

P 04 01497

A2

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gatifloxacin gyermekgyógyászati formulációi és
eljárás az előállításukra

A találmány tárgyát a rendkívül keserű ízű gatifloxacin bakteriumellenes szer gyermekgyógyászati célokra is alkalmazható izmaszkírozott formája képezi. A keserű íz elfedését gatifloxacin és sztearinsav, palmitinsav vagy utóbbiak körülbelül 1:5 és 5:1 közötti tömegarányú keverékéből képzett kristályos koprecipitátummal valósítják meg. A koprecipitátumban a gatifloxacin és zsírsav tömegaránya 1:1,8 és 1:2,3 között van. A koprecipitátum képzésénél a gatifloxacin és zsírsav említett tömegarányú keverékét megfelelő oldószerben, visszafolyatós hűtő alkalmazásával a forrás hőmérsékletére melegítik fel; ezen a hőmérsékleten 2-3 óráig forralva feloldják; majd az így kapott oldatot enyhe keverés közben körülbelül 2,5-4 óra alatt lassan körülbelül 18°C-ra lehűtik; ezen a hőmérsékleten 2-3 óráig tartják; majd a képződött kristályos koprecipitátumot kinyerik, és megszárazítják.

Az így kapott termék a gatifloxacin keserű ízét vizes szuszpenzióban egy teljes kezelési ciklus (körülbelül 2 hét) alatt hatásosan maszkírozza, a gyomorban viszont a gatifloxacint felszívódásra gyorsan felszabadítja.

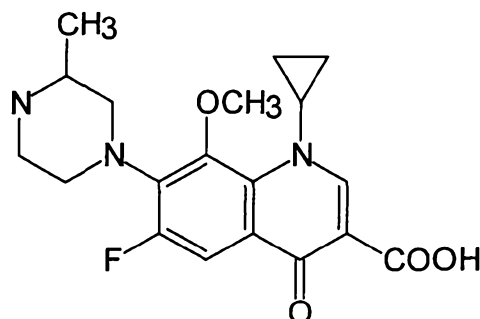
PR

P04 01497

Gatifloxacin gyermekgyógyászati formulációi
eljárás az előállítására **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya olyan módon módosított ízű gatifloxacin, amely alkalmazható orális adagolási formákban, különösen gyermekgyógyászati formulációkban.

A gatifloxacin, kémiai nevén 1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-kinolinkarbonsav szerkezetét a



képlet szemlélteti.

A gatifloxacin az U.S. 4,980,470 számú szabadalmi leírásban közölt széles spektrumú baktériumellenes szer. Az U.S. 5,043,450 számú szabadalmi iratban a hemihidrátként izolált gatifloxacint közlik. Az U.S. 5,880,283 számú szabadalmi iratban a gatifloxacin szeszkvihidrát kristályos formáját közlik, amely a gyógyszergyártásban a hemihidrátnál előnyösebb. A gatifloxacin speciális formájától függetlenül, a kinolonvegyületekre tipikus módon, rendkívül keserű ízű.

Elismert, hogy a kinolon baktériumellenes szerek, így a gatifloxacin elsődleges alkalmazási területét a gyermekek fertőzéseinek kezelése jelenti. A keserű ízű baktériumellenes szerint gyermekgyógyászati alkalmazása jelentős hátránnyal jár, minthogy számos gyermekgyógyászati készítmény az alkalmazás megkönnyítése

érdekében folyékony formában van. Az ilyen terápiás szerek csak akkor alkalmazhatók folyékony adagolási formákban, köztük a száraz porokból vagy granulátumokból képzettek, ha a belőlük készült formulációknak a gyermek-betegek számára legalább elfogadható íze van. Ezek a folyékony készítmények tipikusan porok vagy granulátumok formájában állnak rendelkezésre, amelyeket a kiszolgáltatáskor a gyógyszerész ízesítő hordozó jelenlétében vízzel szuszpenzióvá kever. A hatóanyag finom részecskéinek vagy granulátumainak az ilyen készítményekben vagy szuszpendálva kell maradniuk a folyékony hordozóban, vagy a tároló egyszerű felrázásával könnyen újra felsuszpendálhatóknak kell lenniük.

A gyermekgyógyászati szuszpenziók egyik hátránya, miként a fentiekben leírtuk az, hogy a vizes hordozóban való könnyű szuszpendálhatóság érdekében a terápiás szer részecskéi/granulátumai nagyon finomak. A részecskék finomsága nagyon nagy felületet tesz szabaddá a vizes hordozó számára. Ennek eredményeként a terápiás szer elázása következhet be, különösen idővel. Ez a jelenség előfordulhat függetlenül a terápiás szer ízének álcázásához például mikrokapszulázással alkalmazott kötőanyag mechanizmusától. A terápiás szer ízének hatásos maszkírozásán kívül az alkalmazott kötő- vagy bevonószernek fenn kell tartani a granulátumok vagy részecskék sértetlenségét szájbán, mert a terápiás szernek a szájbán a nyál által bekövetkező bármilyen észrevehető oldatbamenése vagy elázása feltehetően hatálytalanná teszi a készítmény elfogadható ízét. Továbbá, bár a terápiás szer ízének álcázására alkalmazott módszernek fenn kell tartani annak sértetlenségét a hordozóban normális kezelési időszak során a száj-



ban, a terápiás szert könnyen szabaddá kell tennie a gyomorban a felszívódás érdekében, hogy hatásos legyen.

A szakterületen számos eljárás ismeretes keserű terápiás szerek ízének álcázására. Így például az 1986. március 31-én nyilvánosságra hozott 88836 számú romániai szabadalmi iratban közölnek egy, az eritromicin keserű ízének álcázására szolgáló eljárást, amely közös oldószerként acetont alkalmazásával 1:10 arányban sztearinsav együttes kicsapását alkalmazza 40°C-t meg nem haladó hőmérsékleten. A termékből készített tablettákat az alkalmazáshoz meg lehet rágni, vagy folyadékban, tipikusan vízben felfuszpendálni. A különböző egyéb reprezentatív technikák az illető ízmódosító anyagra összpontosítanak, amelyet a keserű ízű hatóanyaghoz hozzákevernek, azt azzal bevonják, vagy azzal egyéb módon kombinálják. Az ilyen anyagok példáulként megemlítjük az EP 0631787B1 számú szabadalmi iratban szereplő savas foszfolipidet vagy lizofoszfolipidet; az USP 5,891,469 számú szabadalmi iratban szereplő tokoferol polietilén-glikol-szukcinátot; a WO 01/05431A1-ben szereplő bizonyos ioncserélő gyantákat; és az USP 5,808,076 számú szabadalmi iratban szereplő embonsavat, egy sóját vagy származékát. Az USP 5,622,978 számú szabadalmi iratban dihidropiridinek és egy polimer, így poli-(vinil-pirrolidon) amorf koprecipitátumát közlik, amelyet vízben diszpergálva alkalmaznak. Azt állítják, hogy a koprecipitátumokat a kristályosságot minimálisra csökkentő technikákkal kezelik, mert a kristályosságnak negatív hatása van a biológiai alkalmazhatóságra (bioavailability).

Úgyszintén számos technikai tanulsága létezik a keserű ízű



gyógyszerek viaszos anyaggal való bevonásának, amelyből port képeznek, tipikusan porlasztva szárítással, hő segítségével való oldószer-eltávolítással és hasonlókkal. Az USP 5,405,617 számú szabadalmi iratban közölnek egy eljárást keserű ízű gyógyszer ízének maszkírozására megolvadt állapotban sztearoil-sztearáttal összekeverve és porlasztásos módon porrá dermesztve. Az EP 0 855 183 A2 számú európai szabadalmi iratban közölnek egy hasonló eljárás, amelynek során egy kinolonszármazékot és egy zsírsavat keverőben 30°C és 140°C közötti hőmérsékleten összekevernek, amíg olyan granulátum képződik, amely elfedi a gyógyszer keserű ízét. Egyes esetekben, így a 2,227,314 számú kanadai szabadalmi iratban a megolvasztott keveréket hűtéssel megszilárdítják és azután granulálják. A WO 98/35656 számú szabadalmi irat szerint a keserű ízű gyógyszert, egy lipidet és szokásos töltőanyagokat alkalmas idomokba töltenek, az oldószert azután liofilizálással vagy egyéb módon eltávolítják és az így kapott szilárd tömeget a sablonokból kiveszik és így különálló adagolási egységeket kapnak. Az USP 4,865,851 számú szabadalmi iratban ismertetik cefuroxim axetil ízelfedő formulációit, amelyeket egy lipid vagy lipidkeverékek integrális bevonásával kapnak.

Tekintet nélkül a keserű ízű gyógyszerek ízének maszkírozására a szakterületen ismert számos technikára és gyógyszerészeti járulékokra, fennáll az igény specifikus ágensek készítése céljából hatásos technika, járulék vagy azok kombinációjának megtalálására. Ez állt fenn a gatifloxacin esetében is, különösen a gyermekgyógyászati alkalmazásra megfelelő készítmények tekintetében. A találmány szerint ilyen készítményeket bocsátunk ren-

delkezésre. Nyilvánvaló, hogy bár a találmány szerint képzett ízmaszkírozott gatifloxacin hasznosságát elsősorban a gyermekgyógyászattal kapcsolatban hangsúlyozzuk, az hasonló módon alkalmas készítmény minden olyan beteg számára, aki fizikai okokból vagy előszeretetből a folyékony készítményt részesítené előnyben. A találmány szerinti ízmaszkírozott gatifloxacin előnyös továbbá annyiban is, hogy a belőle képzett folyékony készítmények stabilisak a normális terápiás adagolás időszak folyamán, tipikusan két hétig.

A találmány szerint rendelkezésre bocsátjuk a természetéből folyóan erősen keserű ízű gatifloxacint egy kellően maszkírozott olyan formában, hogy az hatásosan alkalmazható gyermekgyógyászati készítményekben. A gatifloxacint a sztearinsav és palmitinsav közül legalább az egyikkel kritikus tömegarányú koprecipitátumként formázzuk. A két alkotórész tömegaránya lényeges az azokat tartalmazó formulációk előnyös ízelfedő és stabilitási tulajdonságai szempontjából. A találmány tárgyát továbbá eljárás képezi az ízmaszkírozott gatifloxacin, az azt tartalmazó gyógyszerkészítmények készítésére és azoknak a fertőzések széles köre kezelésére való alkalmazása.

A találmány szerint rendelkezésre bocsátjuk a széles spektrumú baktériumellenes gatifloxacin, kémiai nevén az 1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-kinolinkarbonsav egy ízmaszkírozott formáját.

A gatifloxacint széles spektrumú baktériumellenes terápiás szerként való alkalmazásra jóváhagyták. A gatifloxacinról kimutatták, hogy biztonságos és hatásos májkárosodott egyének fertő-



zéseinek kezelésében. Úgyszintén kimutatták, hogy hatásos a mikroorganizmusok széles spektruma, köztük a *Streptococcus pneumoniae* antibiotikum-rezisztens törzse ellen, és kiváló általános elviselhetőséggel rendelkezik.

A találmány szerint azt találtuk, hogy a gatifloxacin jellegzetes, rendkívül keserű íze hatásosan elfedhető a gatifloxacin és a sztearinsav és palmitinsav közül legalább az egyiknek, egy speciális tömegarányú kristályos koprecipitátuma képzésével. A gatifloxacinnak a szakirodalomban említett kristályos formái, vagyis a hemihidrát és a szekvihidrát jellegzetességek és kristályszerkezet tekintetében különböznek egymástól. Bár a tárgyban szereplő koprecipitátumok előállítására a gatifloxacin egyéb kristályos formája is alkalmazható volna, az előnyös forma a szeszkvihidrát. A találmánnyal összhangban az előnyös koprecipitáló szer a sztearinsav. A találmány szerinti kristályos koprecipitátumokat jobbaknak találtuk a gatifloxacinnak sztearinsavval, palmitinsavval vagy azok elegyeivel képzett egyéb kombinációi elismert mechanizmusainál a fizikai jellegzetességek, köztük a stabilitás, és különösen az ízjavítás tekintetében. Az ilyen egyéb mechanizmusok közé tartozik a fizikai keverék képzése, nedves vagy megolvasztott állapotban történő granulálás és a gatifloxacin részecskéinek bevonása a tárgyban szereplő zsírsavakkal.

Azon a tényen túlmenően, hogy a gatifloxacin izmaszkírozott formájú képzésének speciális mechanizmusa jobb az ilyen készítmény képzésére szolgáló, a szakterületen elismert egyéb eljárásoknál, azt találtuk, hogy az ízjavított forma készítésére a

sztearinsav és palmitinsav közül legalább az egyiknek az alkalmazása előnyösebb a szakterületen jártasak által gyakran legalábbis funkcionálisan egyenértékűnek tekintett egyéb zsírsavtermészetű anyagoknál. Továbbá azt találtuk, hogy a találmánnyal egyezésben, hogy a gatifloxacin és sztearinsav egy speciális szűk tömegaránya optimális részeket jelent, szemben azokkal az arányokkal, amelyek a komponensek %-os mennyiségét az egyik vagy másik komponens javára variálják. Bár ismeretes a sztearinsav és palmitinsav más terápiás szerek ízmaszkírozott formáinak képzésére való alkalmazása, váratlannak tekinthető, hogy a gatifloxacin találmány szerint alakított formája jelentős előnyökkel jár az egyéb mechanizmusok szerint más zsírtermészetű anyagok alkalmazásával készített hasonló formákhoz képest, sőt akkor is, ha a két komponens eltérő tömegarányokban van jelen.

A találmány szerint koprecipitátumot képezünk a gatifloxacinból és a sztearinsavból, palmitinsavból és elegyeikből választott egy zsírsavból. Amennyiben a koprecipitátumot sztearinsav és palmitinsav egy keverékéből képezzük, úgy azokat a körülbelül 1:5 és 5:1 közötti, előnyösen azonos tömegarányban alkalmazzuk. Előnyös egyetlen zsírsav, a legelőnyösebb a sztearinsav alkalmazása a tárgyban szereplő koprecipitátum képzésére. A találmány szerinti koprecipitátumok képzésénél a zsírsav-komponens és gatifloxacin alkalmazott tömegaránya az optimális teljesítőképesség érdekében meglehetősen szűk tartományon belül változik. A tárgy szerinti koprecipitátumokban a gatifloxacinnak a zsírsavra vonatkoztatott tömegaránya körülbelül 1:1,8 és 1:2,3 között van, a legelőnyösebben körülbelül 1:2,1. Csupán az íz te-

kintetében a gatifloxacin és sztearinsav 1:0,7, 1:1 és 1:1,4 tömegarányú koprecipitátumaiból képzett készítmények íze a keserőtől az édeskésig terjed, míg az 1:2,8 és 1:3 tömegaránnyal képzettek egyre inkább szappanos ízűek. Azonban, miként az alábbiakban rámutattunk, bár az íz rendkívül fontos jellemzője a tárgyban szereplő koprecipitátumoknak, nem az egyedül figyelembe veendő tényező.

A tény, hogy a tárgyban szereplő koprecipitátumok nem várt kiváló tulajdonságokkal rendelkeznek, megmagyarázható azzal, hogy az XRD és NMR tanulmányok azt mutatták, hogy a gatifloxacinból és zsírsavból 1:2,1 tömegarányban képzett koprecipitátum szerkezete más, mint az azokból 1:1,4 és 1:2,8 tömegarányban képzett koprecipitátumoké. Bár ennek a magyarázata nem biztos, a megfigyelésből várható, hogy ahogy a gatifloxacin:zsírsav tömegarány 1:0,7-ről 1:2,1-re nő, az így kapott koprecipitátum oldékonysága jelentős mértékben csökken. A koprecipitátum oldékonysága fontos a gatifloxacin ízének maszkírozási kapacitása érdekében, minthogy bármi oldékonyság a szájbán keserű ízt eredményezhet a készítményben jelenlévő édesítő és ízesítő szerek ellenére. A gatifloxacin keserű ízének maszkírozó kapacitása a szájbán különösen kritikus a gyermekgyógyászati alkalmazások esetében.

A találmány szerinti koprecipitátumok előnyösek annyiban, amint a fentiekben említettük, hogy gyakorlatilag nem befolyásolják azokat a szájbán lévő tényezőket, így a pH és az enzimek, amelyek oldékonnyá tennék azokat, ezáltal keserű ízt okozva. Ez nyilván kritikus, minthogy a gatifloxacin nagyon keserű. Azt ta-

láltuk azonban, hogy a találmány szerinti koprecipitátumok oldódása miatt a szájból szabaddá váló gatifloxacin rendkívül csekély mennyisége is hatásosan elfedhető a szokásos ízesítő és édesítő szerekkel. A találmány szerinti kristályos koprecipitátumoknak egy jelentős és váratlan előnye, hogy a belőlük képzett vizes szuszpenziók normális körülmények között egy teljes adagolási ciklus alatt, tipikusan tizennégy napig, tárolva nem mennek oldatba anyagilag jelentős fokban. Ez határozott előny, mert az orvos általában ajánlja betegeinek, hogy a teljes antibakteriális kezelési szakaszt töltsék ki a fertőzés újraéledési lehetőségének megakadályozása érdekében. Ha a termék állás közben idővel olyan mértékben szétbomlana, hogy a jelenlévő ízesítő/édesítő szerek már nem volnának képesek a keserű terápiás szer, így a gatifloxacin velejáró keserűségét elfedni, az így keletkező kellemetlen íz azt eredményezhetné a betegben, hogy nem tölti ki az előírt adagolási ciklust, különösen, ha a beteg egy gyerek.

Miként korábban már megjegyeztük, a hatásosság érdekében egy adott terápiás szer keserű ízének maszkírozási módjának nem csupán az íz maszkírozásában és a szer sértetlenségének mind a szájból, mind egy tipikus adagolási ciklus alatt való fenntartásában kell hatásosnak lenni, hanem a terápiás szert a gyomorban a felszívódás érdekében könnyen szabaddá kell tenni. A tárgybani gatifloxacin száraz készítmények orális szuszpenziós formulációival 40 mg/ml koncentrációban, a gyomorbéli állapotokat utánzó 0,1 M sósavas közegben végzett oldódási vizsgálatok a gatifloxacin 100%-ának szabaddá válását jelzik 10 perc alatt. Továb-

bá, a gatifloxacin száraz készítmények orális szuszpenzióban 40 mg/ml koncentrációban való alkalmazásával végzett összehasonlító klinikai orális biológiai hasznosíthatósági vizsgálatok azt mutatták, hogy a gatifloxacin biológiai hasznosíthatósága a szuszpenzióból 99%, egy 400 mg-os tablettára vonatkoztatva.

A gatifloxacin és zsírsav találmány szerinti koprecipitátumait úgy állítjuk elő, hogy először is megfelelő oldószerben oldjuk a fő alkotórészeket, hő alkalmazásával, hogy teljes mértékű oldódást biztosítsunk. Az oldás végrehajtásához az előnyös oldószerek a kis molekulatömegű alkoholok, a legelőnyösebben az etanol. A gatifloxacint és zsírsavkomponenst általában diszpergáljuk az oldószerben és az így kapott diszperziót visszafolyatós hűtő alkalmazásával a visszafolyatás hőmérsékletére, általában körülbelül 80°C-ra melegítjük, amíg minden szilárd anyag teljesen fel nem oldódott. Az oldás végrehajtása céljából adagolt oldószer mennyisége tipikusan elégséges ahhoz, hogy a gatifloxacint körülbelül 5 tömeg% és 10 tömeg% közötti, előnyösen körülbelül 6,5 tömeg% és 8 tömeg% közötti koncentrációban tartalmazó oldatot kapjunk. Bár nagyobb mennyiségű oldószert is alkalmazhatnánk oldatkészítés céljából, a gatifloxacinnak ezek a viszonylag nagy koncentrációi előnyösek, nemcsak nyilvánvaló takarékosági okokból, de a krisálynövekedés maximalizálása céljából is, valamint a következő műveletekben való kezelhetőség megkönnyítése érdekében is, amint azt az alábbiakban leírjuk.

Amikor a tárgyban koprecipitátum fő alkotórészeinek oldatba vitele megtörtént, a melegítést a visszafolyatás hőmérsékleténél, vagyis körülbelül 80°C-on enyhe keverés közben további 2-3

órán át, előnyösen körülbelül 2-2,5 órán át fenntartjuk. Az oldatot azután szabályozott enyhe keverés mellett lassan lehűtjük körülbelül 18°C-ra, a koprecipitátum kristályosítás céljából. A "lassan lehűtjük" alatt azt értjük, hogy a hűtés körülbelül 2,5 és 4 óra közötti ideig tart. Ez körülbelül 0,25°/perc és 4°/perc közötti átlagos hűtési sebességet jelent. A nagyüzemi feldolgozó berendezések tipikusan jellemző tehetetlenségének elkerülése érdekében adott esetben választott eljárás szerint az oldatot 45°C-nál nem alacsonyabb hőmérsékletre gyorsabban is lehűthetjük, és azután a fentiekben leírt módon lassan hűthetjük tovább.

A fent leírt hűtési lépésben a kristályosodást tipikusan körülbelül 4-8 percig tartó néhány fokos enyhe hófejlődés jellemzi, mielőtt e lehűlés folytatódik. Az optimális kristálynövekedés és azt követően a kívánt kristályos koprecipitátum kapott szuszpenziójának kezelése érdekében fontos, hogy az oldat keverés sebessége eléggé enyhe legyen, hogy ezek az események, vagyis a kristályosodás elkezdődése és az enyhe exoterm folyamat körülbelül 32°C és 35°C közötti hőmérsékletnél menjen végbe. A túl erős keverés azt okozza, hogy mind a kristályosodás megkezdődése, mind az enyhe exoterm folyamat 42°C-nál következik be, ami nagyon nehezen kezelhető és gyenge íz-jellemzős szuszpenziót eredményez. Az alkalmazott oldószer mennyisége, a lehűtés sebessége és a keverés sebesség különböző paramétereinek a kristályosodás megindulás és az exoterm folyamat optimális hőmérsékletének teljesítése céljából a fent megadott határok közötti megválasztása véleményünk szerint a szakterületen átlagos jártassággal bíró személy működési körén belül esik.

A fenti fejtegetésből nyilvánvaló, hogy a visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett melegítési és a lassú hűtési lépés fontos a tárgyban kristályos koprecipitátum kívánt izmaszkírozó tulajdonságainak megvalósítása érdekében. A lehűtési lépés során készített kristályos koprecipitátum szuszpenzióját enyhe keverés közben körülbelül 15°C és 20°C közötti hőmérsékleten tartjuk további két-tizennyolc óráig, előnyösen két-négy óráig, és azután vákuumban leszűrjük a koprecipitátum kinyerése céljából. A szűrőn kapott lepenyt szárítókemencében, 30°C -nál nem magasabb hőmérsékleten, vákuumban megszáritjuk.

Egy másik módszer szerint, amikor a tárgyban kristályos koprecipitátum fő alkotórészeinek feloldása már megtörtént és visszafolyató hűtő alkalmazásával a fentiekben leírtak szerint hőkezelték, a kapott oldatból közvetlenül eltávolíthatjuk az oldószert, ezáltal kristályosodást okozva. Ez a szárító kezelés végrehajtható egy kemencében, egy szokásos serpenyőben vagy forgó bepárlóban, vagy más hasonló készülékben. Az oldószer eltávolítására alkalmazott hőmérséklet a kemencében tipikusan körülbelül 40°C és 50°C között van, míg a szokásos forgó bepárlóban alkalmazott hőmérsékletek kicsit magasabbak, így 50°C és 60°C között lehetnek. A gazdaságosság és az oldószerveszteség elkerülésének nyilvánvaló okai miatt a szűrő- vagy a szárítókészülék előnyösen el van látva az oldószer lehető legnagyobb mértékű visszanyerésére szolgáló eszközökkel, hogy az eljárásban újra fel lehessen használni.

A megszáritott koprecipitátumot azután olyan részecskeméret-tartományon belülre aprítjuk, ami alkalmassá teszi a részecskék szuszpendálására és vizes hordozóban való időszakos újra

diszpergálódásra. Általában a 0,5 és 2,0 mm közötti, előnyösen a 0,75 és 1,0 mm közötti átlagos részecskeméret-tartományt szándékozunk megvalósítani. Az aprítás megvalósítható bármely szokásos, a kapott részecskék méretének szabályozására szolgáló megfelelő szitákkal ellátott készülékben. A találmány szerint előnyös, ha a kristályos koprecipitátumokat kezdetben a fentiekben leírt alkalmas méretre aprítjuk és azután másodszor is aprítjuk, miután már elegyítettük a segédanyagokkal.

A gatifloxacin és egy zsírsav kristályos koprecipitátumait tartalmazó formulációkat vizes hordozóban való szuszpendálásra készítjük, gyógyszerészetileg elfogadható szokásos ízesítő- és édesítő anyagok hozzáadásával. Ezen túlmenően, az ilyen készítmények tartalmazhatnak gyógyszerészetileg elfogadható konzerváló- és stabilizálószeret, színező anyagokat, nedvesítőszeret és hasonlókat. Az ilyen szerek példái közé tartoznak: konzerválószerként a metil-paraben, propil-paraben és hasonló; nedvesítőszerként a polietilénglikol 2000-sztearát, nátrium-lauril-szulfát, poliszorbát 80 és hasonló; szuszpendáló-/stabilizálószerként a xantángumi, mikrokristályos cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium, (hidroxi-propil)-cellulóz és hasonló; édesítőszerként a nátrium-szacharinát, aszpartám, xilit, szacharóz és hasonló; ízesítőszerként a vanília, az édes árnyalatú karamell, guarana és hasonló. Ezeket a szereket az illető készítményekben a szokásos, a gyártó által ajánlott mennyiségekben alkalmazzuk. Úgy tervezzük, hogy ezek az ízesítő-, édesítőszerek és segédanyagok a végső száraz formulációnak körülbelül 75-80, előnyösen 75-85 tömeg%-át teszik ki.

Az illető koprecipitátumokat és az ízesítő-, édesítőszereket és segédanyagokat tartalmazó formulációkat a fentiek szerint alaposan összekeverjük, és előnyösen ismét átvisszük az aprító berendezésen a végső készítmény egységes részecskeméretének biztosítására. Azokat azután megfelelő tárolóedényekbe csomagoljuk. A tároló lehet túlméretezett a megfelelő mennyiségű víz befogadására, a koprecipitátumok szuszpenziójának képzéséhez, és azután csomagolható egy, a szükséges mennyiségű tisztított vizet tartalmazó második tárolóval. Az illető granulátumok formulációja és a csomagolása olyan, hogy az ajánlott térfogat víz hozzáadásával belőlük formázott szuszpenziók 200 mg gatilfoxacin-adagot szolgáltatassanak 5 ml-es teáskanalanként. Ez az adag módosítható, például olyan szuszupenzió formázására, amelyet kalibrált csepegtetővel adagolnak, hogy így adott cseppszámmal vagy ml-részlettel előre meghatározott mennyiségű gatilfoxacint szolgáltatasson.

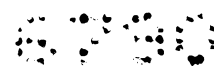
Érthető, hogy a találmány gyakorlatában különböző egyéb megvalósítások és módosítások is nyilvánvalók lesznek, és azokat a szakterületen átlagos jártassággal bíró személyek könnyen megvalósíthatják a találmány fent leírt oltalmi körének és szellemének túllépése nélkül. Ennek megfelelően, nem szándékozunk a mellékelt szabadalmi igénypontok oltalmi körét a fentiekben pontosan leírtakra korlátozni, hanem inkább úgy, hogy az igénypontokat úgy értelmezzük, mint, amelyek a találmányban rejlő valamennyi szabadalmaztatható újdonságot felölelik, köztük mindazokat a jellegzetességeket és megvalósításokat, amelyek az illető szakterületen jártas személy által azok ekvivalenseiként kezel-

hetők. A találmány további leírását az alábbi kísérleti példák-
kal adjuk.

1. példa:

**Gatifloxacin és sztearinsav kristályos 1:2,1 tömegarányú
koprecipitátuma**

Egy 57 mm-es teflon terelőlapátos mechanikus keverővel, kon-
denzátorral, fűtőköpennyel és hűtőfürdővel ellátott háromnyakú
500 ml-es reaktorba 12,776 g gatifloxacin szeszkvihidrátot
(31,85 mM ; 1 ekvivalens) és 27,225 g sztearinsavat (95,71 mM ;
3,0 ekvivalens) mérünk, amelyhez 240,0 ml 95%-os etanolt (USP)
adunk. Az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával a szilárd
anyagok feloldása érdekében keverés közben melegítjük a teljes
visszafolytatás eléréséig (~80°C-on). Az így kapott oldatot visz-
szafolytatással, keverés közben 2,0 órán át melegítjük. Az olda-
tot lassan lehűtjük 18°C-ra, a hűtőfürdőzés 0,25°C/perc sebessé-
gével, enyhe keverés (80 fordulat/perc) mellett. A teljes kris-
tályosodás körülbelül négy órát vesz igénybe, úgy, hogy a szilárd
részecskék jól láthatók, amikor az oldat eléri a 32,5°C-ot.
A kristályosodás megindulásakor a fürdő hőmérséklete körülbelül
5 perc alatt 32,5°C-ról 35°C-ra emelkedik. Ezen, a kristályosítá-
si eljárásoknál tipikus exoterm folyamat után a lehűtés folyta-
tódik a kívánt hőmérsékletre. A szuszpenziót 18°C-on további két
órán át keverjük, ami után a keverés sebességét a szuszpenzió
homogenizálásának és konzisztenciájának maximalizálása céljából
körülbelül egy percig körülbelül 300 fordulat/perc-re emeljük. A szusz-
penziót vákuumban Whatman#4 szűrőpapírral ellátott 7 cm-es
Büchner szűrőtölcséren át leszűrjük. A reaktort csak recirkulált



anyalúggal öblítjük át a maradék szilárd anyagoknak a szűrőre vitele céljából. A nedves szűrőpogácsát vákuumban hagyjuk jól száradni, majd szárítószekrényben 10,16 kPa (30 inch Hg) vákuumban, maximálisan 30°C-on szárítjuk, amíg a Karl Fischer (KF) reagenssel mért nedvességtartalom eléri az 1,5 tömeg/tömeg% értéket, vagy annál kevesebbet. A kitermelés 37,15 g (a korrigált 36,59 g; 29,78 mM; 93,4 tömeg/tömeg%) sztearinsav-gatifloxacin kristályos koprecipitátum, KF-el mért 1,5 tömeg/tömeg% nedvességtartalommal.

2. példa:

Orális szuszpenzió céljára szolgáló gatifloxacin száraz készítmény formulációja

Orális szuszpenzió céljára szolgáló gatifloxacin száraz készítmény; 66,1 mg/g

Alkotórész	Mennyiség
Gatifloxacin-sztearinsav koprecipitátum (1:2,1 tömegarányban)	216,7 g ^A
Xilit	165,2 g
Aszpartám	99,1 g
Porlasztva szárított mesterséges guarana ízanyag	1,9 g
Vanília por ízanyag, krém (természetes és mesterséges, 5% szilícium-dioxiddal)	6,9 g
Mikrokristályos cellulóz és (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium (Avicel RC-591)	2,8 g
Metil-paraben	2,3 g
Propil-paraben	0,3 g
Titán-oxid	5,4 g
Szacharóz	499,4 g



^A 216,7 g gatifloxacin-sztearinsav koprecipitátum ekvivalens 66,1 g gatifloxacinnal, 100%-os tisztaságra számolva.

Valamennyi alkotórészt egyesítjük, és körülbelül 10 percig keverjük, körülbelül 25 fordulat/perc (RPM) sebességgel, így egy előkeveréket képezve, amelyet azután átviszünk egy 0,61 mm-es rostával ellátott Fitzmill-készüléken. A megőrölt anyagot visszavisszük a keverőbe és körülbelül 10 percig újból keverjük körülbelül 25 fordulat/perc sebességgel. A végső keverék számított mennyiségeit megfelelő méretű nagysűrűségű polipropilén (HDPE) palackokba töltjük. Például 63,7 g száraz készítményt 200 ml-es HDPE palackokba töltünk, amelyet 46 ml vízzel egyesítve ml-enként 40 mg gatifloxacint tartalmazó 105 ml szuszpenziót kapunk. A szuszpenziókat izre 14 napos időszakon át vizsgáljuk, ami egy baktériumellenes készítmény tipikus adagolási ciklusának felel meg. Az eredmények azt mutatják, hogy a szuszpenziók ízjellemzői változatlanok és kielégítőek maradnak, jelezve, hogy a szuszpenziók a tárolási időszak alatt stabilisak.



Szabadalmi igénypontok

1. Gatifloxacin és egy, a sztearinsav, palmitinsav és keverékei közül választott zsírsav kristályos koprecipitátuma, amelyben a gatifloxacin és zsírsav tömegarány 1:1,8 és 1:2,3 között van.

2. Az 1. igénypont szerinti kristályos csapadék, amelyben a gatifloxacin és a zsírsav tömegaránya körülbelül 1:2,1.

3. Az 1. igénypont szerinti kristályos koprecipitátum, amelyben a zsírsav sztearinsav.

4. A 2. igénypont szerinti kristályos koprecipitátum, amelyben a zsírsav sztearinsav.

5. Az 1. igénypont szerinti kristályos koprecipitátum, amelyben a zsírsav palmitinsav.

6. A 2. igénypont szerinti kristályos koprecipitátum, amelyben a zsírsav palmitinsav.

7. Az 1. igénypont szerinti kristályos koprecipitátum, amelyben a zsírsav sztearinsav és palmitinsav körülbelül 1:5 és 5:1 közötti tömegarányú keveréke.

8. A 7. igénypont szerinti kristályos koprecipitátum, amelyben a zsírsav a sztearinsav és palmitinsav körülbelül egyenlő tömegarányú keveréke.

9. Gyógyszerkészítmény vizes szuszpenzió formájában orális alkalmazásra, amely egy 1. igénypont szerinti kristályos koprecipitátumot és gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokat tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a

gyógyszerészetileg elfogadható segédanyag legalább egy vízoldható ízesítő- vagy édesítőszer.

11. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a kristályos koprecipitátumban a zsírsav sztearinsav.

12. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a kristályos koprecipitátumban a zsírsav palmitinsav.

13. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a kristályos koprecipitátumban a zsírsav sztearinsav és palmitinsav körülbelül 1:5 és 5:1 közötti tömegarányú keveréke.

14. Eljárás szükség esetén egy emlős fertőzéseinek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az emlősnek a 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény vizes szuszpenziójának hatásos mennyiségét orálisan adjuk be.

15. Eljárás szükség esetén egy emlős fertőzéseinek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az emlősnek a 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény vizes szuszpenziójának hatásos mennyiségét orálisan adjuk be.

16. Eljárás szükség esetén egy emlős fertőzéseinek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az emlősnek a 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény vizes szuszpenziójának hatásos mennyiségét orálisan adjuk be.

17. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett vizes szuszpenzió az említett kristályos csapadék ahhoz elégséges mennyiségét tartalmazza, hogy minden egyes 5 ml-ében 200 mg gatifloxacin adagot szolgáltatasson.

18. Eljárás gatifloxacin és egy, a sztearinsav, palmitinsav és keverékeik közül választott zsírsav kristályos koprecipitá-

tumának előállítására, azzal jellemezve, hogy:

a) gatifloxacint és az említett zsírsavat körülbelül 1:1,8 és 1:2,3 közötti tömegarányban alkalmas oldószerben, visszafolyató hűtő alkalmazásával forrás hőmérsékletére való melegítéssel feloldjuk;

b) ezt az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 2-3 óráig forraljuk;

c) ezt az oldatot keverés közben körülbelül 2,5 és 4 óra közötti idő alatt lassan lehűtve körülbelül 18°C-ra a gatifloxacin és az említett zsírsav kristályos koprecipitátumát hagyjuk kiválni;

d) a kristályos koprecipitátum így kapott szuszpenzióját további 2-3 órán át körülbelül 15°C és 20°C közötti hőmérsékleten tartjuk;

e) a kristályos koprecipitátumot kinyerjük, és megszáritjuk.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az a) lépésben az oldatot gatifloxacin-szeszkvihidráttal képezzük.

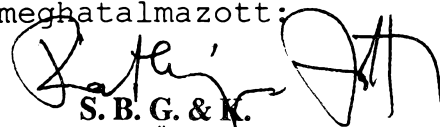
20. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett zsírsav sztearinsav.

21. A 18. igénypont szerinti eljárással előállított kristályos koprecipitátum.

22. A 19. igénypont szerinti eljárással előállított kristályos koprecipitátum.

23. A 20. igénypont szerinti eljárással előállított kristályos koprecipitátum.

A meghatalmazott:



S. B. G. & K.

Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099