

77.598/SZE

KIVONAT

GABA analógot tartalmazó **folyékony gyógyszerkészítmény** és **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**
eljárás az előállítására

A jelen találmány tárgyát képező folyékony GABA analógot tartalmazó gyógyszerkészítmény legalább egy 2-6 közötti szénatomos polihidroxi alkoholt tartalmaz, és az említett készítmény pH értéke körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti. A találmány tárgyát képező két komponensű folyékony gyógyszerkészítmény pedig első komponensként GABA analógból és szilárd polihidroxi alkoholból álló por elegyet, valamint második komponensként egy folyadék alapot tartalmaz. A találmány tárgyát képezik az előállításukra szolgáló eljárások, és az olyan agyi betegségekből, mint az epilepszia, az ájulások, a mozgásmennyiség csökkenés és a koponya sérülések, a degeneratív idegi megbetegedések, a depresszió, a mánia és a bipoláris megbetegedések, a szorongás, a pánikbetegség, a gyulladások, a vesegörcs, az álmatlanság, a gyomor-béltraktus károsodásai, az inkontinencia, a fájdalom, illetve ez alatt a neuropátiás fájdalmat, az izomfájdalmat, a csontváz fájdalmait és a migrént, szenvedő alanyok, így az emberek, kezelésére szolgáló eljárások a gyógyszerkészítmények terápiásan hatásos mennyiségének a felhasználásával.

PK

77.598/SZE

P 0 4 0 1 3 6 6 GABA-analógot tartalmazó
✓ Folyékony gyógyszerkészítmény és eljárás az
előállítására KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány tárgyát gamma-amino-butírsav (GABA) analógot tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmények és azok előállítására szolgáló eljárások képezik, emellett a találmány tárgyát képezik az olyan agyi betegségekben, mint az epilepszia, az ájulások, a mozgásmennyiség csökkenés és a koponya sérülések, a degeneratív idegi megbetegedések, a depresszió, a mánia és a bipoláris megbetegedések, a szorongás, a pánikbetegség, a gyulladások, a vesegörcs, az álmatlanság, a gyomor-béltraktus károsodásai, az inkontinencia, a fájdalom, illetve ez alatt a neuropátiás fájdalmat, az izomfájdalmat, a csontváz fájdalmait és a migrént, szenvedő alanyoknak, így az embereknek, a kezelésére szolgáló készítmény alkalmazási módszerek.

A GABA az emlős központi idegrendszerben talált gátló aminosav. A szakirodalomban arról számolnak be, hogy a központi idegrendszerben a GABA idegi ingerület-átvitellel kapcsolatos rendellenességek okozhatnak olyan pszichiátriai és idegrendszeri betegségeket, illetve közreműködhetnek azok kialakulásában, mint az epilepszia, skizofrénia, Parkinson kór, Huntington's Chorea és mozgászavar (dyskinesia) (lásd erre vonatkozóan a Saletu B., et al., *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 1986; 24: 362-373).

Az (1) képletű gabapentin-(1-(amino-metil)-ciklohexán-ecetsav) vegyület a vér-agy gáton való átjutásra képes GABA analóg. A gabapentinről megállapításra került, hogy extrém módon alacsony toxicitása mellett görcsös rángást gátló tulajdonsággal rendelkezik, és görcsoldó hatású. A gabapentin hatóanyagot jelenleg Neurontin® márkanév alatt hozzák forgalomba epilepsziás betegeknek jelentkező részleges eszméletvesztés kezelésében alkalmazott kiegészítő terápiás célra.

A 4,024,175 lajstromszámú és a 4,087,544 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások a gabapentin alkalmazását írják le az epilepszia

bizonyos formái, ájulásos rohamok, mozgászavar (dyskinesis) és koponya sérülések kezelésére. Emellett a gabapentin javítja az agyműködést, és ily módon alkalmazható a geriátriai betegek kezelésében. Az 5,084,479 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a gabapentin neurodegeneratív betegségekben történő alkalmazását ismerteti. Az 5,025,035 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a gabapentin depresszió kezelésében való alkalmazását írja le. Az 5,510,381 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a gabapentin mánia és bipoláris betegség kezelésében történő alkalmazását ismerteti. Az 5,792,796 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a gabapentin szorongás és pánik betegség kezelésében való alkalmazását írja le. A 6,127,418 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a gabapentin gyomor- és bélrendszeri károsodás kezelésében történő alkalmazását ismerteti. A 4,894,476 és a 4,960,931 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások a gabapentin új kristály-monohidrát formáját írják le. Az 5,133,451; 5,319,135; 5,362,883; 5,693,845; 5,091,567; valamint az 5,068,413 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások a gabapentin előállítására szolgáló eljárásokat írnak le, valamint az eljárásokban felhasználásra kerülő köztitermékeket ismertetik. Valamennyi fentiekben felsorolt egyesült államokbeli szabadalmi leírás teljes egészében a jelen találmányhoz tartozó technika állásának részét képezi.

Az 5,563,175 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett (2) képletű pregabalin-((S)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav) a rohamokkal, ideértve az epilepsziás rohamot, járó betegségek kezelésére szolgáló másik GABA analóg, amely a jelen találmányhoz tartozó technika állásának részét képezi.

A 6,117,906 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a pregabalin szorongás kezelésére való felhasználása kerül ismertetésre; a 6,001,876 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a pregabalin fájdalom kezelésére történő felhasználása szerepel; a 6,127,418 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a pregabalin a gyomor- és bélrendszer károsodásának kezelésére való felhasználása kerül ismertetésre; az

5,599,973; az 5,608,090, az 5,684,189; az 5,710,304; az 5,616,793; az 5,629,447; az 5,637,767; az 5,840,956; a 6,046,353; és a 6,028,214 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a pregabalin előállítására alkalmas eljárásokat, valamint az eljárásokban felhasznált köztitermékeket ismertetik. Az összes a fentiekben hivatkozott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a találmányhoz tartozó technika állásának részét képezi.

A 4,024,175 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a gabapentin enterálisan vagy parenterálisan történő adagolása szerepel széles dózis tartományon belül folyékony vagy szilárd formában. Ezt követően a 6,054,482 lajstromszámú a találmányhoz tartozó technika állásának részét képező amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetésre került, hogy a gabapentint laktámmá, azaz (3) képletű 2-azaspiro-[4,5]-dekán-3-on vegyületté alakították.

Továbbá nem várt módon szilárd fázisban és száraz tárolási körülmények között laktám képződésre került sor. Mivel a gabapentin laktám bizonyos toxicitást mutatott, biztonsági okból ennek a vegyületnek a mennyiségét minimálisra kellett csökkenteni. A további kutatások során beigazolódott, hogy a folyékony gabapentin készítményekben a laktám képződésével járó gyűrűzárás sokkal rövidebb idő alatt megy végbe, mint szilárd fázisban. Emellett kiderült, hogy a gabapentin nagyon keserű ízű. Végezetül pedig bizonyos betegségek kezelésében nagy dózisú gabapentin adagolásra van szükség. Néhány esetben a napi dózis adott betegeknél elérheti a 1500mg mennyiséget.

A fentiekben ismertetett körülményekre való tekintettel a gabapentin tartalmú gyógyszerkészítmények kisserelése olyan szilárd dózis formák előállítására korlátozódik, mint a kapszulák vagy tabletták.

A pregabalin, hasonlóan a gabapentinhez, ugyancsak hajlamos laktám, azaz (4) képletű 4-izo-butyl-pirrolidin-2-on, képződéssel járó ciklizációra.

Ily módon szükség van GABA analógokat tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmények előállítására. Főként folyékony gabapentin és pregabalin készítményekre lenne szükség kisgyermekek vagy idős betegek kezelésére, mivel a

betegeknek ezek a csoportjai olyan gabapentin vagy pregabalin dózisokat kívánnak, amelyeket könnyű lenyelni, és amelyek egyénre szabottan adagolhatók.

A jelen találmány tárgyát képző folyékony gyógyszerkészítmény a GABA analógokat magas koncentrációban tartalmazza, stabil, laktám tartalma alacsony, és íze elfogadható.

Meglepő és nem várt módon azt találtuk, hogy egy GABA analóg kiszerelhető egy olyan stabil folyékony gyógyszerkészítmény formájában, amely körülbelül 5,5 és 7,0 közötti pH mellett a GABA analóg laktámot csekély mennyiségben tartalmazza, és legalább egy polihidroxil alkoholt tartalmaz. Emellett a jelen találmány szerinti készítmény íze is elfogadható.

Mindezek alapján a jelen találmány tárgyát első aspektusból GABA analóg tartalmú folyékony gyógyszerkészítmény képezi, amely legalább egy 2-6 szénatomos polihidroxil alkoholt tartalmaz és pH értéke körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti tartományba esik.

A jelen találmány tárgyát második aspektusból GABA analóg tartalmú folyékony gyógyszerkészítmény előállítására szolgáló eljárás képezi, amelynek

- (1) lépésében a 2-6 szénatomos polihidroxil alkoholt vízhez adjuk;
- (2) lépésében az (1) lépésben kapott oldathoz hozzáadjuk a GABA analógot; valamint adott esetben a
- (3) lépésében a készítmény pH-ját körülbelül 5,5 és 7,0 közötti értékre állítjuk be ily módon a folyékony gyógyszerkészítményt állítva elő.

A jelen találmány tárgyát harmadik aspektusból GABA analóg tartalmú két komponensű folyékony gyógyszerkészítmény képezi, amely

- (a) első komponensként GABA analógból és szilárd polihidroxil alkoholból álló por elegyet;
- (b) második komponensként egy folyadék alapot tartalmaz, ahol az (a) komponens alkotó porelegyet adjuk a (b) komponens alkotó folyadék alaphoz ily módon folyékony gyógyszerkészítményt állítva elő.

A jelen találmány tárgyát negyedik aspektusból GABA analóg tartalmú két komponensű folyékony gyógyszerkészítmény előállítására szolgáló eljárás képezi, amelynek

- (1) lépésében a GABA analógot szilárd polihidroxi alkohollal elkeverjük por elegyet állítva elő;
- (2) lépésében a polihidroxi alkoholt édesítőszerrel és aromaanyaggal vízben elkeverjük; valamint
- (3) lépésében a por elegyet a folyadék alaphoz adjuk, ily módon a folyékony gyógyszerkészítményt állítva elő.

A jelen találmány tárgyát ötödik aspektusból olyan GABA analóg tartalmú folyékony gyógyszerkészítmény képezi, amely az annak megfelelő laktámot kevesebb, mint 0,5 tömeg% mennyiségben tartalmazza.

A jelen találmány tárgyát hatodik aspektusból a GABA analóg tartalmú folyékony gyógyszerkészítmény alkalmazási eljárása képezi olyan alanyoknak, ideértve az embereket is, kezelésére, akik bizonyos agyi betegségekben szenvednek, ideértve az epilepsziát, az ájulásos rosszulléteket, a mozgásmennyiség csökkenését és a koponya sérüléseket, a degeneratív idegi megbetegedéseket, a depressziót, a mániát és a bipoláris megbetegedéseket, a szorongást, a pánikbetegséget, a gyulladásokat, a vesegörcsöt, az álmatlanságot, a gyomor-béltraktus károsodásait, az inkontinenciát, a fájdalmat, értve ez alatt a neuropátiás fájdalmat, az izomfájdalmat, a csontváz fájdalmait és a migrént.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmány szerinti megoldást.

A jelen leírásban általunk használt "polihidroxi alkohol" elnevezés 2-6 szénatomos és 2-6 közötti számú hidroxil csoportot tartalmazó alkil vagy alifás alkoholt jelent, mint például a glicerin, xilitol, szorbitol, mannitol és ezekhez hasonlók.

"GABA analóg" fogalom alatt gamma-amino-butírsav szerkezetből származtatott vagy szerkezeten alapuló vegyületet értünk, mint például a gabapentin, pregabalin és ehhez hasonlók. A jelen találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítményekben alkalmazható egyéb GABA analógok ismertetésre kerülnek például a 0125807.8 számú (bejelentés napja: 2001. október 26.) ideiglenes nagy-

britanniai szabadalmi bejelentésben, a 0109635,3 számú (bejelentés napja: 2001. április 19.) ideiglenes nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben, valamint a megfelelő nemzetközi szabadalmi bejelentésben (PCT), amely a két hivatkozott ideiglenes szabadalmi bejelentés elsőbbségeit igényli, és amely 2002. áprilisában került bejelentésre. A fentiekben említett szabadalmi bejelentések teljes terjedelmükben a jelen találmányhoz tartozó technika állásának részét képezik. A fenti irodalmi hivatkozásokban szereplő GABA anlogok közül példaként említjük a mellékelt (I) - (XXV) képletű vegyületeket,

amely képletekben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül a hidrogénatom, az egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil, a 3-6 szénatomos cikloalkil, a fenil és a benzil csoportok közül kerül kiválasztásra, azzal a kikötéssel, hogy a (XVII) általános képletű triciklooktán vegyület esetét kivéve, az R^1 és R^2 jelentése nem egyidejűleg hidrogénatom.

A találmány céljára alkalmas vegyületek (ideértve azok sóit, szolvátjait és előgyógyszereit) a következők:

((1R,5S)-3-amino-metil-1,5-dimetil-biciklo-[3,2,0]-hept-3-il)-ecetsav;
((1S,5R)-3-amino-metil-1,5-dimetil-biciklo-[3,2,0]-hept-3-il)-ecetsav;
((1R,5S)-3-amino-metil-6,6-dimetil-biciklo-[3,1,0]-hex-3-il)-ecetsav;
((1S,5R)-3-amino-metil-6,6-dimetil-biciklo-[3,1,0]-hex-3-il)-ecetsav;
((1S,2S,5R)-2-amino-metil-6,6-dimetil-biciklo-[3,1,0]-hex-2-il)-ecetsav;
((1R,2S,5S)-2-amino-metil-6,6-dimetil-biciklo-[3,1,0]-hex-2-il)-ecetsav;
((1S,2R,5S)-2-amino-metil-6,6-dimetil-biciklo-[3,1,0]-hex-2-il)-ecetsav;
((1R,2R,5S)-2-amino-metil-6,6-dimetil-biciklo-[3,1,0]-hex-2-il)-ecetsav;
((1R,5R,6S)-6-amino-metil-biciklo-[3,2,0]-hept-6-il)-ecetsav;
((1S,5S,6S)-6-amino-metil-biciklo-[3,2,0]-hept-6-il)-ecetsav;
((1R,5R,6R)-6-amino-metil-biciklo-[3,2,0]-hept-6-il)-ecetsav;
((1S,5S,6R)-6-amino-metil-biciklo-[3,2,0]-hept-6-il)-ecetsav;
cisz-((1S,2R,4S,5R)-3-amino-metil-2,4-dimetil-biciklo-[3,2,0]-hept-3-il)-ecetsav;
transz-((1S,2R,4S,5R)-3-amino-metil-2,4-dimetil-biciklo-[3,2,0]-hept-3-il)-ecetsav;
((1S,5R,6S,7R)-3-amino-metil-6,7-dimetil-biciklo-[3,2,0]-hept-3-il)-ecetsav;

((1S,5R,6R,7S)-3-amino-metil-6,7-dimetil-biciklo-[3,2,0]-hept-3-il)-ecetsav;
((1R,2S,5S)-7-amino-metil-3,3-dimetil-triciklo-[3,3,0,0]-okt-7-il)-ecetsav;
((1R,6R,7S)-7-amino-metil-biciklo-[4,2,0]-okt-7-il)-ecetsav;
((1S,6S,7S)-7-amino-metil-biciklo-[4,2,0]-okt-7-il)-ecetsav;
((1R,6R,7R)-7-amino-metil-biciklo-[4,2,0]-okt-7-il)-ecetsav;
((1S,6S,7R)-7-amino-metil-biciklo-[4,2,0]-okt-7-il)-ecetsav;
((1R,7R,8S)-8-amino-metil-biciklo-[5,2,0]-non-8-il)-ecetsav;
((1S,7S,8S)-8-amino-metil-biciklo-[5,2,0]-non-8-il)-ecetsav;
((1R,7R,8R)-8-amino-metil-biciklo-[5,2,0]-non-8-il)-ecetsav;
((1S,7S,8R)-8-amino-metil-biciklo-[5,2,0]-non-8-il)-ecetsav;
[(1R,5R,6S)-6-(amino-metil)-biciklo-[3,2,0]-hept-6-il]-ecetsav;
[(1S,5S,6R)-6-(amino-metil)-biciklo-[3,2,0]-hept-6-il]-ecetsav;
[(1RS,5RS,6RS)-6-(amino-metil)-biciklo-[3,2,0]-hept-6-il]-ecetsav; és
[(1RS,6RS,7SR)-7-(amino-metil)-biciklo-[4,2,0]-okt-7-il]-ecetsav.

A jelen találmány tárgyát olyan folyékony gyógyszerkészítmények képezik, amelyek olyan GABA analóg vegyületet tartalmaznak, mint a gabapentin, pregabalin, és ehhez hasonlók.

A gabapentin rövid úton előállítható az 5,132,451; 5,319,135; 5,362,883; 5,693,845; 5,091,567; és az 5,068,413 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon.

A pregabalin rövid úton előállítható az 5,563,175; 5,599,973; 5,608,090; 5,684,189; 5,710,304; 5,616,793; 5,629,447; 5,637,767; 5,840,956; 6,046,353; és a 6,028,214 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon.

A jelen találmány szerinti fenti vegyületeket tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmények előállításakor felhasználásra kerülő gyógyszerészetileg elfogadható hordozók szilárdak és folyékonyak.

A folyadék formájú készítmények oldatokat, szuszpenziókat és emulziókat, például vizet vagy bizonyos glikol oldatokat foglalnak magukban. A parenterális

injektálható oldatok, a folyékony készítmények elkészíthetők vizes polietilén-glikol oldatok formájában.

Az orális (szájon keresztül) felhasználásra alkalmas vizes oldatok kívánt módon előállíthatók a hatóanyag vegyület vízben történő feloldásával, valamint a megfelelő színezékek, íz- és aromaanyagok, valamint stabilizálószer és sűrítőszer hozzáadásával.

A szájon keresztül történő beadásra alkalmas vizes szuszpenziók előállíthatók a finom eloszlású hatóanyag olyan viszkózus anyagokkal, mint a természetes vagy szintetikus gumik, a gyanták, a metil-cellulóz, a nátrium-karboximetil-cellulóz és egyéb jól ismert szuszpendáló szerek, vízben való együttes diszpergálásával.

Ugyancsak ide tartoznak azok a szilárd formájú készítmények, amelyeket röviddel a felhasználás előtt kell szájon keresztül beadható folyékony formájú készítményekké alakítani. Ezek közé a folyékony készítmények formái közé tartoznak az oldatok, a szuszpenziók és az emulziók. Ezek a készítmények a hatóanyag készítmények mellett tartalmazhatnak színezékeket, íz- és aromaanyagokat, stabilizátorokat, puffereket, mesterséges és természetes édesítőszereket, diszpergálószeret, sűrítőszeret, oldhatóság javító szereket és ehhez hasonlókat.

A jelen találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítmények esetében azt találtuk, hogy ha a készítményt körülbelül 5,5 és 7,0 közötti pH értékig pufferezzük, a nem kívánatos laktám képződés lényegében elkerülhető. Azonban mindez korlátozza bizonyos felhasználható segédanyagok vagy hordozók, például ízjavító savak vagy tartósítószer alkalmazását. Speciálisan a szájon át szedhető készítmények esetében alkalmas tartósítószer rendszerint a savas tartományban fejtik ki antimikrobiális hatásukat. Ezen túlmenően a jelen találmány szerinti folyékony készítmények esetében szükséges alacsony tárolási hőmérsékleteken az olyan szokásos tartósítószer, mint a parabén, szorbinsav vagy benzoésav oldhatósága is csökken. Ily módon ezeken az alacsony hőmérsékleteken az alacsony tartósítószer koncentrációnak köszönhetően csapadék képződésekre és/vagy nem kielégítő baktériumellenes hatásra kell számítani. A szokásosan alkalmazott tartósítószer sói jobb oldhatósággal rendelkeznek, de fő szabályként azok baktériumellenes hatása túl gyenge.

A jelen találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítmények kifejlesztése során kimutattuk, a legtöbb alkohol elméletileg vizes oldatban konzerváló és stabilizáló hatással rendelkezik. Azonban bizonyos alkoholok nem kívánatos tulajdonságokat mutattak, és a jelen találmány szerinti készítményekben nem voltak alkalmazhatók. Például az etilalkohol nem kívánatos adalékanyag időseknek szánt készítmények esetében, a propilén-glikolnak és a benzil-alkoholnak kellemetlen az íze, a klór-butanol pedig a körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti pH értéktartományon belül nem kellően stabil.

Meglepően és nem várt módon azt találtuk, hogy a szájon át adagolható folyékony gabapentin és pregabalin készítmények esetében adalékanyagokként az olyan 2-6 szénatomos, előnyösen 3-6 szénatomos polihidroxi alkoholok, mint például a glicerín, xilitol, szorbitol, mannitol és ehhez hasonlóak használhatók fel. A jelen találmány első aspektusát képező folyékony készítményekben előnyösen glicerín és/vagy xilitol használható fel. A kívánt körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti pH tartományon belül ezek az adalékanyagok magas koncentrációban alkalmazhatók. Ezek nemcsak tartósítószerként hatnak, hanem a hatóanyag vegyületekre stabilizáló hatást is kifejtenek, és emellett édes ízükből adódóan lényegében álcázzák a hatóanyag vegyületek keserű ízét, ráadásul nem karcinogének.

Ily módon egy vagy több polihidroxi alkohol alkalmazása lehetővé teszi valamely GABA analóg vegyület, különösen a gabapentin vagy pregabalin olyan elfogadható ízű szirupjának előállítását, amely - hűtőszekrényben körülbelül 2°C és körülbelül 10°C közötti hőmérsékletekre lehűtve - legalább 2 éves tárolási stabilitással rendelkezik.

A polihidroxi alkoholok körülbelül 25vegyes% (tömeg/térfogat = w/v) és körülbelül 75vegyes% (w/v) közötti, előnyösen körülbelül 30vegyes% (w/v) és körülbelül 75vegyes% (w/v) közötti, legelőnyösebben körülbelül 40vegyes% (w/v) és körülbelül 75vegyes% (w/v) közötti koncentrációban alkalmazhatók. Általában a jelen találmány szerinti folyékony készítményekhez további tartósítószerket nem szükséges hozzáadni. Azonban (például sterilen töltött szirupok esetében, amikor a tartály több dózishoz felhasználásra kerül) a tartály elszennyeződésének megakadályozására

előnyös lehet egy másik tartósítószer hozzáadása. A sterilen töltött szirup esetében figyelmet kell fordítani annak a járulékos tartósítószernek a kiválasztására, ami felhasználható a kívánt pH tartományban (körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti pH értéken) és ami nem lép kölcsönhatásba a hatóanyag összetevőkkel és nem gyorsítja fel a laktám képződést. Azt találtuk, hogy a benzetónium-klorid járulékos tartósítószerként felhasználható.

Emellett a polihidroxi alkoholok íz álcázó/maszkírozó hatásának fokozására a jelen találmány szerinti folyékony készítményekhez aroma javítók adhatók hozzá. De csak olyan segédanyagok alkalmazására kerülhet sor, amelyek nem tartalmaznak reaktív aldehid vagy keton funkciós csoportokat, mivel ezek a funkciós csoportok a hatóanyag összetevőkkel reakcióba lépnek. Ezen túlmenően az aroma javítók nem szabad, hogy átalakuljanak a kívánt körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti pH tartományon belül. Például az olyan gyümölcsízű készítmények, mint az ánizs, földieper és borsmenta vagy ánizs, áfonya és borsmenta és ehhez hasonló, különösen hatásosnak bizonyultak.

Körülbelül 2°C és körülbelül 10°C közötti, előnyösen körülbelül 2°C és körülbelül 8°C közötti, előnyösebben körülbelül 4°C és körülbelül 7°C közötti tárolási hőmérsékletre van szükség a hatóanyag összetevők stabilitásának és a folyékony készítmény ízének biztosításához.

Továbbá a GABA analóg tartalmú folyékony gyógyszerkészítmény kevesebb mint 0,5tömeg% (tömeg/tömeg = w/w) GABA analóg laktámot, előnyösen 0,4tömeg% (w/w) laktámot tartalmaz körülbelül 2°C és körülbelül 10°C közötti, előnyösen körülbelül 2°C és körülbelül 8°C közötti hőmérsékleten 18 hónap és 2 év közötti ideig, előnyösen 18 hónapon keresztül történő tárolást követően.

A jelen találmány szerinti szirupszerű gyógyszerkészítmények egyetlen vagy több dózist tartalmazó tarókba/tartályokba tölthetők. Például egyetlen dózist tartalmazó tartó lehet egy alumínium filmmel fedett dupla zacskó, amelynek tartalma egy-egy fél dózis. A több dózisú tartók közé tartoznak például az üveg vagy műanyag palackok, előnyösen gyerekbiztos záró kupakkal. A több dózisú tartó esetében változtatható a

dózis térfogat és ellátható egy arra alkalmas olyan dózis adagolási segédlettel, mint a mérőpohár, mérő pipetta és ehhez hasonlók.

A jelen találmány tárgyát egy másik aspektusból olyan GABA analógot, mint például gabapentint, pregabalint és ehhez hasonlókat tartalmazó két komponensű folyékony gyógyszerkészítmény. A készítmény első komponensként GABA analógot és szilárd polihidroxi alkoholt, így például szorbitolt, xilitolt, mannitolt és ehhez hasonlókat, előnyösen szorbitolt tartalmazó por elegyből, és második komponensként polihidroxi alkoholt, így például glicerint és ehhez hasonlókat, és egy vagy több ízesítőszert, így például a mesterséges mentol aromát, mesterséges ánizs aromát, mesterséges feketeribizli aromát, valamint cukrot és vizet tartalmazó folyékony szirup alapból áll. A folyékony gyógyszerkészítményt a por elegy szirup vivőanyagban történő feloldásával állítjuk elő a termék betegnek történő beadásakor. Az ily módon előállított folyékony készítményt körülbelül 2°C és körülbelül 10°C közötti, előnyösen körülbelül 2°C és körülbelül 8°C közötti, és előnyösebben körülbelül 4°C és körülbelül 7°C közötti hőmérsékleten kell tárolni. De a folyékony készítmény szobahőmérsékleten is tárolható körülbelül 2 hónapon keresztül a fentiekben meghatározott, nem kívánatos laktám tartalom megengedhető szintjének túllépése nélkül.

A gabapentin és a pregabalin dózisainak nagysága a technika állásából jól ismert, és a gyógyszerészetben jártas gyakorlott szakember a kezelt alany testtömege és kórtörténete alapján a szükséges dózis mennyiséget rövid úton képes meghatározni.

A gabapentin és a pregabalin dózisa a fentiekben hivatkozott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban általánosságban ismertetésre kerülnek. Különösen a gabapentin dózisa a 4,024,175; a 4,087,544; és a 6,054,482 lajstromszámú, a pregabalin dózisa pedig az 5,563,175 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban kerülnek ismertetésre.

Az alábbiakban ismertetésre kerülő nem korlátozó jellegű kiviteli példák szemléltetik a feltalálók által előnyösnek tartott jelen találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítmények előállítására és alkalmazására szolgáló eljárásokat.

Kiviteli példák

Általános eljárás folyékony gabapentin készítmény előállítására

Vizet és glicerint melegítünk fel 40°C és 50°C közötti hőmérsékletre, majd állandó keverés közben xilitolt adunk hozzá. A xilitol oldódása endoterm reakciót eredményez, majd az oldatot lehűtjük. Miután a xilitol feloldódott, az oldatot 30°C és 40°C közötti hőmérsékletre hűtjük le, majd állandó keverés közben gabapentint adunk hozzá. Miután a gabapentin teljesen feloldódik, állandó keverés közben 25°C és 30°C közötti hőmérsékleten aromaanyagot adunk hozzá. A homogén oldat pH-ját olyan savval, mint a 0,1N-os sósav (HCl) vagy olyan bázissal, mint a 0,1N-os nátrium-hidroxid oldat (NaOH) 5,5 és 7,0 közötti értékre állítjuk be, majd leszűrjük.

Folyékony pregabalin készítmények a fentiekben ismertetett általános eljárás alkalmazásával állíthatók elő.

Az alábbi 1. táblázatban ismertetjük a folyékony gabapentin készítmények egyik jellegzetes képviselőjét.

1. táblázat: Folyékony gabapentin készítmény

	1. példa ^a	2. példa	3. példa	4. példa
Gabapentin	2,000	5,000	5,000	5,000
Xilitol	20,000	30,000	30,000	29,940
Földieper/ánizs aromaanyag	1,000	-	-	1,000
Áfonya/ánizs aromaanyag	-	1,000	1,000	-
95% Glicerín	50,000	40,000	30,000	43,790
0,1N Sósav	-	7,720	-	-
0,1N Nátrium hidroxid	-	-	0,770	-
Tisztított víz	27,000	16,280	33,230	20,27
pH érték	6,2	5,5	7,0	6,5

^a A mennyiségeket g/ml-ben fejezzük ki.

Általános eljárás két komponensű folyékony gabapentin készítmény előállítására

[A] lépés: por elegy előállítása

A 4,894,476 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint előállított gabapentint vagy gabapentin monohidrátot szorbitollal elegyítjük.

[B] lépés: szirup alap előállítása

Szorbitol oldatot, glicerint, granulált cukrot, mentol aromaanyagot, mesterséges ánizs aromaanyagot és mesterséges feketeáfonya aromaanyagot desztillált vízben oldunk fel.

[C] lépés: végső szirup előállítása

A szirupot az [A] lépésben kapott por elegyet a [B] lépésben kapott szirup alapon feloldva állítjuk elő. A por elegyet alumínium tartókban tároljuk, a szirup alapot pedig üvegpalackban szobahőmérsékleten raktározzuk. A szirupot receptre elkészítve hűtőszekrényben tároljuk.

Két komponensű folyékony pregabalin készítmények a fentiekben ismertetett általános eljárás alkalmazásával állíthatók elő.

Az alábbi 2. táblázatban ismertetjük a folyékony gabapentin készítmények egy további jellegzetes képviselőjét.

2. táblázat: Két komponensű folyékony gabapentin készítmények

Por elegy	
Gabapentin-monohidrát	9,90 g
(9,00 g gabapentinnel egyenértékű)	
Szorbitol	22,50 g

Szirup alap	
Szorbitol oldat	225,00 g
Glicerín USP	180,00 g
Szemcsés cukor	45,00 g
Mesterséges mentol aromaanyag ^a	56,25 mg
Mesterséges ánizs aromaanyag ^b	22,50 mg
Mesterséges feketeáfonya aromaanyag	4,275 mg
Desztillált víz	qs ^c 450 ml-ig

^a Ténylegesen 2,5%-os alkoholos mentol oldatot mérünk be.

^b Ténylegesen 2,5%-os vizes ánizsanyag oldatot mérünk be.

^c Elegendő mennyiség.



Szabadalmi igénypontok

1. Folyékony GABA analógot tartalmazó gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy legalább egy 2-6 közötti szénatomos polihidroxi alkoholt tartalmaz, és a készítmény pH értéke körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a polihidroxi alkohol 3-5 közötti szénatomot tartalmaz, a polihidroxi alkohol tartalom pedig körülbelül 25vegyes% (w/v) és körülbelül 75vegyes% (w/v) közötti.

3. A 2. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a polihidroxi alkohol a glicerín, a xilitol, a szorbitol, a mannitol, valamint a glicerín és xilitol elegye által alkotott csoportból kerül kiválasztásra, és ahol a polihidroxi alkohol tartalom körülbelül 40vegyes% (w/v) és körülbelül 75vegyes% (w/v) közötti.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy annak pH értéke körülbelül 6,0 és körülbelül 7,0 közötti.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy (a) további tartósítószer és (b) aldehid vagy keton funkciós csoporttal nem rendelkező további aromajavító adalékot egyaránt tartalmaz

6. Eljárás GABA analóg tartalmú gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy

(1) lépésben a 2-6 szénatomos polihidroxi alkoholt vízhez adjuk;

(2) lépésben az (1) lépésben kapott oldathoz hozzáadjuk a GABA analógot; valamint adott esetben a

a (3) lépésben a készítmény pH-ját körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti értékre állítjuk be

ily módon a folyékony gyógyszerkészítményt állítva elő.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polihidroxi alkohol glicerín és xilitol elegye.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polihidroxi alkohol tartalom körülbelül 25vegyes% (w/v) és körülbelül 75vegyes% (w/v) közötti, a pH érték pedig körülbelül 6,0 és körülbelül 7,0 közötti.

9. GABA analóg tartalmú két komponensű folyékony gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy

(a) első komponensként GABA analógból és szilárd polihidroxi alkoholból álló por elegyet;

(b) második komponensként folyadék alapot tartalmaz, ahol

az (a) komponenst alkotó porelegyet adjuk a (b) komponenst alkotó folyadék alaphoz folyékony gyógyszerkészítményt állítva elő.

10. Eljárás GABA analóg tartalmú két komponensű folyékony gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy

(1) lépésben a GABA analógot szilárd polihidroxi alkohollal elkeverjük por elegyet állítva elő;

(2) lépésben a polihidroxi alkoholt édesítőszerrel és aromaanyaggal vízben elkeverjük; valamint

(3) lépésben a por elegyet a folyadék alaphoz adjuk ily módon a folyékony gyógyszerkészítményt állítva elő.

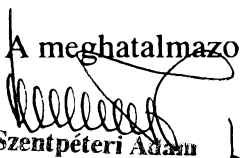
11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a GABA analóg gabapentin vagy pregabalin.

12. Az 1. vagy 9. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a GABA analóg gabapentin vagy pregabalin.

13. Az 1. vagy 9. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a GABA analógnak megfelelő laktám vegyületet kevesebb mint 0,5 tömeg% koncentrációban tartalmazza.

14. Vizes alapú szájon át beadható gabapentin vagy pregabalin készítmény, azzal jellemezve, hogy legalább 25vegyes% (w/v) koncentrációban legalább egy 2-6 szénatomos polihidroxi alifás alkoholt tartalmaz, pH értéke körülbelül 5,5 és körülbelül 7,0 közötti, valamint 18 hónap és 2 év közötti 2°C és 10°C közötti hőmérsékleten történő tárolás után egyenként kevesebb mint 0,5 tömeg% gabapentin laktámot vagy pregabalin laktámot tartalmaz.

15. Az 1. vagy 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy olyan agyi betegségekben, mint az epilepszia, az ájulások, a rosszulletek, a mozgásmennyiség csökkenése és a koponya sérülések, a degeneratív idegi megbetegedések, a depresszió, a mánia és a bipoláris megbetegedések, a szorongás, a pánikbetegség, a gyulladások, a vesegörcs, az álmatlanság, a gyomor-béltraktus károsodásai, az inkontinencia, a fájdalom, értve ez alatt a neuropátiás fájdalmat, az izomfájdalmat, a csontváz fájdalmait és a migrén, szenvedő alanyok kezelésére szolgál.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Adam
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

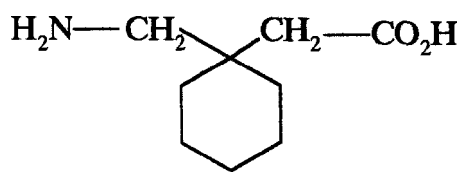
3 oldal rajzol

2004. 09. 21.

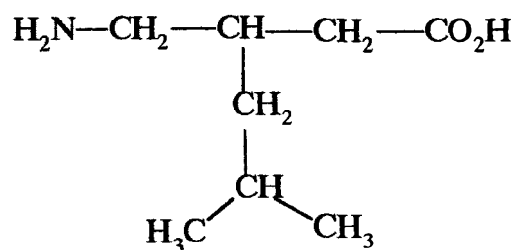
R

A2

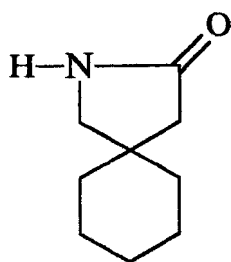
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



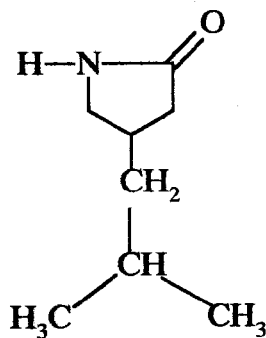
(1)



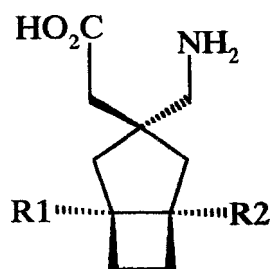
(2)



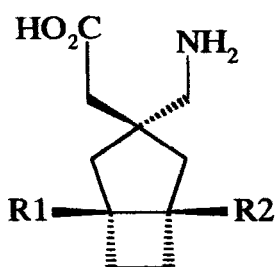
(3)



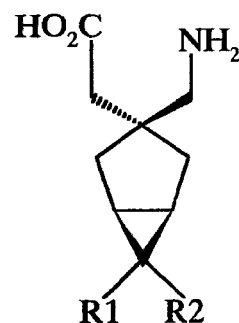
(4)



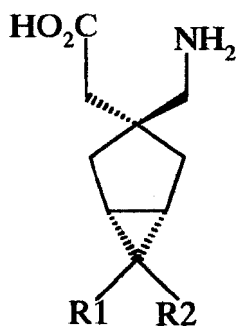
(I)



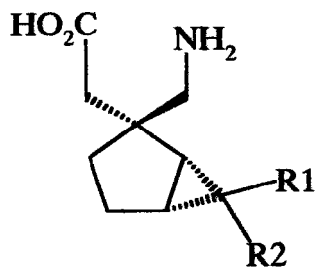
(II)



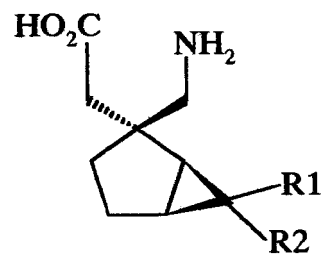
(III)



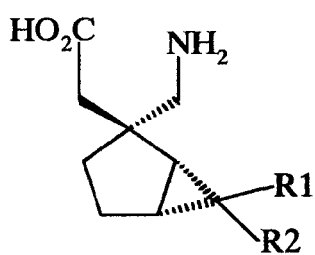
(IV)



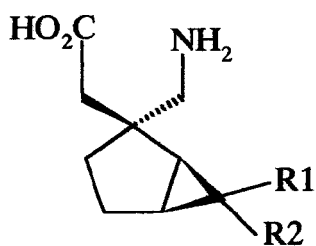
(V)



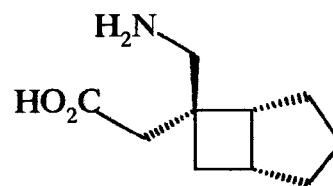
(VI)



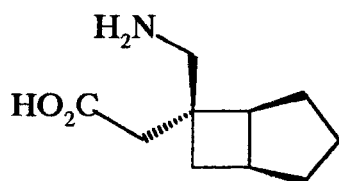
(VII)



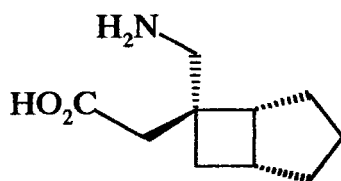
(VIII)



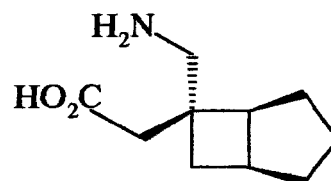
(IX)



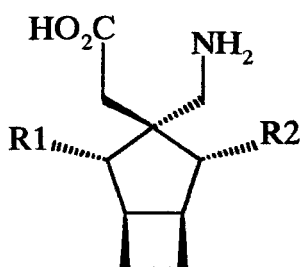
(X)



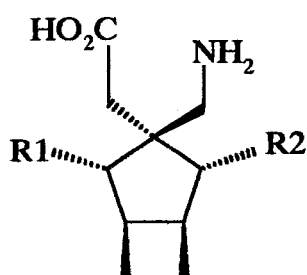
(XI)



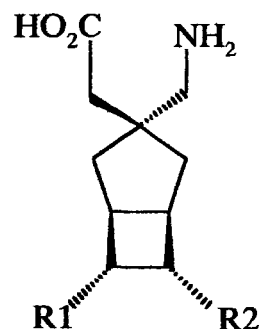
(XII)



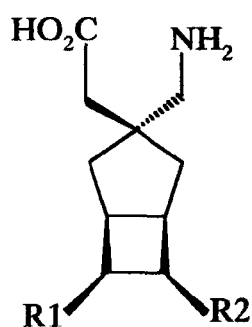
(XIII)



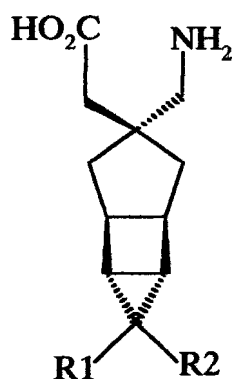
(XIV)



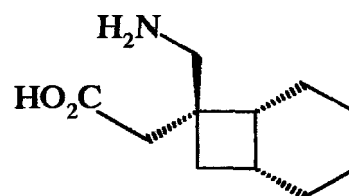
(XV)



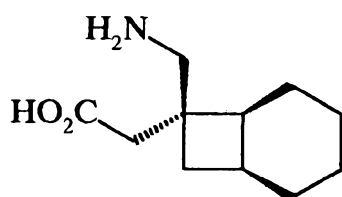
(XVI)



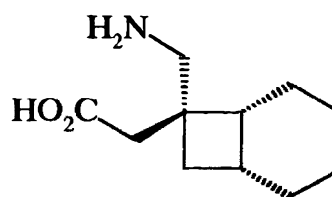
(XVII)



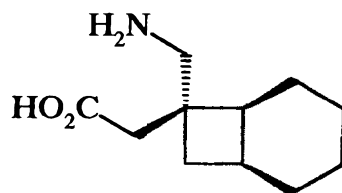
(XVIII)



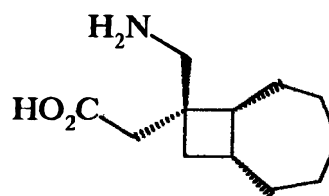
(XIX)



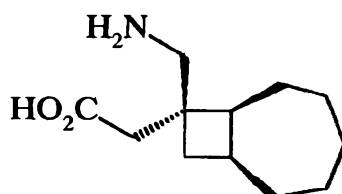
(XX)



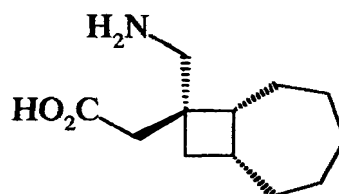
(XXI)



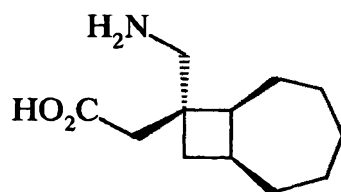
(XXII)



(XXIII)



(XXIV)



(XXV)