

Винахід стосується застосування симетикону для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування схильних до запорів пацієнтів, які страждають здуттям живота внаслідок скупчення газів у кишечнику.

Значна кількість людей страждає запорами. Як правило супутнім симптомом є надлишковий тиск у шлунку та метеоризм. Приблизно 20% населення в усьому світі страждає запорами. У деяких випадках причини добре вивчені, наприклад відомі захворювання, що приводять до цього явища, та відповідні лікарські засоби, в інших випадках є інші причини, такі як залежні від харчування (недостатнє споживання клітковини, недостатня кількість прийнятої рідини та нерегулярне харчування), симптоми, пов'язані зі способом життя (стрес, слабе фізичне навантаження), стать та вік.

Диметикон являє собою добре відомий фармацевтичний продукт, який складається з лінійних силосанових полімерів, що містять повторювані ланки формули  $\{-(CH_2)_2SiO\}_n$ , стабілізовані кінцевими блокуючими триметилокси-ланками формули  $[(CH_3)_3SiO-]$ .

Симетикон являє собою суміш диметикону та діоксиду кремнію. Добре відомо, що симетикон можна застосовувати для полегшення здуття живота та аналогічних станів дискомфорту.

До проносних засобів належать бісакоділ, пікосульфат натрію, жостер (*Cascara sagrada*), дантрон, сенна, фенолфталеїн, алое, рицинова олія, рицинолеїнова кислота та дегідрохолієва кислота, і суміші цих проносних агентів, а також деякі поліетиленгліколі (макроголі), лактулоза, сорбіт, гліцерин, парафін, сульфат натрію та сульфат магнію, із яких кращими є бісакоділ, пікосульфат натрію та макрогол 3350.

У французькій заявці на патент FR 2 828 105 припущено, що вітрогінні засоби, такі як симетикон, запобігають побічній дії полісахаридів, які слабо абсорбуються при лікуванні або попередженні запору.

У патенті США 6676933 описана фармацевтична композиція, яка містить мосаприд, панкреатин та симетикон або диметикон, призначена для лікування шлунково-кишкових порушень, таких як диспепсія, запор та метеоризм.

У міжнародній заявці на патент WO 95/01803 запропонована фармацевтична композиція, яка містить фамотидин для лікування шлунково-кишкових порушень, таких як диспепсія, запор і необов'язково симетикон для полегшення метеоризму.

У європейській заявці на патент EP 1297825 запропонована композиція, яка містить симетикон та адсорбент у співвідношенні, яке становить принаймні 1:2,22, крім того, запропонована комбінація з іншими діючими речовинами, такими як бісакоділ.

Продукт PURGAZEN® фірми AGEFA GmbH, Австрія (<http://aposhop.aponet.at/OTCkatalog/htrn/purgazendragees.htm>) містить комбінацію 5 мг бісакодилу та 10 мг диметикону.

У європейській заявці на патент EP 1086701 A запропонована композиція, яка містить проносний засіб, зокрема бісакоділ або сенну; та симетикон для посилення ефективності проносного засобу.

Таким чином, існує велика потреба в лікарському засобі, який дозволяє досягати швидкого впливу, що приводить до зниження відчуття здуття живота та зменшення протягом ночі запору в схильних до запору індивідуумів.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що симетикон впливає на відчуття здуття живота, дискомфорт, пов'язаний з газоутворенням та метеоризмом у схильних до запорів індивідуумів, і зокрема комбінація, що містить бісакоділ, дозволяє досягати послаблення протягом ночі запору при істотно меншому метеоризмі.

Таким чином, винахід стосується застосування симетикону для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування схильних до запорів індивідуумів, які страждають від відчуття здуття живота протягом ночі.

Крім того, винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить від 80 до 300 мг, краще від 90 до 220 мг, найбільш краще приблизно 210 мг симетикону, від 2 до 20 мг бісакодилу та одного або декількох фармацевтично прийнятних носіїв і/або допоміжних речовин, причому симетикон зменшує відчуття здуття живота та метеоризм, не підсилюючи при цьому ефективність бісакодилу щодо запору.

Ще одним об'єктом винаходу є набір компонентів для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування схильних до запору індивідуумів, які страждають від відчуття здуття живота, який включає принаймні два компоненти

(а) один компонент містить від 80 до 300 мг, краще від 90 до 220 мг, найкраще приблизно 210 мг симетикону та фармацевтично прийнятний носій і/або допоміжну речовину,

(б) інший компонент містить від 2 до 20 мг бісакодилу та один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв і/або допоміжних речовин.

Крім того, винахід стосується способу лікування відчуття здуття живота протягом ночі в схильних до запору індивідуумів, який полягає в тому, що схильним до запорів індивідуумам вводять симетикон у терапевтично ефективній кількості.

Нарешті, винахід стосується виробу, який являє собою упаковку, яка містить пропоновану у винаході композицію, ефективну відносно лікування відчуття здуття живота в схильного до запорів індивідуума, де упаковка містить інструкцію, у якій зазначено, що композицію можна застосовувати для лікування відчуття здуття живота та дискомфорту, викликаного газоутворенням у схильного до запорів індивідуума.

На фіг. 1 показано: (у вигляді середніх балів) відчуття здуття живота залежно від часу після введення аж до дефекації

—◆— 10 мг бісакодилу;

—▲— 210 мг симетикону;

—■— 10 мг бісакодилу + 210 мг симетикону.

На фіг 2 показано: зміна відносно вихідного рівня (у вигляді середніх балів) відчуття здуття живота залежно від часу після введення аж до дефекації

—◆— 10 мг бісакодилу;

- ▲— 210 мг симетикону;
- 10 мг бісакодилу + 210 мг симетикону.

На фіг. 3 показано: загальна оцінка пацієнтами ефективності введення 10 мг бісакодилу (BSIO мг), 210 мг симетикону (SM210 мг) або 10 мг бісакодилу + 210 мг симетикону (BS10 мг + SM210 мг) на відчуття здуття живота. На фіг. 4 показано: загальна оцінка пацієнтами ефективності після введення 10 мг бісакодилу (BSIO мг), 210 мг симетикону (SM210 мг) або 10 мг бісакодилу + 210 мг симетикону (BS10 мг + SM210 мг) на запор.

У кращому варіанті здійснення винаходу симетикон застосовують для лікування схильних до запору індивідуумів, які страждають від відчуття здуття живота протягом ночі.

Доза симетикону на одне введення, пропонована в даному винаході для зменшення відчуття здуття живота в схильних до запору індивідуумів, як правило, становить від приблизно 80 до приблизно 300 мг, краще від приблизно 90 до приблизно 250 мг, більш краще від приблизно 100 до приблизно 220 мг, найкраще приблизно 210 мг. Стандартна доза може являти собою таблетку, капсулу або супозиторій, одну чайну ложку рідини або одну індивідуальну частину будь-якої іншої форми введення.

Поняття "схильний до запорів індивідуум", використане вище або нижче в даному описі, означає індивідуума, який страждає запором, обумовленим захворюваннями, певними лікарськими засобами; споживанням їжі, пов'язаними зі способом життя, статтю або віком або будь-якою іншою можливою причиною. Як правило, такий індивідуум являє собою чоловіка або жінку, переважно жінку, будь-якого віку, включаючи дітей, підлітків, дорослих та літніх індивідуумів, переважно індивідуумів у віці від 40 до 80 років, зокрема від 45 до 70 років, які схильні до серйозного запору. Як правило, схильного до запору індивідуума не можна піддавати лікуванню полісахаридами, які слабо абсорбуються.

Поняття "спільна терапія" (або "комбінована") щодо використання симетикону та проносного засобу включає введення кожного агента послідовно відповідно до графіка, який повинен забезпечувати сприятливі дії комбінації лікарських засобів, зокрема зменшення відчуття здуття живота протягом ночі та дефекацію на наступний ранок. Поняття стосується також спільного введення цих агентів практично одночасно, наприклад, у вигляді однієї капсули, яка містить зазначені діючі речовини у фіксованому співвідношенні або у вигляді декількох окремих капсул, які містять кожний агент; у даному випадку симетикон можна приймати в будь-який час доби, так що здуття живота можна лікувати відразу після його виникнення з досягненням швидкої дії.

Поняття "терапевтично ефективний" означає кількість кожного агента, застосовуваного в спільній терапії, за допомогою якого досягається зменшення здуття живота, дискомфорту, пов'язаного з газоутворенням, та зменшення запору, у результаті введення кожного агента, що дозволяє уникати шкідливих побічних дій, які, як правило, пов'язані з альтернативною терапією.

Поняття "швидке досягнення дії" щодо зменшення відчуття здуття живота означає дію, яка настає протягом періоду часу від 0 до 6 год, краще протягом 1 - 5 год, зокрема приблизно від 2 до 3 год після введення.

Поняття "протягом ночі" або "полегшення протягом ночі" щодо полегшення запору означає, що дефекація відбувається через 7-15 год, бажано через 8-14 год після введення, зокрема на наступний ранок при введенні приблизно за 0 - 3 год до відходу до сну, і не супроводжується ризиком передчасної дефекації.

Бажано повну дозу симетикону, зокрема від 80 до 300 мг вводити індивідуумам за 1 - 5 год, краще за 2 - 3 год до відходу до сну.

Крім того, кращою є комбінована терапія, де схильному до запорів індивідуумові, який потребує цього, здійснюють спільне введення проносного засобу, вибраного із групи, яка включає бісакодил, пікосульфат натрію та макроглі.

Кількість проносного засобу являє собою кількість бісакодилу, необхідну для досягнення необхідної дії, яка, як правило, становить від приблизно 2,0 до приблизно 20 мг, краще від приблизно 2,5 до приблизно 15 мг, і найкраще від приблизно 3,0 до приблизно 10,0 мг на дозу.

Найбільш краще здійснювати спільне введення від 2 до 20 мг, зокрема від 3 до 10 мг бісакодилу у вигляді об'єднаної форми або роздільно або роздільно та послідовно, якщо послідовне введення здійснюють через короткий проміжок часу.

Співвідношення симетикону та бісакодилу в композиціях, пропорованих у винаході, як правило, становить від 200: 1 до 2:1, краще від 100: 1 до 5:1, насамперед від приблизно 25:1 до 15:1.

Даний винахід можна здійснювати шляхом введення однієї або декількох капсул, таблеток, жувальних таблеток, рідких напоїв, супозиторіїв або інших фармацевтично прийнятних форм. Кращими є форми для перорального введення.

Кращим варіантом здійснення винаходу є фармацевтична композиція, яка містить два різних види гранул, одна з яких являє собою гранулу, що містить симетикон, зі швидким вивільненням, та другу гранулу, яка містить бісакодил, із пролонгованим вивільненням.

Для лікарських засобів, які вводять пероральним шляхом можна застосовувати звичайні відомі фармацевтично прийнятні носії і/або допоміжні речовини, такі як ентеросолюбильні полімери, полімери, які маскують смак, зв'язувальні речовини підсолоджувальні речовини, коригенти, диспергуючі речовини, агенти, що створюють буфер і т.п. у кількостях, які негативно не впливають на нові властивості лікарського засобу, який описаний та заявлений у даному винаході. Придатними ентеросолюбильними полімерними системами є поліметакрилати (наприклад EUDRAGIT L30D або S100, що надходять у продаж від фірми Rohm Company); фталат ацетатцелюлози; фталат полівінілацетату, фталат гідроксипропілметилцелюлози. Придатними зв'язувальними речовинами є мікрокристалічна целюлоза, фосфати кальцію, декстрати. Придатними диспергуючими речовинами є кроскармелоза натрію, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза і т.п. Придатними підсолоджувальними речовинами є цукор, сорбіт, сахарин, маніт, глюкоза, аспартам, сукралоза і т.п. Як коригенти можна застосовувати м'яту перцеву, м'яту колосову, корицю, ваніль і т.п. Більш докладний перелік відповідних добавок можна знайти в численних публікаціях, зокрема в енциклопедії вид-ва Remington.

Кращим є набір компонентів, який включає

(а) один компонент, який містить від 80 до 300 мг, краще від 80 до 220 мг, найкраще приблизно 210 мг симетикону у формі композиції з уповільненим вивільненням,

(б) один компонент, який містить від 2 до 20 мг, краще від 3 до 10 мг бісакодилу у формі композиції з пролонгованим вивільненням.

#### Приклади

Наведені нижче приклади призначені для ілюстрації деяких композицій, пропонованих у винаході. Їх слід розглядати винятково як приклади можливих процедур, які не обмежують обсяг винаходу.

Були проведені клінічні дослідження з метою порівняння впливу симетикону, бісакодилу та об'єднаних доз симетикону та бісакодилу на відчуття здуття живота схильних до запорів індивідуумів.

Дослідження були рандомізованими, відкритими та проводилися паралельно на декількох групах. Дослідження були розпочаті для визначення безпеки, переносимості та попередньої оцінки ефективності симетикону та бісакодилу для пацієнтів, які страждають запором.

Дослідження проводили з використанням

симетикону: 105 мг на капсулу,

бісакодилу: 5 мг на таблетку,

лікування полягало у введенні 2 таблеток і/або 2 капсул відповідно,

пацієнтам пропонували приймати лікарський засіб приблизно за 3 год до часу їх відходу до сну,

всі пацієнти, включаючи чоловіків та жінок, у віці від 45 до 80 років, являли собою амбулаторних пацієнтів.

У цих дослідженнях брали участь в цілому 30 схильних до запору пацієнтів, які страждають також здуттям живота.

10 пацієнтам вводили 210 мг симетикону;

10 пацієнтам вводили 10 мг бісакодилу; та

10 пацієнтам вводили 210 мг симетикону та 10 мг бісакодилу.

Оцінки безпеки включали оцінку профілю побічних дій, фізичні дослідження, вимірювання життєво важливих функцій (дефекація, здуття, вага, температура, частота серцевих скорочень, кров'яний тиск [BP]), клінічні лабораторні аналізи та інше.

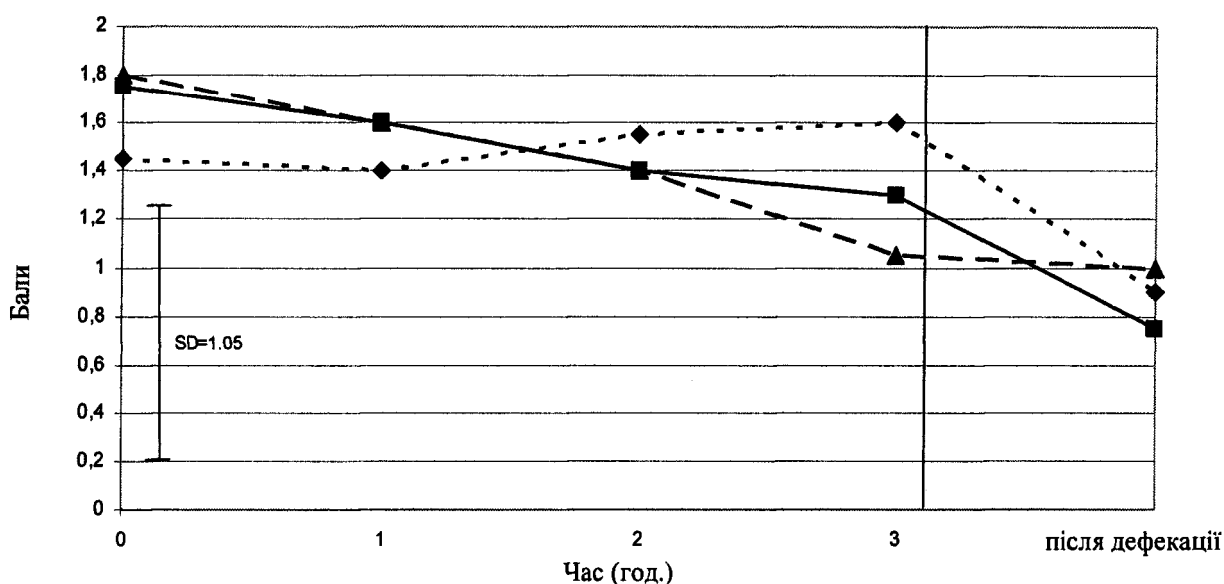
Всі аналізи безпеки проводили на призначеній для визначення безпеки популяції, яка являла собою всіх пацієнтів, які одержували принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу. Крім того, проводили статистичні дослідження життєво важливих функцій та результатів клінічних аналізів.

Результати, які стосуються моніторингу відчуття здуття живота, представлені на фіг 1-3.

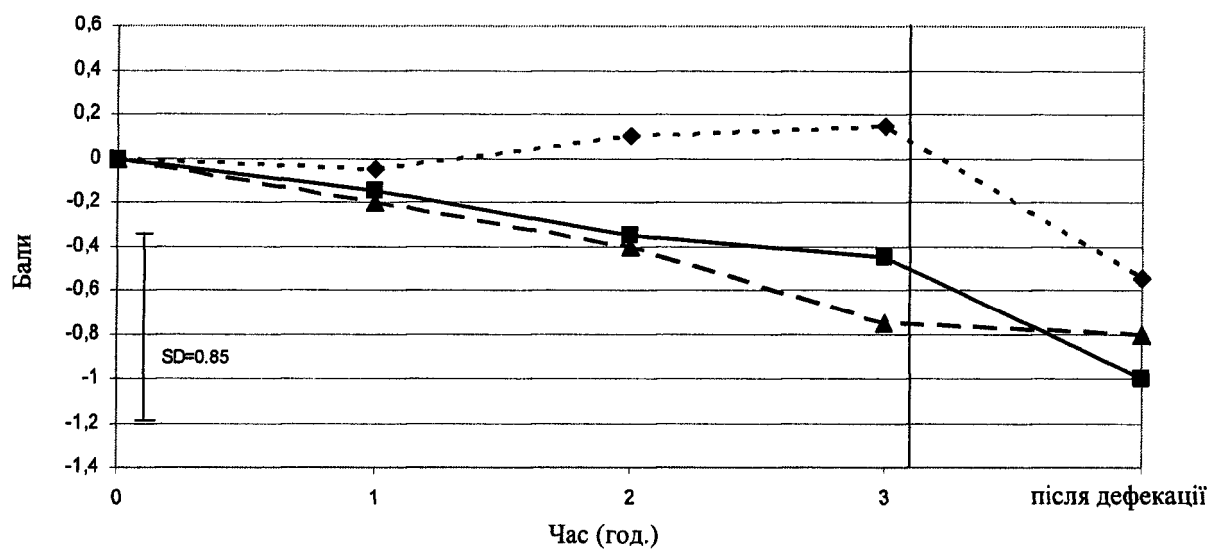
Крім того, на фіг. 4 представлені результати, які стосуються запору.

Результати, представлені на цих кресленнях, добре свідчать про те, що лікування схильної до запору людини за допомогою симетикону зменшує відчуття здуття живота відносно швидко після прийому всередину. Проносна дія бісакодилу в сполученні з безпосереднім впливом симетикону на відчуття здуття живота приводить до швидкого досягнення дії на відчуття здуття живота та після прийому ввечері до полегшення протягом ночі запору та супроводжується істотно меншим метеоризмом.

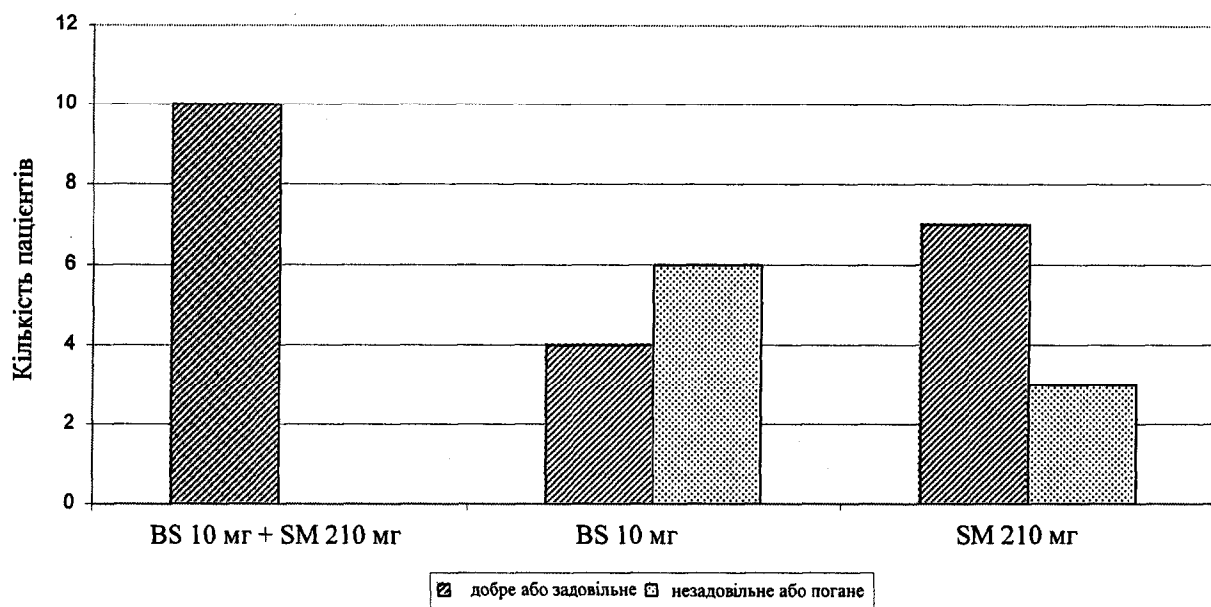
ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3



ФІГ. 4

