



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105388

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/02 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 15470	(72) Винахідник(и):	Мікуласік Ендре (HU), Цакалі Петр (HU)
(22) Дата подання заявки:	10.06.2010	(73) Власник(и):	ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН МЮКЬОДО РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, Kereszturi ut 30-38, H-1106 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.05.2014	(74) Представник:	Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P 0900353	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	GB 917456 A, 06.02.1963 US 2004265344 A1, 30.12.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.06.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	HU		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.02.2012, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.05.2014, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/HU2010/000066, 10.06.2010		

(54) ОСМОТИЧНИЙ ПРОНОСНИЙ СУПОЗИТОРІЙ, ЯКИЙ НЕ МІСТИТЬ ГЛІЦЕРИНУ

(57) Реферат:

Винахід належить до проносного супозиторія, що не містить гліцерину, який містить осмотичний компонент, стабілізатор і змочувальний агент, де осмотичний компонент вибраний з ПЕГ 200, 300, 400 і 600, і стабілізатор вибраний з ПЕГ 1000, 1500, 2000, 3000 і 6000, та де вказаний супозиторій не містить більш ніяких активних інгредієнтів.

UA 105388 C2

Галузь техніки

Даний винахід стосується проносних супозиторій, які діють за рахунок осмотичного ефекту і містять поліетиленгліколь (ПЕГ) замість зазвичай використовуваного гліцерину. Даний винахід також стосується способу виготовлення зазначених супозиторіїв.

5 Рівень техніки

Проносні, дія яких базується на стимуляції прямої кишки або осмотичної активності, були відомі з давніх часів. Ряд документів описують, що введення жиру або різних маслянистих субстанцій в пряму кишку посилює дефекацію. У медичних фармацевтичних документах з кінця Середніх віків описують мильні клізми, причому їх використання ґрунтується на роздратовуючій та змащувальній дії жирових мил. Однак застосування клізм було некомфортним для пацієнтів, неприємним і інфекційно небезпечним для обслуговуючого персоналу, а використовувані пристрої (напр., клістирний шприц) часто пошкоджували слизову оболонку прямої кишки. Супозиторії, які містять гліцерин, базуються на тому ж ефекті, були відомі з середини XVIII століття, причому зазначені виробни більш комфортні, ніж клізми. Супозиторії, які містять гліцерин виготовляють, додаючи твердий луг до розплавлених тваринних жирів і гліцерину в кількості, при якому розплавлена маса застигає і може бути відлита. В даний час гліцеринові супозиторії виготовляють з використанням стеаринової або пальмітинової кислоти, причому ці супозиторії прозорі, привабливі і можуть зберігатися у відповідній упаковці при низькій температурі протягом довго часу. Ця рецептура і процес виготовлення широко використовуються у всьому світі. Ці види супозиторіїв починають перетворюватися в рідину після введення в пряму кишку і осмотично поглинають велику кількість води із стінок прямої кишки в міру того, як вони стають все більш розведеними. Через ефект змочування мила рідина проникає в сухі фекалії, розм'якшує їх протягом 20 хвилин і завдяки ефекту змащування сприяє дефекації. Вимоги безпеки ліків та запити пацієнтів стають все більш серйозними. Згідно сучасним знанням, гліцерин не може розглядатися як нешкідливий. Гліцерин при концентрації вище 20 мас. % подразнює слизову оболонку та шкіру подібно алкоголю і іноді викликає опіки (в гліцеринових супозиторіях концентрація гліцерину 80 мас. %). Не можна нехтувати загальним ефектом гліцерину, оскільки, будучи абсорбованим, він знижує церебральний перфузійний тиск і може несприятливо вплинути на стан пацієнтів, які страждають від різних захворювань (наприклад, епілепсії), особливо при частому використанні. Використовуваний луг має лужне значення рН і містить певну кількість вільного лугу в залежності від нейтралізації, що особливо несприятливо при регулярному використанні. Далі необхідно взяти до уваги, що гліцеринові супозиторії використовуються дітьми і серйозно хворими літніми людьми, які чутливі до побічних ефектів більшою мірою.

Таким чином, існує значна потреба в осмотичних проносних супозиторіях, вільних від зазначених побічних ефектів.

Стислий опис винаходу

Метою цього винаходу є проносний супозиторій, який містить осмотичний компонент, стабілізатор і змочувальний агент, який відрізняється тим, що осмотичний компонент і стабілізатор є ПЕГ 200 і/або поліетиленгліколем з більшою молекулярною масою.

Детальний опис винаходу

Було несподівано виявлено, що при використанні певних поліетиленгліколів (ПЕГ) може бути виготовлений осмотичний проносний супозиторій, який зберігає всі корисні властивості гліцеринових супозиторіїв. Зазначені супозиторії не містять гліцерину, можуть зберігатися при кімнатній температурі, не перетворюючись на рідину і не містять подразнюючих інгредієнтів.

Поліетиленгліколи - добре відомі і часто використовувані полієфіри. ПЕГ виготовляють олігомеризацією або полімеризацією окису етилену. ПЕГ є рідинами або твердими речовинами в залежності від їх молекулярної маси. Застосування і властивості ПЕГ з різною молекулярною масою можна змінювати за рахунок довжини їх ланцюга, в той час як їхні хімічні властивості практично однакові. ПЕГ широко використовуються через їх низьку токсичність. Вони входять до складу їжі, косметики і т. д.

ПЕГ також широко використовуються у фармацевтичній промисловості. У поєднанні з білками вони можуть продовжити вивільнення протеїнів з крові, таким чином збільшуючи терапевтичну ефективність і зменшуючи токсичність. Комбінація ПЕГ з електролітами використовується для очищення травного тракту перед операціями на кишечнику або колоноскопією. Також відомо застосування ПЕГ як пероральних проносних. Ряд пероральних проносних містять ПЕГ 3350 (напр., MiraLAX® - Schering Plough).

Відомо, що ПЕГ також широко використовуються як експліменти для ректальних, вагінальних та інших супозиторіїв, таких як супозиторій BETADINE® (EGIS Gyogyszergyar Nyrt), який містить ПЕГ тільки в якості допоміжного агента. Всі ці супозиторії виявляють свій терапевтичний ефект

завдяки активному фармацевтичному компонента, який завжди присутній крім ПЕГ. Стіент et al. описують проносні супозиторії на основі поліетилену, містять бісакоділ, причому бісакоділ є активним проносним компонентом (Stient SA, Luttrell W., Binard JE Spinal Cord. (1998) 63, 777-781).

5 Було несподівано виявлено, що поліетиленгліколі, що є нетоксичними, добре відомими і широко використовуваними інгредієнтом, здатний виявляти послаблюючий ефект сам по собі без додавання будь-якого активного інгредієнта. Таким чином, результатом цього винаходу є позбавлення від всіх побічних ефектів супозиторіїв, що містять активні інгредієнти.

10 Згідно одного з аспектів винаходу, запропонований проносний супозиторій, що містить осмотичний компонент, стабілізатор і змочувальний агент, причому в ролі осмотичного компонента і стабілізатора виступає ПЕГ 200 і/або поліетиленгліколь з більш високою молекулярною масою. Фармацевтична композиція за цим винаходом містить переважно ПЕГ з молекулярною масою 200/300/400/600/1000/1500/2000/3000/6000, переважно ПЕГ 400/1500/6000.

15 Згідно переважного втілення цього винаходу пропонується супозиторій, що містить ПЕГ 400 замість гліцерину, який не подразнює слизової оболонки, не зменшує церебральний перфузійний тиск і не поглинається слизовою оболонкою кишечника. У той же час, ПЕГ 400, який може бути безпечно використаний, має більш високу осмотичну активність і кращі гігроскопічні властивості, ніж гліцерин. Рідкий і сильно гігроскопічний ПЕГ 400 стабілізується
20 добавкою полімерів, що мають більш високу молекулярну масу (ПЕГ 1500 і ПЕГ 6000), щоб зробити можливим формування супозиторіїв, а їх проникнення в сухі фекалії підсилюють додаванням змочувального агента (TWEEN 60). Всі три компоненти гігроскопічні, що посилює осмотичну активність. рН маси супозиторія згідно винаходу нейтральний на противагу гліцериновим супозиторіям.

25 Супозиторій згідно з цього винаходу переважно містить ПЕГ 200/300/400/600/1000/1500/2000/3000/6000 як осмотичного компонента і TWEEN 20/40/60/65/80/85 як змочувального агента. Зокрема, супозиторій згідно цього винаходу переважно містить 30-60 мас. % ПЕГ 400; 4,5-30 мас. % ПЕГ 1500; 4,5-60 мас. % ПЕГ 6000 і 0,1-5 мас. % TWEEN 60. Згідно ще більш переважного варіанту, супозиторій згідно цього винаходу
30 містить:

ПЕГ 6000	40 мас. %
ПЕГ 1500	19,5 мас. %
ПЕГ 600	40 мас. %
TWEEN 60	0,5 мас. %

35 Супозиторій згідно цього винаходу є білим, однорідним, має блискучу поверхню і точку плавлення від 40 до 42 °С, завдяки чому є твердим при кімнатній температурі, і легко розчинний у воді та біологічних рідинах. Поверхня супозиторія покриває тонка плівка рідкого ПЕГ, що допомагає введенню супозиторія в пряму кишку; навіть у разі запаленої і сухої прямої кишки немає необхідності змочування.

ПЕГ починають плавитися після введення в пряму кишку і осмотично поглинають велику кількість води із стінок прямої кишки, при цьому самі вони стають більш розведеними. Завдяки TWEEN 60 рідина проникає в сухі і тверді фекалії і розм'якшує їх. В ході дефекації інгредієнти складу діють як мастило, таким чином сприяючи швидкій і безболісній дефекації. Дозування
40 супозиторія згідно цього винаходу така ж, як і для гліцеринових супозиторіїв; згідно необхідності потрібно ввести 1 або 2 супозиторії глибоко в пряму кишку, при цьому для прояву ефекту необхідно близько 20 хвилин, при цьому сидниці повинні бути стиснуті. Дефекація починається незабаром після розслаблення сидниць. Не відбувається будь-якого роздратування або запалення і супозиторій не робить ніякого впливу на мозковий кровообіг. Склад повністю
45 безпечний для здоров'я, тому не потрібно турбуватися про те, що діти можуть його проковтнути.

Позитивні властивості цього супозиторія згідно цього винаходу були продемонстровані наступними експериментами.

Були виконані модельні експерименти, щоб продемонструвати особливості, які були виведені з фізико-хімічних властивостей маси супозиторія. Як препарат для порівняння
50 використовувався супозиторій з вмістом гліцерину виробництва Biogal Pharmaceuticals Plc, що складається з стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти і гліцерину. Точно зважені в середньому по 2 г, супозиторії були отримані з двох мас супозиторіїв в ручній формі для супозиторіїв для того щоб відмінності між двома типами супозиторіїв не впливали на результати вимірювань. Кожен супозиторій помістили в пластиковий контейнер з ацетату целюлози
55 розміром 10 × 6 см (товщина 8 мм), попередньо вимочений в експериментальному середовищі протягом 1 години.

- В якості тестового середовища використовувався ізотонічний розчин NaCl, нагрітий до 37 °С. Супозиторії, які містять контейнери точно зважили, закрили і завантажили в нагрітий тестовий розчин на глибину 8 см. Тестувалися по 6 супозиторіїв кожного типу, причому кожен зважували через 10, 15 і 20 хвилин, і вага поглиненої води порівнювалася з точно виміряною вагою вихідного супозиторія і виражалась в % по відношенню до відповідного супозиторію. У таблиці 1 показані результати експерименту.

Таблиця 1

Зразок	Поглинена вода (мас. %, в середньому)		
	Через 10 хвилин	Через 15 хвилин	Через 20 хвилин
Супозиторій, з вмістом гліцерину (Biogal)	86,8 %	98,2 %	102,6 %
Супозиторій згідно цього винаходу	98,8 %	108,4 %	114,0 %

- Було несподівано виявлено, що *in vitro* осмотична активність супозиторія згідно цього винаходу вища, ніж осмотична активність супозиторія, який містить гліцерин. Додаткові подробиці цього винаходу можна знайти в наступних прикладах, причому область винаходи не обмежується зазначеними Прикладами.

Приклади

Приклад 1

- Склад супозиторія наступний (у розрахунку на один супозиторій масою 2000 мг):

Речовина	Кількість
ПЕГ 6000	800 мг
ПЕГ 1500	390 мг
ПЕГ 400	800 мг
TWEEN 60	10 мг

Приклад 2

Отримання супозиторія (близько 1 кг/500 супозиторіїв)

- ПЕГ 400 нагрівають до 50 °С і розчиняють ПЕГ 6000 і ПЕГ 1500 у розплаві ПЕГ 400. TWEEN 60 розчиняють в прозорій гарячій суміші.

Масу супозиторія виливають у порожнину форми з ПВХ виробництва Erweka, попередньо вкритої поліетиленом, і після застигання форму запаюють.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Проносний супозиторій, що не містить гліцерину, який містить осмотичний компонент, стабілізатор і змочувальний агент, який **відрізняється** тим, що осмотичний компонент вибраний з ПЕГ 200, 300, 400 і 600, і стабілізатор вибраний з ПЕГ 1000, 1500, 2000, 3000 і 6000, де вказаний супозиторій не містить більш ніяких активних інгредієнтів.
- Проносний супозиторій, що не містить гліцерину, за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить від 30 до 90 мас. % осмотичного компонента, від 4,5 до 80 мас. % стабілізатора і від 0,1 до 5 мас. % змочувального агента.
- Проносний супозиторій, що не містить гліцерину, за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що осмотичний компонент є ПЕГ 400, а щонайменше один стабілізатор вибраний з ПЕГ 1500 і 6000.
- Проносний супозиторій, що не містить гліцерину, за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що містить від 30 до 60 мас. % ПЕГ 400.
- Проносний супозиторій, що не містить гліцерину, за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що змочувальний агент вибирають з полісорбату 20, 40, 60, 65, 80 і 85.
- Проносний супозиторій, що не містить гліцерину, за п. 5, який **відрізняється** тим, що змочувальний агент є полісорбат 60.
- Проносний супозиторій, що не містить гліцерину, за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що включає полісорбат 60 і містить ПЕГ 1500 і ПЕГ 6000.
- Проносний супозиторій, що не містить гліцерину, за будь-яким з пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що містить 40 мас. % ПЕГ 400, 40 мас. % ПЕГ 6000, 19,5 мас. % ПЕГ 1500 і 0,5 мас. % полісорбату 60.

9. Спосіб одержання супозиторія за будь-яким з пп. 1-8, який включає розчинення змочувального агента в розплаві стабілізатора і осмотичного компонента, який **відрізняється** тим, що стабілізатор і осмотичний компонент такі, як визначено за п. 1, і перемішування розплаву і виливання одержаної таким чином маси у форму для супозиторія.

5

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601