerkészítmény, amely capsaicint tartalmaz lényegében a jelen leírásban ismertett példák bármelyike szerint.

12. Capsaicin vagy resiniferatoxin, azok gyógyászatilag elfogadható sói, analógjai és származékainak felhasználása irritációs bél szindróma, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalmak és/vagy puffadás vagy hasi felfúvódás kezelésére, ahol a felhasználás során terápiásan hatékony mennyiségű vanilloid vegyület(ek) szabadulnak fel az emésztőszerv rendszerben a gyomor és a végbél között.


13. Capsaicin vagy resiniferatoxin, azok gyógyászatilag elfogadható sói, analógjai és származékainak felhasználása gyógyszerkészítmény előállítására, mely készítmény irritációs bél szindróma, hasmenés, székrekedés és/vagy puffadás vagy hasi felfúvódás kezelésére alkalmas, ahol a vanilloid vegyület(ek) az emésztőszerv rendszerben szabadulnak fel a gyomor és a végbél között.

14. Eljárás az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, mely eljárás magába foglalja a capsaicin vagy resinefertoxin, azok gyógyászatilag elfogadható sóinak, analógjainak vagy származékainak valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal történő keverését.

Ábró nélkül

A. Fodor László

A meghatalmazott


Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323