11000120
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

STABILIZÁLT GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY

A1

EGIS Gyógyszergyár Nyilvánosan Működő Részvénytársaság, Budapest

A bejelentés napja: 2010.03.01.

Kivonat

A találmány tárgya stabilizált gyógyászati készítmény, amely valamely gamma-aminovajsav (GABA) analógot és stabilizálószerként valamely diszacharidot vagy magasabb poliolt és adott esetben szokásos gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti stabilizált gyógyászati készítmény számos betegség – pl. epilepszia, Alzheimer-betegség vagy Parkinson-betegség – kezelésére alkalmazható.

Dr. Simig Gyula
kutatási igazgató

Kazóné Daróczi Klára
iparjogvédelmi osztályvezető

Kim A

10.07.05.

Jelentés a bejelentésről

P 10 00120



P 10 00120

57

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

EGIS Gyógyszergyár és a Magyarországi Paténcsúgó Társaság közös tulajdonú

STABILIZÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

EGIS Gyógyszergyár
Nyilvánosan Működő Részvénytársaság, Budapest

Feltalálók: később közöljük

A bejelentés napja: 2010.03.01.



A TALÁLMÁNY MŰSZAKI TERÜLETE

A jelen találmány valamely gamma-aminovajsav („GABA”) analógot tartalmazó stabilizált gyógyászati készítményre és ennek előállítására vonatkozik. Találmányunk közelebbről valamely GABA analógot és stabilizálószerként valamely diszacharidot vagy magas poliolot tartalmazó stabilizált gyógyászati készítményre vonatkozik.

A TALÁLMÁNY HÁTTERE

A gamma-aminovajsav („GABA”) emlősök központi idegrendszerének fő gátló neurotranszmittere. A GABA a neuronális ingerlést szabályozza a specifikus transzmembrán receptorokhoz (Cl-csatornához kapcsolódó $GABA_A$ receptorok és G-fehérjékhez kapcsolódó $GABA_B$ receptorok) való kötődés révén, ami a nyugalomban levő membrán potenciál hiperpolarizációjának stabilizálódását eredményezi. A GABAerg neurotranszmisszió gyengülése az ember számos központi idegrendszeri rendellenességének patofiziológiájában (mint szorongás, epilepsziás rohamok, mozgási rendellenességek, pánik, depresszió, alkoholizmus, fájdalom és mániás viselkedés) szerepet játszik. Az irodalomban számos GABA analógot szintetizáltak és írtak le. A szintetizált GABA analógok közül a gabapentint, pregabalint, vigabatrint és baclofent kereskedelmi forgalomba hozták különböző rendellenességek kezelése céljából.

Az 1-aminometil-ciklohexán-ecetsav (gabapentin) olyan gyógyászati hatóanyag, amely a GABA (gamma-aminovajsav) hatásait szimulálja, azonban nem kötődik a GABA receptorhoz (pl. $GABA_A$ és $GABA_B$ receptorok), valamint a GABA felvételt nem befolyásolja. A gabapentin a központi idegrendszerben a neuronok kalcium-csatornájának alfa-2-delta alegységével kölcsönhatásba lép, csökkenti a neuronokba irányuló kalcium-ion áramlást és ezáltal a neuronok ingerelhetőségét csökkenti. A gabapentin – a GABA-hoz hasonlóan – enyhítheti a túlzottan aktív neurális körfolyamatot. A 4 024 175 és 4 087 544 sz. USA szabadalomban leírt és az USA-ban NEURONTIN[®] védjegyzett néven forgalomba hozott gabapentint különböző betegségek (pl. epilepszia, gyengeség, hipokinézia és koponyatraumák kezelésére használják. Az 5 084 479 sz. USA szabadalomban leírták gabapentin felhasználását neurodegeneratív betegségek (pl. Alzheimer-betegség, Huntington-betegség vagy Parkinson-betegség és amiotrófiás laterális szklerózis) kezelésére. Az 5 025 035 sz. USA szabadalom szerint a gabapentin depresszió kezelésére alkalmazható. Az 5 510 381 sz. USA szabadalomban e vegyület mánia és bipoláris rendellenességek kezelésére történő felhasználása került ismertetésre.



Az 5-metil-3-aminometil-hexánsav (pregabalin) képletű GABA analóg a központi neuronális ingerlékenységet csökkenti a központi idegrendszerben a neuronok kalcium-csatornájának kiegészítő alfa-2-delta alegységéhez történő kötődés révén. Az 5 563 175 és 6 197 819 sz. USA szabadalomban leírt és az USA-ban LYRICA® védjegynéven forgalmazott pregabalint perifériális neuropátiás fájdalom, epilepszia és GAD kezelésére használják. A pregabalin továbbá krónikus fájdalom-rendellenességek (pl. fibromyalgia és gerincagy-sérülések) kezelésében is hatékonynak bizonyult. A 6 117 906 sz. USA szabadalomban a pregabalin szorongás kezelésére, a 6 001 876 sz. USA szabadalomban pregabalin fájdalom kezelésére, a 6 127 418 sz. USA szabadalomban pregabalin gasztrointesztinális károsodások kezelésére és a WO 98/58641 sz. PCT közrebocsátási iratban pregabalin gyulladásgátlószerként történő felhasználását írták le.

A GABA analógok jelentős problémája, hogy a szintézis és/vagy formulázás és/vagy tárolás alatt toxikus szennyezések (pl. a megfelelő gamma laktámok) képződnek. A GABA analógok aminocsoportja a funkcionális karboxilcsoporttal laktámképződés közben reakcióba lép. A GABA analóg molekulák amino- és karboxil-csoportja között lejátszódó intramolekuláris kondenzáció okozta autobomlás során keletkező megfelelő laktámok a GABA analógok formulázása során súlyos nehézségeket okoznak és biztonsági okokból a minimumra csökkentendők. A GABA analógok a szokásos tárolási körülmények között és víz jelenlétében nemkívánatos laktám-melléktermékek képződésére hajlamosak. A GABA analóg-tartalmú készítmények gyártása során felhasználható sok excipiens az idő előrehaladásával a megfelelő laktámok képzésére hajlamos oly módon, hogy a GABA analóg molekulában levő amino- és karboxil-csoport között lejátszódó dehidratációs reakciót gyorsítja. Ezenkívül a GABA analóg és a formulázásnál felhasznált excipiensek közötti reakciót a gyógyászati készítmények előállításánál felhasznált víz vagy szerves oldószer tovább gyorsítja. A GABA analógok időben lejátszódó, laktám-képződéshez vezető bomlása a hatóanyagok kémiai szerkezetének tulajdonítható és víz hatására alakul ki függetlenül attól, hogy a GABA analóg oldatban vagy szilárd formában van-e jelen. A gabapentin esetében keletkező intramolekuláris laktám (4-ciklohexil-pirrolidon) toxikusabbnak tűnik, mint a gabapentin. A pregabalin ciklikus laktámja (4-izobutil-pirrolidin-2-on) ugyancsak nemkívánatos melléktermék. Ezért a GABA analógot tartalmazó gyógyászati készítmények kifejlesztése és tárolása során a laktám-szennyezések ellenőrzése és monitorozása fontos paraméter.



A GABA molekulában levő primer aminocsoport a laktámgyűrű képzésén kívül más redukáló karbonil funkciós csoportokkal is reagálni képes. Ismeretes, hogy bizonyos excipiensekkel (pl. laktóz) a pregabalin Maillard-reakcióba lép és konjugátumokat képez. A reakciótermék egy egyszerű glikozilamin, amely a laktózból és a pregabalin aminocsoportjából vízvesztéssel képződik. A pregabalin-tartalmú készítményekben kb. 7 olyan bomlásterméket azonosítottak, amelyek Maillard-reakcióból leszármaztatható pregabalin-konjugátumok (referencia). E pregabalin konjugátumokban további laktámképződést figyeltek meg. Kívánatos olyan gyógyászati készítmények kifejlesztése, amelyek konjugátumokat képező excipienseket nem tartalmaznak, következésképpen ilyen konjugátumoktól lényegében mentesek és a tárolási körülmények között stabilitásukat megőrzik.

Az irodalomban különböző kísérletekről számoltak be a hatóanyag vagy felhasználásra kész gyógyszeradagolási forma alakjában levő GABA analógok laktámképző hajlamának csökkentésére és GABA analóg-tartalmú stabil gyógyászati készítmények kifejlesztésére. A 6 054 482 sz. USA szabadalmi leírásban 20 ppm-nél kevesebb ásványi sav aniont tartalmazó gabapentin előállítását írták le. Az ismertetett gyógyászati készítmények lényegében az alábbi komponensekből állnak: (i) hatóanyagként szabad aminosav formájában levő, kristályos, vízmentes, kevesebb mint 0,5 % megfelelő laktámot és 20 ppm-nél kevesebb ásványi sav aniont tartalmazó gabapentin és (ii) egy vagy több gyógyászatilag alkalmas adjuváns, amely(ek) a gabapentinnek a megfelelő laktám-formává történő átalakulását 25°C-on és 50 % atmoszférikus nedvességtartalom mellett 1 éves tárolás után a gabapentin tömegére vonatkoztatva legfeljebb 0,2 tömeg% mértékben segíti(k) elő; adjuvánsként hidroxipropilmetilcellulóz, polivinilpirrolidon, crospovidon, poloxamer 407, poloxamer 188, nátrium-keményítő-glikolát, kopolividon, kukoricakeményítő, ciklodextrin, laktóz, talkum, valamint demetilamino-metakrilsav és semleges metakrilsav-észter kopolimerek alkalmazhatók.

Az 1 077 692 B1 sz. európai szabadalmi leírás szerint alfa-aminosavak stabilizálószerként alkalmazhatók 4-amino-3-helyettesített butánsav-származékokat tartalmazó gyógyászati készítményekben. A stabilizálószer a molekulában autokondenzáció révén lejátszódó laktám-képződést megakadályozza. Az 1 077 691 B1 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett 4-amino-3-helyettesített-vaajsav-származék-tartalmú gyógyászati



készítményekben a formulázás és tárolás alatt lejátszódó laktám-képződést oly módon gátolják meg, hogy a párolgást és a kismennyiségű maradék víz mozgását a szilárd készítményben stabilizálószerként működő nedvesítőszer hozzáadásával blokkolják. A WO 2008/003285 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírt pregabalin-tartalmú készítmények egy vagy több segédanyagot (alkáliföldfém-foszfátok vagy pentitek és/vagy hexitek vagy poliakrilátok) tartalmaznak, szacharidoktól (pl. laktóz) nagymértékben mentesek és stabilizáló aminosavakat nem igényelnek. A WO 2005/051384 sz. nemzetközi közrebocsátási irat kalcium-karbonát stabilizálószerként történő felhasználására vonatkozik pl. pregabalint vagy gabapentint tartalmazó szilárd gyógyászati készítményekben. A 6 488 964 sz. USA szabadalmi leírás bevont pregabalin részecskék gyártására vonatkozik, amelyek laktám-tartalma 0,5 %-nál kisebb; a polimetakrilát aminoetil-metakrilát kopolimereket és/vagy cellulóz polimereket legalább egy szerves oldószerben tartalmazó oldatban a részecskékre permetezik. A 2008/0058420 A1 sz. USA szabadalmi bejelentésben ismertetett gyógyászati készítmények gabapentint és olyan excipiensek keverékét tartalmazzák, amelyek nem segítik elő a gabapentin megfelelő laktám-szennyezéssé történő átalakulását, továbbá az alábbi komponenseket is tartalmazzák: (i) csúsztató anyagként valamely gyenge sav kalciumsója; (ii) lubrikánsként hidrogénezett ricinusolaj vagy gliceril-behenát; és adott esetben (iii) hígítóanyagként valamely monoszacharid cukor (pl. szorbit, xilit, mannit, fruktóz, dextróz vagy eritrit) vagy polisacharid-származékok (pl. szacharóz, mannit, izomaltóz, maltit, galaktomannán, alginsav vagy sói, pektinek, karragenén és maltodextrin). Az excipiensek három különböző csoportján alapuló gabapentin-készítményeket leírtak, azonban a gabapeptin stabilizálását vagy a megfelelő laktám-szennyezéssé történő átalakulását megakadályozó specifikus excipiens-csoportokat nem ismertettek. A készítményekben a laktám-szennyezés mennyisége 25°C-on 60 % relatív nedvességtartalom mellett és/vagy 30°C-on 65 % relatív nedvességtartalom mellett történő tárolás után a gabapentin tömegére vonatkoztatva a leírás szerint 0,2 %-nál kevesebb.

Az EP 1 395 242 A sz. európai közrebocsátási irat valamely GABA analógot (pl. pregabalin vagy gabapentin) és egy vagy több 2-6 szénatomos többértékű alifás alkoholként glicerint, xilitet, szorbitot, mannitot vagy glicerint és xilit keverékét tartalmazó, kb. 5,5 és kb. 7,0 közötti pH-értékű folyékony gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek 2-10°C-on, 18-24 hónapon át történő tárolás után 0,5 tömeg%-nál kevesebb gabapeptin-laktámot vagy pregabalin-laktámot tartalmaznak. A készítmények kb. 25-75



tömeg/térfogat% mennyiségben tartalmazzák az egy vagy többértékű alkoholt. Az EP 1 543 831 A sz. európai közrebocsátási irat szerinti vizes orális gyógyászati készítmények megfelelő adjuvánsokat tartalmazó vizes folyadékban oldott vagy diszpergált pregabalint tartalmaznak. A készítményeket az jellemzi, hogy a gyógyászati készítmény savasságát 6,5-nél kisebb és 5,5-nél nagyobb stabil pH-tartományra állítják be és a folyékony készítményt metil- és etil-parabén 3:1-5,1 tömeg/térfogat arányú keverék kombinációjával stabilizálják. A WO 2007/107835 sz. PCT közrebocsátási irat valamely GABA analógot és 2-6 szénatomos többértékű alkoholt tartalmazó stabil orális folyékony készítményre vonatkozik, mimellett a 2-6 szénatomos többértékű alkohol glicerint, xilit, szorbit, mannit vagy ezek keveréke lehet és mennyisége a készítményre vonatkoztatva 20 tömeg/térfogat% vagy ennél kisebb érték. A fenti készítmény megfelelő laktám analóg tartalma kb. 2-10 °C-on 18-24 hónapon át történő tárolás után 0,5 tömeg%-nál kevesebb (a készítmény össztömegére vonatkoztatva).

A fentiekből következik, hogy igény mutatkozott laktám-szennyezésektől lényegében mentes GABA analógokat tartalmazó gyógyászati készítmények iránt. Bár az irodalomban néhány stabilizált készítményt leírtak, kívánatosak olyan GABA analóg-tartalmú új készítmények, amelyek kitűnő tárolási stabilitást mutatnak és a tárolás alatt a laktámképződés minimális. Igény mutatkozott továbbá olyan készítmények iránt, amelyek stabilitásuk mellett tárolás alatt a megkívánt in vitro kioldódást és biológiai értékesülést mutatják. Ezenkívül szükség van olyan excipiensek azonosítására, amelyek a GABA analógokat tartalmazó gyógyászati készítményekben történő felhasználása során a megfelelő laktám-formává történő bomlást megakadályozzák vagy minimalizálják.

Meglepő módon azt találtuk, hogy GABA analógokat tartalmazó és alacsony GABA analóg laktám tartalmú gyógyászati készítmények stabilizálószerként valamely diszacharid vagy magas poliol felhasználásával állíthatók elő.

A találmány szerinti GABA analóg-tartalmú gyógyászati készítmények a GABA analóg mennyiségére vonatkoztatva kb. 0,2 tömeg%-nál, előnyösen kb. 15 tömeg%-nál kevesebb laktámot tartalmaznak.



Találmányunk tárgya továbbá eljárás valamely GABA analógot tartalmazó, a GABA analóg tömegére vonatkoztatva kb. 0,2 tömeg%-nál, előnyösen kb. 0,15 tömeg%-nál kevesebb GABA analóg laktám tartalmú stabilizált gyógyászati készítmények előállítására.

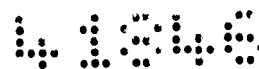
A TALÁL MÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

Találmányunk valamely GABA analógot tartalmazó stabilizált gyógyászati készítményekre vonatkozik. Találmányunk továbbá gyógyászati készítményekben levő GABA analóg bomlásának megakadályozása valamely diszacharid vagy magas poliol felhasználásával. Találmányunk tárgya továbbá valamely GABA analógot tartalmazó és a GABA analóg tömegére vonatkoztatva kb. 0,2 tömeg%-nál kevesebb, előnyösen kb. 0,15 tömeg%-nál kevesebb laktám-tartalmú stabilizált készítmény. Találmányunk továbbá a fenti stabilizált készítmények előállítására vonatkozik.

A TALÁL MÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

A találmány szerinti stabilizált gyógyászati készítmények valamely GABA analógot és stabilizálószerként valamely diszacharidot vagy magasabb poliolt tartalmaznak és laktám-szennyezésektől lényegében mentesek.

A jelen szabadalmi leírásban használt „GABA analóg” kifejezés a gamma-aminovajsavból (GABA) leszármaztatható vagy azon alapuló vegyületekre vonatkoznak. A találmányunk szerinti gyógyászati készítmények GABA analógnaként – nem korlátozó jelleggel – az alábbi vegyületeket tartalmazhatják: gabapentint, pregabalint, baclofent, vigabatrint, ((1R,5S)-3-aminometil-1,5-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1S,5R)-3-aminometil-1,5-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1R,5S)-3-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-3-il)-ecetsavat; ((1S,5R)-3-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-3-il)-ecetsavat; ((1S,2S,5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-2-il)-ecetsavat; ((1R,2S,5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-2-il)-ecetsavat; ((1S,2R,5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-2-il)-ecetsavat; ((1R,2R,5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-2-il)-ecetsavat; ((1R,5R,6S)-6-aminometil-biciklo[3.2.0] hept-6-il)-ecetsavat; ((1S,5S,6S)-6-aminometil-biciklo[3.2.0]hept-6-il)-ecetsavat; ((1R,5R,6R)-6-aminometil-biciklo[3.2.0]hept-6-il)-ecetsavat; ((1S,5S,6R)-6-aminometil-biciklo[3.2.0]hept-6-il)-ecetsavat; cis-((1S,2R,4S,5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; trans-((1S,2R,4S,5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1S,5R,6S,7R)-3-aminometil-6,7-dimetil-



biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1S,5R,6R,7S)-3-aminometil-6,7-dimetil-
 biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1R,2S,5S)-7-aminometil-3,3-dimetil-triciklo[3.3.0.0]
 okt-7-il)-ecetsavat; ((1R,6R,7S)-7-aminometil-biciklo[4.2.0]okt-7-il)-ecetsavat;
 ((1S,6S,7S)-7-aminometil-biciklo[4.2.0]okt-7-il)-ecetsavat; ((1R,6R,7R)-7-aminometil-
 biciklo[4.2.0]okt-7-il)-ecetsavat; ((1S,6S,7R)-7-aminometil-biciklo[4.2.0]okt-7-il)-
 ecetsavat; ((1R,7R,8S)-8-aminometil-biciklo [5.2.0]non-8-il)-ecetsavat; ((1S,7S,8S)-8-
 aminometil-biciklo[5.2.0]non-8-il)-ecetsavat; ((1R,7R,8R)-8-aminometil-
 biciklo[5.2.0]non-8-il)-ecetsavat; ((1S,7S,8R)-8-aminometil-biciklo[5.2.0]non-8-il)-
 ecetsavat; [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciklo[3.2.0]hept-6-il]ecetsavat; [(1S,5S,6R)-6-
 (aminometil) biciklo[3.2.0]hept-6-il]ecetsavat; (1RS,5RS,6RS)-6-
 (aminometil)biciklo[3.2.0]hept-6-il]ecetsavat; vagy [(1RS,6RS,7SR)-7-
 (aminometil)biciklo[4.2.0]okt-7-il]ecetsavat.

A GABA analóg továbbá származékai formájában is felhasználható, amelyek közül nem korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: sók, szolvátok, polimorfok, prodrugok (előgyógyszerek), hidrátok vagy enantiomerek vagy egyéb származékok. Találmányunk egyik kiviteli alakja szerint GABA analógnaként pregabalint vagy bármely sóját, szolvátját, polimorfját, előgyógyszerét, hidrátját vagy enantiomerjét vagy más származékát alkalmazhatjuk.

A „diszacharid vagy magasabb poliol” kifejezés hidrogénezett diszacharidokra, oligoszacharidokra vagy poliszacharidokra vagy bármely származékukra vonatkozik. A találmányunk szerint alkalmazott egy vagy több diszacharid poliol – nem korlátozó jelleggel – pl. az alábbi lehet: izomaltóz, hidrogénezett maltóz, laktit, maltit, izomaltit vagy származékaik. A találmányunk szerint felhasználható egy vagy több oligoszacharid vagy poliszacharid poliolként – nem korlátozó jelleggel – pl. az alábbiakat alkalmazhatjuk: maltotriit, maltotetrait vagy keményítő hidrolízisével, majd hidrogénezésével kapott más hidrogénezett oligo- vagy poliszacharidok, cellobiit, cellotriit, xilobiit, xilotriit, inulotriit vagy cellulóz hidrolízisével, majd hidrogénezésével kapott más oligo- vagy poliszacharidok, xilánok vagy fruktánok, pl. hidrogénezés után inulin. Találmányunk egyik kiviteli alakja szerint diszacharid poliolként izomaltózt, laktitot, maltitot vagy enantiomerjeit vagy származékait alkalmazhatjuk. Találmányunk másik kiviteli alakja szerint diszacharid poliolként izomaltózt alkalmazhatunk.



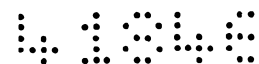
Találmányunk értelmében az „izomaltóz” kifejezés a két sztereoizomer, nevezetesen 6-O-alfa-D-glükopiranozil-D-szorbit (1,6-GPS) és 1-O-D-glükopiranozil-D-mannit (1,1-GPM) közel ekvimoláris keverékére vonatkozik, amely PALATINIT[®] védjegynéven ismert. Az „izomaltóz” kifejezés továbbá izomaltóz-változatokat is felölel, pl. az 1,6-GPS és 1,1-GPM olyan keverékeit, amelyekben a két komponens aránya az izomaltóz kvantitatív arányától eltér. Ilyen keverékek pl. az 5 578 339 sz. USA szabadalmi leírásban kerültek ismertetésre; ez az USA szabadalom hivatkozásként a jelen szabadalmi leírás részét képezi, különösen az 1,1-GPM és 1,6-GPS cukoralkohol-keverékek kvantitatív összetételével és előállítási eljárásával kapcsolatban. Egy ilyen izomaltóz-variáns összetétele a következő: 10 t% - 50 t% 1,6-GPS, 2 t% - 20 t% 1,1-GPS és 30 t% - 70 t% 1,1-GPM keverékei vagy 5 t% - 10 t% 1,6-GPS, 30 t% - 40 t% 1,1-GPS és 45 t% - 60 t% 1,1-GPM keverékei.

A „laktám-szennyezés” vagy „megfelelő laktám” kifejezés a GABA analóg vagy származéka gamma-aminocsoportja és karboxilcsoportja intramolekuláris kondenzációs reakciója révén keletkező nemkívánatos bomlástermékekre vonatkozik. A GABA analóg ciklizációs terméke a megfelelő laktám vagy laktám-szennyezés.

A „bármely laktám-szennyezéstől lényegében mentes” kifejezés olyan találmányunk szerinti GABA analóg készítményekre vonatkozik, amelyek a GABA analóg tömegére vonatkoztatva nem több mint kb. 0,2 tömeg%, előnyösen nem több mint kb. 0,15 tömeg% laktám-szennyezést tartalmaznak.

A találmány szerinti készítmények a GABA analógot kb. 10 % és kb. 99 % közötti mennyiségben tartalmazzák.

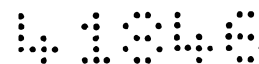
A találmány szerinti gyógyászati készítmények kb. 10 % és kb. 90 % közötti mennyiségben tartalmazzák pregabalint. A találmány egyik kiviteli alakja szerint a legfeljebb 50 mg pregabalin-tartalmú gyógyászati készítmények előnyösen kb. 10-60 tömeg% pregabalint, még előnyösebben kb. 20-50 tömeg% pregabalint, különösen előnyösen kb. 25 tömeg% pregabalint tartalmaznak, a készítmény össztömegére vonatkoztatva. A találmány szerinti több mint 50 % pregabalint tartalmazó gyógyászati készítmények előnyösen kb. 40-99 tömeg%, különösen előnyösen kb. 50-85 tömeg% pregabalint, különösen előnyösen kb. 70-80 tömeg% pregabalint tartalmaznak, a készítmény össztömegére vonatkoztatva.



A találmány szerinti készítményekben a diszacharid vagy magasabb poliol stabilizálószer mennyisége kb. 0,01 tömeg% és kb. 75 tömeg% közötti érték, a készítmény össztömegére vonatkoztatva. Találmányunk egyik kiviteli alakja szerint a készítmény diszacharid- vagy poliol-tartalma kb. 0,01-65 tömeg%, a készítmény össztömegére vonatkoztatva. Találmányunk másik kiviteli alakja szerint a készítmény diszacharid- vagy magas poliol-tartalma kb. 0,01-50 tömeg%, a készítmény össztömegére vonatkoztatva. A készítmény izomaltóz-tartalma előnyösen kb. 0,01-75 tömeg%, a készítmény össztömegére vonatkoztatva. A találmány szerinti készítményben a GABA analóg és a stabilizálószer aránya kb. 1:9 és kb. 9:1 közötti érték. Találmányunk egyik kiviteli alakja szerint a pregabalin és izomaltóz aránya kb. 1:9 és kb. 9:1 közötti érték.

A „készítmény” és „formuláció” kifejezések egymással felcserélhetők és a beteg számára beadagolható gyógyászati készítményeket jelölnek. A találmány szerinti stabilizált készítmények szilárdak vagy folyékonyak lehetnek.

A találmányunk szerinti, GABA analóg-tartalmú gyógyászati készítmények valamely diszacharidot vagy magas poliolt tartalmaznak, stabilak, laktám-szennyezésektől a forgalomban levő készítményekkel összehasonlítva lényegében mentesek. Az egyik kiviteli alak szerinti, pregabalint és diszacharidot vagy magasabb poliolt tartalmazó stabilizált gyógyászati készítmények meglepő módon stabilak és a kereskedelmi forgalomban levő Lyrica[®] védjegynevű pregabalin készítménnyel összehasonlítva laktám-szennyezésektől lényegében mentesek. Anélkül, hogy szabadalmunk oltalmi körét elméleti megfontolások által korlátoznánk, megjegyezzük, hogy a találmányunk szerinti, laktám-szennyezésektől lényegében mentes szilárd gyógyászati készítmények magasfokú stabilitása azon alapul, hogy a felhasznált alacsony higroszkóposágú és nem-reduktív jellegű diszacharidok vagy magasabb polioloak a nedvességet kevésbé veszik fel és a GABA analógot vagy azt tartalmazó gyógyászati készítményt megvédik a környezetben levő nedvességtől vagy a készítmény inherens egyensúlyi nedvességtartalmától. Ezáltal a készítményben levő GABA analóg bomlása nagymértékben csökken. A találmányunk szerinti gyógyászati készítményekben levő diszacharid vagy poliol stabilizálószer hatására szignifikáns mértékben csökkennek a nedvesség által indukált, ciklizációhoz vezető bomlási folyamatok, valamint a komprimálás által beindított és a nedvesség vagy ionos folyamatok által okozott dehidratálás által megkönnyített termikus dehidratálódás.



Ugyancsak elméleti fejtegetések által okozott korlátozások nélkül megemlítjük, hogy a stabilizálószerke – mint az izomaltóz – higroszkóposága alacsony, hővel szemben stabilak, a nedvességgel szemben stabilizáló hatást fejtenek ki és ezáltal a GABA analóg molekulákkal kialakuló autokondenzációhoz vezető bomlási reakciókat nem gyorsítják. Az izomaltóz 25°C-on és 85 %-ig terjedő relatív nedvességtartalom mellett nedvességet gyakorlatilag nem vesz fel, nem reduktív jellegű és ezért a készítményekben Maillard-reakcióra visszavezethető színképződést nem okoz. Meglepő módon az izomaltóz GABA analógot tartalmazó szilárd készítményekben stabilizálószerként viselkedik. Az izomaltóz felhasználása által a készítményben a bomlástermékek mennyisége jelentősen csökken és különösen a laktám-képződés minimalizálódik. Az izomaltóz vagy bármely más diszacharid vagy poliol a GABA analóg keserű ízét elfedi és ezáltal stabilizálás mellett a készítmény íz-maszkírozó komponenseként is működik.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a diszacharidok vagy magasabb polioloak a találmányunk szerinti folyékony készítményekben stabilizálószerként alkalmazhatók és e készítmények bármely laktám-szennyezéstől gyakorlatilag mentesek, azaz laktám-tartalmuk kb. 0,2 tömeg%-nál nem nagyobb, előnyösen kb. 0,15 tömeg%-nál nem nagyobb, a készítmény GABA analóg-tartalmára vonatkoztatva. A találmány szerinti folyékony készítményekben a diszacharidok vagy magasabb polioloak stabilizáló és tartósító hatást fejtenek ki.

A találmány szerinti stabilizált gyógyászati készítmények továbbá adott esetben legalább egy gyógyászatiilag alkalmas excipienst tartalmazhatnak. A „gyógyászatiilag alkalmas excipiens” kifejezésen biológiai vagy más szempontból megfelelő, a betegek szervezetébe káros biológiai hatások kifejtése nélkül juttatható és a találmány szerinti készítmények komponenseivel káros kölcsönhatásba nem lépő anyagok értendők. A találmányunk szerinti készítményekben csak olyan gyógyászatiilag alkalmas excipiensek alkalmazhatók, amelyek reakcióképes funkcionális aldehid vagy keto csoportokat nem tartalmaznak, minthogy e funkciós csoportok a felhasznált hatóanyagokkal reakcióba lépnek.

A találmány szerinti stabilizált gyógyászati készítményekben gyógyászatiilag alkalmas excipienként pl. az alábbi anyagokat alkalmazhatjuk; a felsorolás nem korlátozó jellegű: hígítóanyagok, kötőanyagok, szétesést elősegítő anyagok, lubrikánsok, színezőanyagok,



ízesítőanyagok, pH beállítására szolgáló anyagok, viszkozitást beállító anyagok, mesterséges és természetes édesítőszer stb. A hígítószerk közül – nem korlátozó jelleggel – az alábbiakat említjük meg: talkum, mannit, xilit, szacharóz, szorbit, mikrokristályos cellulóz, kétbázisú kalciumfoszfát, keményítő, kukoricakeményítő, részlegesen előzselenizált keményítő stb. és ezek kombinációi.

A felhasználható kötőanyagok közül – nem korlátozó jelleggel – az alábbiakat említjük meg: mikrokristályos cellulóz, polietilén-glikol, polivinilpirrolidon, előzselenizált keményítő, részlegesen előzselenizált keményítő, hidroxipropilmetilcellulóz, hidroxipropilcellulóz stb. vagy ezek kombinációi. Szétesést elősegítő anyagként – nem korlátozó jelleggel – az alábbiakat említjük meg: nátrium-keményítő-glikolat, nátrium-karboximetil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, crospovidone, polivinilpirrolidon, metilcellulóz, keményítő, részlegesen előzselenizált keményítő stb. vagy ezek kombinációi. A felhasználható lubrikánsok közül – nem korlátozó jelleggel – pl. az alábbiakat említjük meg: magnézium-sztearát, kalcium-sztearát, cink-sztearát, nátrium-sztearil-fumarát stb. vagy ezek kombinációi.

A találmány szerinti stabilizált szilárd GABA analóg-tartalmú gyógyászati készítmények a gyógyászatban szokásos formákban állíthatók elő, amelyek közül – nem korlátozó jelleggel – az alábbiakat említjük meg: kapszulák, tabletták, granulák, pelletek, porok, pasztillák, többretegű tabletták stb. A gyógyászati készítmények továbbá a felhasználás előtt végső formára hozott diszpergálható tabletták, száraz porok vagy granulák formájában is előállíthatók. A gyógyászati készítmények – különösen tabletták vagy kapszulák – azonnali vagy módosított hatóanyag-leadású formában alakíthatók ki. Ennek megfelelően a találmányunk szerinti tabletták azonnali hatóanyag-leadású, módosított hatóanyag-leadású vagy a szájban széteső formában állíthatók elő.

A találmány szerinti GABA analóg-tartalmú stabilizált gyógyászati készítmények folyékonyak is lehetnek. Ide tartoznak pl. az oldatok, szirupok, szuszpenziók és emulziók, különösen a vizes vagy glikolos oldatok. A parenterális adagolásra szolgáló injekciók vizes polietilén glikolos oldatok lehetnek.

Találmányunk továbbá eljárás a találmány szerinti GABA analógot tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.



Az eljárást oly módon végezhetjük el, hogy valamely GABA-analógot és stabilizálószerként valamely diszacharidot vagy magasabb poliolt és adott esetben szokásos gyógyászatilag alkalmas excipienseket összekeverünk, majd a keveréket gyógyászati felhasználásra alkalmas formára hozzuk.

A találmányunk szerinti eljárás előnyös foganatosítási módja szerint GABA analóggént pregabalint és stabilizálószerként izomaltózt alkalmazunk.

A találmányunk szerinti eljárással szilárd vagy folyékony stabilizált gyógyászati készítmények állíthatók elő. Az eljárás egyik foganatosítási módja szerint oly módon járhatunk el, hogy a hatóanyagot és stabilizálószerrel adott esetben további gyógyászatilag alkalmas excipiensekkel együtt szárazon összekeverjük, majd tablettákká préseljük vagy szilárd kapszulákba töltjük. Másik foganatosítási mód szerint a granulátot bármely megfelelő módszerrel tablettákká préseljük. A szilárd granuláláson kívül bármely más granuláló módszer felhasználható, pl. nedves granulálás, ömledékes granulálás stb. A gyógyászati készítmények előállításánál ügyelnünk kell arra, nehogy a GABA analóg megfelelő laktámformája képződjék és a készítmény megfelelő stabilitású legyen.

A találmányunk szerinti eljárás másik kiviteli alakja szerint a gyógyszergyártás ismert módszereivel a találmány szerinti stabilizált granulátot vagy pelleteteket állítunk elő.

A GABA analógot tartalmazó porok, granulák vagy tabletták adott esetben bevonattal láthatók el. A bevonatok esztétikusak vagy funkcionálisak lehetnek. A felületi bevonást önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el, pl. fluidágyas vagy forgóüstös módszerrel. Filmképző anyagként – korlátozó jelleg nélkül – az alábbiak alkalmazhatók: hidroxipropilcellulóz (HPC), hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC) stb., polivinilpirrolidon, Kollidon-VA64. Bevonószerként pl. eudragitok stb. alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá a találmány szerinti valamely GABA analógot tartalmazó stabilizált gyógyászati készítmények felhasználása különböző betegségek vagy megelőzésére, különösen az alábbi indikációkban: epilepszia, ájulási rohamok, hipokinézia, koponyasérülések, neurodegeneratív rendellenességek, mint pl. Alzheimer-betegség, Huntington-betegség vagy Parkinson-betegség és amiotróf laterális szklerózis,



depressziók, mániás és bipoláris rendellenességek, szorongás, pánikbetegség, vesekólika, álmatlanság, gasztrointesztinális károsodás, inkontinencia, fájdalmak, beleértve a neuropátiás, izom- és csontfájdalmakat, vagy migrént.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás epilepszia, ájulási rohamok, hipokinézia, koponyasérülések, neurodegeneratív rendellenességek, mint pl. Alzheimer-betegség, Huntington-betegség vagy Parkinson-betegség és amiotróf laterális szklerózis, depressziók, mániás és bipoláris rendellenességek, szorongás, pánikbetegség, vesekólika, álmatlanság, gasztrointesztinális károsodás, inkontinencia, fájdalmak, beleértve a neuropátiás, izom- és csontfájdalmakat, vagy migrént, kezelésére vagy megelőzésére, oly módon, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely, a találmány szerinti stabilizált gyógyászati készítményt adunk be.

A fenti szabadalmi leírásban találmányunkat és annak specifikus fogatosítási módjait és kiviteli alakjait részletesen ismertettük. Bizonyos módosítások és ekvivalensek a szakember számára nyilvánvalóak és ezek ugyancsak találmányunk oltalmi körébe tartoznak. A jelen találmány további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy az oltalmi kört ezekre a példákra korlátoznánk.



PÉLDÁK

1. példa

Pregabalin különböző excipiensekkel képezett keverékei stabilitásának összehasonlító értékelése

Preformulációs vizsgálatokat végeztünk különböző excipienseknek pregabalin stabilitására kifejtett hatásának értékelése céljából. A formulázás előtti keverék százalékos laktám-tartalmát HPLC úton határoztuk meg.

Sor-szám	Komponens neve	Körülmények	Ismert szennyezések %
		Időpont	Lactum RRT=3.91
1.	Pregabalin	Kezdeti	<0.0003
		60°C/2 hét /zárt	0.006
		40°C/75% RH/4 hét /nyitott	0.004
2.	Pregabalin +laktóz monohidrát (Supertab 30GR) (1:3)	Kezdeti	<0.0003
		60°C/2 hét /zárt	0.017
		40°C/75% RH/4 hét /nyitott	0.004
3.	Pregabalin +talkum (1:0.5)	Kezdeti	<0.0003
		60°C/2 hét /zárt	0.031
		40°C/75% RH/4 hét /zárt	0.006
		40°C/75% RH/4 hét /nyitott	0.008
4.	Pregabalin + kolloid szilícium dioxid (Aerosil 200P) (1:0.25)	Kezdeti	0.002
		60°C/2 hét /zárt	0.68
		40°C/75% RH/4 hét /nyitott	0.16
5.	Pregabalin + izomaltóz (galenIQ960) (1:3)	Kezdeti	0.003
		60°C/2 hét /zárt	0.009
		40°C/75% RH/4 hét /zárt	0.001
		40°C/75% RH/4 hét /nyitott	0.001
6.	Lyrica kapszula por (50 mg) (aktív laktóz monohidrátot, kukorica keményítőt és talkumot tartalmaz)	Kezdeti	0.020
		60°C/2 hét/zárt	0.145
		40°C/75% RH/4 hét/nyitott	0.043



7.	Lyrica kapszula por (300 mg) (aktív laktóz monohidrátot, kukorica keményítőt és talkumot tartalmaz)	Kezdeti	0.012
		60°C/2 hét/zárt	0.068
		40°C/75% RH/4 hét/nyitott	0.014

(RH = relatív nedvességtartalom)

A fenti táblázatból látható, hogy a pregabalin hatóanyag laktám képződése közben, az idő elteltével bekövetkező bomlása izomaltóz felhasználásával megakadályozható. Az összehasonlító adatokból nyilvánvaló, hogy a preformulációs keverékben levő pregabalin laktámképződése izomaltóz jelenlétében lényegesen alacsonyabb, mint a forgalomban levő LYRICA® készítmény esetében.

2. példa

25 % hatóanyagot tartalmazó pregabalin kapszulák készítése (1473-050-25)

Komponens	mg/kapszula
Pregabalin	25
Izomaltóz	35
Részlegesen zselatinált keményítő, USP	35
Talkum, USP	5
Össztömeg	100

A pregabalint a talkumot kivéve az összes excipiennsel szitáljuk és összekeverjük. A keverékhez a szitált talkumot hozzáadjuk, majd összekeverjük. A hatóanyag és excipiensek keverékét kézi kapszulatöltőgéppel felhasználásával kapszulákba töltjük.

In vitro kioldódási vizsgálat

Az *in vitro* kioldódási vizsgálatot a jelen példa szerint előállított és forgalomban levő Lyrica® kapszulák alkalmazásával, USP II típusú készülékben, 900 ml 0,1 n sósavban percnkénti 50 fordulat mellett végezzük el. Az összehasonlító kioldódási profilt az alábbi táblázatban tüntetjük fel:



Idő (perc)	Hatóanyag-fel szabadulás, %			
	Lyrica® 25mg		Jelen példa szerinti pregabalin kapszulák	
	Kezdeti	1 M 40°C/75% RH	Kezdeti	1 M 40°C/75 % RH
5	78.5	70.7	97.3	98.0
10	96.4	91.2	101.1	103.0
15	98.5	96.3	100.8	103.4
30	100.7	102.1	101.2	103.7

(RH = relatív nedvességtartalom)

Assay

A jelen példa szerint előállított pregabalin kapszulákat meghatározzuk és a kereskedelmi forgalomban levő Lyrica® készítménnyel összehasonlítjuk. A kapott eredményeket az alábbi táblázatban tüntetjük fel:

Készítmény	Kezdeti	1 M 40°C/75 % relatív nedvesség- tartalom
LYRICA 25mg	102.9	99.2
Jelen példa szerinti pregabalin kapszulák	101.1	104.7

Stabilitási vizsgálatok

A jelen példa szerint készített pregabalin kapszulák stabilitását meghatározzuk és a kereskedelmi forgalomban levő 25 mg-os Lyrica® kapszulával összehasonlítjuk. A kapott eredményeket az alábbi táblázatban tüntetjük fel:



Csomagolás	Körülmények	Ismert szennyezések, %	
		LAC RRT- 3.91	
		1M	
		Jelen példa szerinti pregabalin kapszulák	LYRICA® 25mg
-	Kezdeti	<0.0003	0.016
Üveg ampulla	60°C/2hét/zárt	0.03	0.161
Üveg ampulla	4 hét nyitott 40°C/75% RH	0.008	0.044
PVC/ALU blister	1M PVC/Alu 40°C/75% RH	0.006	0.041

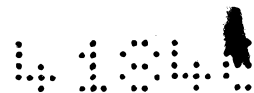
(RH = relatív nedvességtartalom)

A fenti eredményekből látható, hogy az izomaltóz a találmány szerinti pregabalin készítményeket hatékonyan stabilizálja. Az 1 hónapos PVC/alu bliszterben 40°C-on 75 % relatív nedvességtartalom mellett végzett stabilitási vizsgálatok szerint a laktám-tartalom a GABA analóg tömegének 0,05 tömeg%-ánál lényegesen kisebb.

3. példa

25 % hatóanyag-tartalmú pregabalin kapszulák készítése (1573-093-25)

Komponensek	mg/kapszula
Pregabalin	25
Izomaltóz	51
Kukoricakeményítő, USP	5
Talkum, USP	19
Össztömeg	100



***In vitro* kioldódási vizsgálat**

A jelen példa szerint előállított pregabalin kapszulák *in vitro* kioldódási vizsgálatát meghatározzuk és a kereskedelmi forgalomban levő Lyrica® kapszulával összehasonlítjuk. A vizsgálatokat USP II típusú készülék felhasználásával, 900 ml 0,1 n sósavban percenkénti 50 fordulat mellett végezzük el. Az összehasonlító kioldódási profilokat az alábbi táblázatban tüntetjük fel:

Idő (perc)	Hatóanyagleadás, %			
	Lyrica® kapszulák 25mg		Jelen találmány szerinti kapszulák	
	Kezdeti	1 M 40°C/75% RH	Kezdeti	1 M 40°C/75% RH
5	78.5	70.7	60.3	64.2
10	96.4	91.2	89.9	95.1
15	98.5	96.3	93.8	100.1
30	100.7	102.1	95.9	102.5

Assay

A jelen példa szerint előállított pregabalin kapszulákat meghatározzuk és a kereskedelmi forgalomban levő Lyrica® készítménnyel összehasonlítjuk. Az eredményeket az alábbi táblázatban tüntetjük fel:

Készítmény	Kezdeti	1 M 40°C/75 % RH
LYRICA 25mg	102.9	99.2
Jelen találmány szerinti pregabalin kapszulák	102.6	103.7

Stabilitási vizsgálatok

A jelen példa szerint előállított pregabalin kapszulák stabilitását meghatározzuk és a kereskedelmi forgalomban levő 25 mg-os Lyrica® kapszulákéval összehasonlítjuk. Az eredményeket az alábbi táblázatban tüntetjük fel:



Csomagolás	Körülmények	Ismert szennyezések, %	
		LAC RRT- 3.91	
		1M	
		Jelen találmány szerinti pregabalin kapszulák	LYRICA® 25mg
-	Kezdeti	0.001	0.016
Üveg ampulla	60°C/2hét/zárt	0.026	0.161
PVC/ALU blister	1M PVC/Alu 40°C/75% RH	0.008	0.041

A fenti eredmények igazolják, hogy a találmány szerinti pregabalin készítményeket a hozzáadott izomaltóz hatékonyan stabilizálja. A PVC/alu bliszterben 40°C-on 75 % relatív nedvességtartalom mellett végzett 1 hónapos stabilitási vizsgálat a laktám-tartalom a GABA analóg tömege 0,05 tömeg%-ánál lényegesen alacsonyabb.

4. példa

25 % hatóanyag-tartalmú pregabalin kapszulák készítése (1537-035-25)

Komponensek	mg /kapszula
Pregabalin	25
Izomaltóz	45
Kukorica keményítő	11
Talkum	19
Össztömeg	100

A kapszulákat a 2. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő.

**5. példa****75% hatóanyag-tartalmú pregabalin kapszulák készítése (1537-047-300)**

Komponensek	mg/kapszula
Pregabalin	300
Izomaltóz	68
Talkum, USP	32
Össz	400

A kapszulákat a 2. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő.



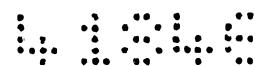
Szabadalmi igénypontok

1. Stabilizált gyógyászati készítmény, amely valamely gamma-aminovajsav (GABA) analógot és stabilizálószerként valamely diszacharidot vagy magasabb poliolt és adott esetben szokásos gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely GABA analóggként gabapentint, pregabalint, baclofent, vigabatrint, ((1R,5S)-3-aminometil-1,5-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1S,5R)-3-aminometil-1,5-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1R,5S)-3-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-3-il)-ecetsavat; ((1S,5R)-3-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-3-il)-ecetsavat; ((1S,2S,5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-2-il)-ecetsavat; ((1R,2S,5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-2-il)-ecetsavat; ((1S,2R,5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-2-il)-ecetsavat; ((1R,2R,5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciklo[3.1.0]hex-2-il)-ecetsavat; ((1R,5R,6S)-6-aminometil-biciklo[3.2.0] hept-6-il)-ecetsavat; ((1S,5S,6S)-6-aminometil-biciklo[3.2.0]hept-6-il)-ecetsavat; ((1R,5R,6R)-6-aminometil-biciklo[3.2.0]hept-6-il)-ecetsavat; ((1S,5S,6R)-6-aminometil-biciklo[3.2.0]hept-6-il)-ecetsavat; cis-((1S,2R,4S,5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; trans-((1S,2R,4S,5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1S,5R,6S,7R)-3-aminometil-6,7-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1S,5R,6R,7S)-3-aminometil-6,7-dimetil-biciklo[3.2.0]hept-3-il)-ecetsavat; ((1R,2S,5S)-7-aminometil-3,3-dimetil-triciklo[3.3.0.0]okt-7-il)-ecetsavat; ((1R,6R,7S)-7-aminometil-biciklo[4.2.0]okt-7-il)-ecetsavat; ((1S,6S,7S)-7-aminometil-biciklo[4.2.0]okt-7-il)-ecetsavat; ((1R,6R,7R)-7-aminometil-biciklo[4.2.0]okt-7-il)-ecetsavat; ((1S,6S,7R)-7-aminometil-biciklo[4.2.0]okt-7-il)-ecetsavat; ((1R,7R,8S)-8-aminometil-biciklo [5.2.0]non-8-il)-ecetsavat; ((1S,7S,8S)-8-aminometil-biciklo[5.2.0]non-8-il)-ecetsavat; ((1R,7R,8R)-8-aminometil-biciklo[5.2.0]non-8-il)-ecetsavat; ((1S,7S,8R)-8-aminometil-biciklo[5.2.0]non-8-il)-ecetsavat; [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciklo[3.2.0]hept-6-il]ecetsavat; [(1S,5S,6R)-6-(aminometil) biciklo[3.2.0]hept-6-il]ecetsavat; (1RS,5RS,6RS)-6-(aminometil)biciklo[3.2.0]hept-6-il]ecetsavat; vagy [(1RS,6RS,7SR)-7-(aminometil)biciklo[4.2.0]okt-7-il]ecetsavat tartalmaz.



3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely GABA analógnaként pregabalint tartalmaz.
4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely stabilizálószerként maltotriitolt, maltotetraitolt vagy keményítő hidrolízise, majd hidrogénezése után kapott más hidrogénezett oligo- vagy poliszacharidokat, cellobiitet, cellotriitet, xilobiitet, xilotriitet, inulotriitet vagy cellulóz hidrolízisével kapott más hidrogénezett oligo- vagy poliszacharidokat, xilánokat vagy fruktánokat, előnyösen hidrogénezéssel nyert inulint tartalmaz.
5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely stabilizálószerként izomaltózt, laktitot, maltitot vagy ezek enantiomerjét vagy származékát tartalmaz.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 10-60 tömeg% mennyiségben legfeljebb 50 mg pregabalint/dózisegység pregabalint tartalmaz.
7. A 6. igénypont szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 20-50 tömeg%, előnyösen 25 tömeg% pregabalint tartalmaz.
8. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 40-99 tömeg% mennyiségben, több mint 50 mg pregabalint/dózisegység tartalmaz.
9. A 8. igénypont szerinti szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 50-85 tömeg%, előnyösen 70-80 tömeg% pregabalint tartalmaz.
10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,01-75 tömeg% diszacharidot vagy magasabb poliolt tartalmaz.



11. A 10. igénypont szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,01-65 tömeg%, előnyösen 0,01-50 tömeg% diszacharidot vagy magasabb poliolt tartalmaz.
12. A 1-9. igénypontok bármelyike szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,01-75 tömeg% izomaltózt tartalmaz.
13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a GABA analógot és a stabilizálószer 1:9 és 9:1 közötti arányban tartalmazza.
14. A 13. igénypont szerinti stabilizált gyógyászati készítmény, amely a pregabalint és az izomaltózt 1:9 és 9:1 közötti arányban tartalmazza.
15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti, orális vagy parenterális adagolásra alkalmas stabilizált gyógyászati készítmény.
16. A 15. igénypont szerinti, tabletták, bevonatos tabletták, száraz porok, felhasználás előtt kiegészített granulák, azonnali vagy módosított hatóanyag-leadást biztosító kapszulák, azonnali vagy módosított hatóanyag-leadást biztosító tabletták, a szájban széteső tabletták, oldatok, szirupok, szuszpenziók vagy emulziók vagy vizes vagy polietilén-glikolos oldatok alakjában levő parenterális injekciók alakjában levő stabilizált gyógyászati készítmény.
17. Eljárás az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti stabilizált gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely GABA analógot és stabilizálószerként valamely diszacharidot vagy magasabb poliolt és adott esetben szokásos gyógyászatiilag alkalmas excipienseket összekeverünk, majd a keveréket gyógyászati felhasználásra alkalmas formára hozzuk.
18. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti stabilizált gyógyászati készítmény felhasználása epilepszia, ájulási rohamok, hipokinézia, koponyasérülések, neurodegeneratív rendellenességek, mint pl. Alzheimer-betegség, Huntington-betegség vagy Parkinson-betegség és amiotróf laterális szklerózis, depressziók, mániás és bipoláris rendellenességek, szorongás, pánikbetegség, vesekólika, álmatlanság, gastrointesztinális



károsodás, inkontinencia, fájdalmak, beleértve a neuropátiás, izom- és csontfájdalmakat, vagy migrént, kezelésére vagy megelőzésére.

19. Eljárás epilepszia, ájulási rohamok, hipokinézia, koponyasérülések, neurodegeneratív rendellenességek, mint pl. Alzheimer-betegség, Huntington-betegség vagy Parkinson-betegség és amiotróf laterális szklerózis, depressziók, mániás és bipoláris rendellenességek, szorongás, pánikbetegség, vesekólika, álmatlanság, gasztrointesztinális károsodás, inkontinencia, fájdalmak, beleértve a neuropátiás, izom- és csontfájdalmakat, vagy migrént, kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely, az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti stabilizált gyógyászati készítményt adunk be.

Dr. Simig Gyula
kutatási igazgató

Kazóné Daróczi Klára
iparjogvédelmi osztályvezető

Kap. φ

10.08.04.