

76.733/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

**GABA-AGONISTÁK^{AT} ÉS ALDÓZ-REDUKTÁZ-
-INHIBITOROK^{AT} KOMBINÁLÁSA^{TARTALMAZÓ}
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK**

A jelen találmány tárgyát az alábbiak képezik: egy GABA-agonistának, illetve ezen agonista valamelyik prodrogjának, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sójának, valamint egy ARI-nak, illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogjának, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sójának a kombinációit tartalmazó gyógyszerészeti készítmények; ilyen kombinációkat tartalmazó kitek; valamint ilyen kombinációkat alkalmazó eljárások olyan emlősök – embereket is beleértve – kezelésére, amelyek/akik cukorbetegséghez társuló szövődményekben, mint például diabetikus neuropátiában, diabetikus nefropátiában, diabetikus kardiomiopátiában, diabetikus retinopátiában, diabetikus mikroangiopátiában, diabetikus makroangiopátiában, kataraktokban vagy lábfejfekélyben szenvednek.

PK

P 0 3 0 2 5 5 5

S.B.G. & K.
Szabadalmi Ügyvédi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

76.733/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A2

AT
GABA-AGONISTÁK ÉS ALDÓZ-REDUKTÁZ-
-INHIBITOROK KOMBINÁLÁSA
TARTALMAZÓ

CYC CYSER KÉSZÍTMÉNYEK

A jelen találmány tárgyát az alábbiak képezik: egy γ -amino-vajsav(GABA)-agonistának, illetve ezen agonista valamelyik prodrogjának, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sójának, valamint egy aldóz-reduktáz-inhibitornak (ARI), illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogjának, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sójának a gyógyszerészeti kombinációi; ilyen kombinációkat tartalmazó kitek; valamint ilyen kombinációkat alkalmazó eljárások olyan emlősök – embereket is beleértve – kezelésére, amelyek/akik cukorbetegséghez társuló szövődményekben, mint például diabetikus neuropátiában, diabetikus nefropátiában, diabetikus kardiomiopátiában, diabetikus retinopátiában, diabetikus mikroangiopátiában, diabetikus makroangiopátiában, kataraktákban vagy lábfejfekélyben szenvednek. A jelen találmány tárgyát képezik egy GABA-agonistának, illetve ezen agonista valamelyik prodrogjának, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sójának, valamint egy ARI-nak, illetve ezen ARI valamelyik prodrogjának, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogad-

ható sójának az additív és szinergetikus kombinációi is; ezek a kombinációk alkalmasak olyan emlősök – embereket is beleértve – kezelésére, amelyek/akik cukorbetegséghez társuló szövődményekben, mint például diabetikus neuropátiában, diabetikus nefropátiában, diabetikus kardiomiopátiában, diabetikus retinopátiában, diabetikus mikroangiopátiában, diabetikus makroangiopátiában, kataraktákban vagy lábfejfekélyben szenvednek.

A GABA az emlősök központi idegrendszerének legfontosabb gátló neurotranszmittere. A receptorai két fő típusba sorolhatók. A fontosabb GABA-receptor-altípus – a GABA_A -receptor – egy ligand-vezérelt Cl^- -csatorna, amely akkor nyílik ki, miután a preszinaptikus neuronokból GABA szabadult fel. A másik receptor, a GABA_B -receptor, a G-fehérjéhez kapcsolódó receptorok családjába tartozik, amely biokémiai útvonalakhoz és regulációs ioncsatornákhöz egyaránt kapcsolódik [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, New York, 9. kiadás, (1996)].

A GABA azáltal, hogy lehetővé teszi a negatív töltésű klorid-ionoknak (Cl^-) a sejtekbe történő beáramlását, gátolja a neurotranszmitter preszinaptikus felszabadulását, egy pozitív feszültségű polarizációs impulzusnak köszönhetően. Az ilyenfajta gátlás rendkívül elterjedt: a GABA-receptorok a központi idegrendszer idegsejtjeinek 60-80 %-ában megtalálhatóak. A GABA-receptorok altípusai a muszcimol nevű gomba-toxinnal (a GABA_A -receptorokra igaz), valamint a baklofen nevű, görcsoldó hatású aminosavval (a GABA_B -receptorokra igaz) aktiválhatók. Ezek a vegyületek közvetlenül utánozzák a GABA hatá-

sát a receptorokon. A GABA receptorok allosztérikus serkentése számos, különálló helyen történik; az ezekhez a helyekhez kötődő vegyületeket nyugtatóként és szorongásoldóként alkalmazzák. A progabid egy prodrog, amely GABA-vá bomlik, miután áthaladt a vér-agy gáton, a központi idegrendszer irányába. A vigabatrin (gamma-vinil-GABA) elősegíti a GABA kötődését, azáltal hogy gátolja a GABA-aminotranszferázt (GABA-T), vagyis azt az enzimet, amely a GABA-nak a szinapszisban történő lebontásáért felelős.

A szakmában jól ismert GABA-agonisták közé például az alábbiak, valamint azok analógjai, származékai, prodrogjai és gyógyszerészetileg elfogadható sói tartoznak: muszcimol, progabid, riluzol, baklofen, gabapentin (Neurontin[®]), vigabatrin, valproinsav, tiagabin (Gabitril[®]), lamotrigin (Lamictal[®]), pregabalin, fenitoin (Dilantin[®]), karbamazepin (Tegretol[®]) és topiramát (Topamax[®]). A szakember számára ezen leírás alapján nyilvánvaló, hogy a jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során egyéb GABA-agonisták is alkalmazhatók. Ismeretes, hogy a GABA-agonisták felhasználhatóak a rohamellenes terápiában, olyan központi idegrendszeri rendellenességek esetén, mint például az epilepszia, a Huntington-chorea, az agyi isémia, a Parkinson-kór, a tardív diszkinézia és a görcshajlam. Továbbá köztudott, hogy a GABA-agonisták antidepresszánsokként, szorongásoldókként és antipszichotikumokként is alkalmazhatóak. Ezenkívül ismeretes, hogy a GABA-agonisták a fájdalom kezelésében is felhasználhatók.

Az aldóz-reduktáz-inhibitorok az aldóz-reduktáz nevű enzim aktivitását gátolják, amely enzim elsősorban az aldózoknak – mint például a glükóznak és a galaktóznak – a megfelelő poli-olokká – mint például szorbitollá és galaktitollá – történő redukálásának a regulációjáért felelős, emberben és bizonyos állatokban. Az aldóz-reduktáz-inhibitorok ily módon megakadályozzák vagy csökkentik a galaktitol nemkívánatos fölhalmozódását a galaktózémiás betegek szemlencséjében, valamint a szorbitol nemkívánatos fölhalmozódását különböző cukorbetegség szemlencséjében, perifériás idegkötegeiben és veséjében. Ennek megfelelően az aldóz-reduktáz-inhibitorok terápiásan hasznosak bizonyos diabetikus szövődmények – mint például a diabetikus neuropátia, a diabetikus nefropátia, a diabetikus kardiomiopátia, a szívizominfarktus, a katarakták és a diabetikus retinopátia – ellen.

A jelen találmány tárgyát olyan gyógyszerészeti készítmények képezik, amelyek tartalmazzák a következőket:

a) egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója;

b) egy ARI, illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogja, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója; és opcionálisan

c) egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, vivő- vagy hígítóanyag.

A jelen találmány tárgyát képezik továbbá olyan kitek is, amelyek segítségével terápiás hatás érhető el egy emlősben, és amelyek kitek tartalmazzák az alábbiakat:

a) egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója, valamint egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, vivő- vagy hígítóanyag, egy első egységadag formájában;

b) egy ARI, illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogja, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója, valamint egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, vivő- vagy hígítóanyag, egy második egységadag formájában; és

c) egy tartály.

A jelen találmány tárgyát képezik olyan eljárások is, amelyek egy arra rászoruló emlős kezelésére szolgálnak, amely eljárás magába foglalja, hogy az említett emlőst az alábbiakkal kezeljük:

a) egy bizonyos mennyiségű első vegyület, ahol az említett első vegyület egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója; és

b) egy bizonyos mennyiségű második vegyület, ahol az említett második vegyület egy ARI, illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogja, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója;

ahol mind az említett első vegyületet, mind az említett második vegyületet opcionálisan és egymástól függetlenül egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, vivő- vagy hígítóanyaggal együtt adhatjuk.

A jelen találmány tárgyát képezik olyan eljárások is, amelyek egy arra rászoruló emlős kezelésére szolgálnak, amely eljárás magába foglalja, hogy az említett emlőst egy olyan gyógyszerészeti készítménnyel kezeljük, amely tartalmazza az alábbiakat:

a) egy bizonyos mennyiségű első vegyület, ahol az említett első vegyület egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója; és

b) egy bizonyos mennyiségű második vegyület, ahol az említett második vegyület egy ARI, illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogja, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója; és opcionálisan

c) egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, vivő- vagy hígítóanyag.

A jelen találmány szerinti eljárások magukba foglalják a cukorbetegséghez társuló szövődmények kezelését. Azon, cukorbetegséghez társuló szövődmények közé, amelyek a jelen találmány szerinti eljárások segítségével kezelhetők, többek között az alábbiak tartoznak: diabetikus neuropátia, diabetikus nefropátia, diabetikus kardiomiopátia, diabetikus retinopátia, diabetikus mikroangiopátia, diabetikus makroangiopátia, katarakták és lábfejfekély. A jelen találmány szerinti eljárások segítségével kezelhető emlősök közül különösen előnyösek az emberek.

A jelen találmány szerinti kombinációk, gyógyszerészeti készítmények, eljárások és kitek szempontjából előnyös ARI-k közé például az alábbiak tartoznak: fidaresztat, epalresztat, minalresztat, SPR-210, zenaesztat vagy zopolresztat, illetve ezek prodrogjai, valamint az említett ARI-k, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói. Különösen előnyös, ha az említett ARI a zopolresztat, vagy annak valamelyik prodrogja, vagy zopolresztat, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója.

A jelen találmány szerinti kombinációk, gyógyszerészeti készítmények, eljárások és kitek szempontjából előnyös GABA-agonisták közé például az alábbiak tartoznak: muszcimol, progabid, riluzol, baklofen, gabapentin (Neurontin®), vigabatrin, valproinsav, tiagabin (Gabitril®), lamotrigin (Lamictal®), pregabalin, fenitoin (Dilantin®), karbamazepin (Tegretol®) és topiramát (Topamax®), illetve ezek prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A jelen találmány szerinti kombinációk, gyógyszerészeti készítmények, eljárások és kitek szempontjából még előnyösebb GABA-agonisták közé például az alábbiak tartoznak: gabapentin, tiagabin, lamotrigin, fenitoin, karbamazepin, topiramát és pregabalin, illetve ezek prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A jelen találmány szerinti kombinációk, gyógyszerészeti készítmények, eljárások és kitek szempontjából egy különösen előnyös GABA-agonista a pregabalin, illetve ennek prodrogjai,

valamint a pregabalin, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A jelen találmány szerinti kombinációk, gyógyszerészeti készítmények, eljárások és kitek szempontjából egy további, különösen előnyös GABA-agonista a gabapentin, illetve ennek prodrogjai, valamint a gabapentin, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A jelen találmány szerinti kombinációk két aktív összetevőt tartalmaznak: egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója, valamint egy ARI, illetve ezen ARI valamelyik prodrogja, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója. A jelen találmány szerinti kombinációk opcionálisan egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, vivő- vagy hígítóanyagot is tartalmaznak.

A jelen találmány szerinti kombinációk első komponense egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója. A „GABA” kifejezés itt, és a mellékelt szabadalmi igénypontokban ugyanazt jelenti, mint a „ γ -amino-vajsav” kifejezés. Ez a két kifejezés itt, és a mellékelt szabadalmi igénypontokban szabadon felcserélhető egymással.

A jelen találmány szerint alkalmazható GABA-agonisták közé például az alábbiak tartoznak: muszcimol, progabid, riluzol, baklofen, gabapentin (Neurontin[®]), vigabatrin, valproinsav, tiagabin (Gabitril[®]), lamotrigin (Lamictal[®]), pregabalin [(S)-

-izobutil-GABA-ként vagy (S)-3-(amino-metil)-5-metil-hexán-savként is ismert], fenitoin (Dilantin[®]), karbamazepin (Tegre[®]tol[®]) és topiramát (Topamax[®]), illetve ezek prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói. A szakember számára ezen leírás alapján nyilvánvaló, hogy a jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során egyéb GABA-agonisták is alkalmazhatók.

Az itt említett GABA-agonisták a szakember számára jól ismert eljárások szerint állíthatók elő. Különösen az alábbi szabadalmi leírásokban és szabadalmi bejelentésekben olvashatunk olyan GABA-agonistákról, amelyek alkalmazhatóak a jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során, továbbá ugyanezen szabadalmi leírások és szabadalmi bejelentések az említett GABA-agonisták előállítási eljárásaira is hivatkoznak: a 3,242,190 (itt különösen a muscimolról olvashatunk); a 4,094,992 (itt különösen a progabidról olvashatunk); a 4,370,338 (itt különösen a riluzolról olvashatunk); a 3,471,548 (itt különösen a baklofenről olvashatunk); a 4,024,175 (itt különösen a gabapentinről olvashatunk); a 3,960,927 (itt különösen a vigabatrinnal olvashatunk); az 5,010,090 (itt különösen a tiagabinról olvashatunk); a 4,602,017 (itt különösen a lamotriginnal olvashatunk); a 6,028,214 (itt különösen a pregabalinról olvashatunk); a 2,409,754 (itt különösen a fenitoinról olvashatunk) és a 4,513,006 (itt különösen a topiramátról olvashatunk) számú, amerikai egyesült

államokbeli szabadalmi leírások. A valproinsav az alábbi közlemény alapján állítható elő: Carraz és mtsai.: Therapie, 20: 419, (1965).

Az előnyös GABA-agonisták szerkezete az 1. ábrán látható.

A jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során az aktív összetevők egyikeként bármilyen ARI alkalmazható. Az „aldóz-reduktáz-inhibitor” kifejezés egy olyan vegyületre utal, amely meggátolja a glükóznak szorbitollá történő biológiai átalakítását, amely átalakítást az aldóz-reduktáz nevű enzim katalizál. Ezt a gátlást a szakember standard vizsgálati módszerek segítségével könnyen meg tudja határozni [J. Malone: „Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control”, Diabetes, 29: 861-864, (1980)]. Az alábbi szabadalmi leírásokban és szabadalmi bejelentésekben olvashatunk olyan aldóz-reduktáz-inhibitorokról, amelyek alkalmazhatóak a jelen találmány szerinti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során, továbbá ugyanezen szabadalmi leírások és szabadalmi bejelentések az említett aldóz-reduktáz-inhibitorok előállítási eljárásaira is hivatkoznak: a 4,251,528; a 4,600,724; a 4,464,382, a 4,791,126, a 4,831,045; a 4,734,419; a 4,883,800; a 4,883,410; a 4,771,050; az 5,252,572; az 5,270,342; az 5,430,060; a 4,130,714; a 4,540,704; a 4,438,272; a 4,436,745; a 4,980,357; az 5,066,659; az 5,447,946 és az 5,037,831 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások.

Az alábbiakban számos aldóz-reduktáz-inhibítort sorolunk fel, azonban a szakember egyéb aldóz-reduktáz-inhibitorokat is ismerhet. Az alábbi listában a zárójelekben megemlítjük a vegyületek általánosan használt kémiai USAN-neveit, vagy egyéb neveit (ott, ahol ezek a nevek használhatóak), valamint utalunk a vegyületeket közzétevő, megfelelő szabadalmi irodalomra.

Így tehát a jelen találmány szerinti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során alkalmazható aldóz-reduktáz-inhibitorok közé többek között az alábbiak tartoznak:

1. 3-(4-bróm-2-fluor-benzil)-3,4-dihidro-4-oxo-1-ftálazin-ecetsav (ponalresztat; a 4,251,528 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

2. N-{[5-(trifluor-metil)-6-metoxi-1-naftalenil]-tioxo-metil}-N-metil-glicin (tolresztat; a 4,600,724 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

3. 5-[(Z,E)- β -metil-cinnamilidén]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidén-ecetsav (cpalresztat; a 4,464,382, a 4,791,126 és a 4,831,045 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások);

4. 3-(4-bróm-2-fluor-benzil)-7-klór-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-kinazolin-ecetsav (zenaresztat; a 4,734,419 és a 4,883,800 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások);

5. (2R,4R)-6,7-diklór-4-hidroxi-2-metil-kromán-4-ecetsav (a 4,883,410 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

6. (2R,4R)-6,7-diklór-6-fluor-4-hidroxi-2-metil-kromán-4-ecetsav (a 4,883,410 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

7. 3,4-dihidro-2,8-diizopropil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-ecetsav (a 4,771,050 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

8. 3,4-dihidro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluor-2-benzotiazolil)-metil]-2H-1,4-benzotiazin-2-ecetsav (SPR-210; az 5,252,572 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

9. N-[3,5-dimetil-4-[(nitro-metil)-szulfonil]-fenil]-2-metil-benzol-acetamid (ZD5522; az 5,270,342 és az 5,430,060 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások);

10. (S)-6-fluor-spiro[kromán-4,4'-imidazolidin]-2,5'-dion (szorbinil, a 4,130,714 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

11. d-2-metil-6-fluor-spiro[kromán-4',4'-imidazolidin]-2',5'-dion (a 4,540,704 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

12. 2-fluor-spiro[9H-fluorén-9,4'-imidazolidin]-2',5'-dion (a 4,438,272 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

13. 2,7-difluor-spiro[9H-fluorén-9,4'-imidazolidin]-2',5'-dion (a 4,436,745 és a 4,438,272 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások);

14. 2,7-difluor-5-metoxi-spiro[9H-fluorén-9,4'-imidazolidin]-2',5'-dion (a 4,436,745 és a 4,438,272 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások);

15. 7-fluor-spiro[5H-indenol[1,2-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-2,5'-dion (a 4,436,745 és a 4,438,272 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások);

16. d-cisz-6'-klór-2',3'-dihidro-2'-metil-spiro[imidazolidin-4,4'-4'H-pirano(2,3-b)piridin]-2,5-dion (a 4,980,357 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

17. spiro[imidazolidin-4,5'(6H)-kinolin]-2,5-dion-3'-klór-7',8'-dihidro-7'-metil-(5'-cisz) (az 5,066,659 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás);

18. (2S,4S)-6-fluor-2',5'-dioxo-spiro[kromán-4,4'-imidazolidin]-2-karboxamid (fidaresztat; az 5,447,946 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás); valamint

19. 2-[(4-bróm-2-fluor-fenil)-metil]-6-fluor-spiro[izokinolin-4(1H),3'-pirrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron (minalresztat; az 5,037,831 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A további aldóz-reduktáz-inhibitorok közé tartoznak az (A) általános képletű vegyületek, és azok gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol

a Z jelentése oxigén- vagy kénatom;

az R¹ jelentése hidroxil-csoport, vagy egy olyan csoport, amely *in vivo* eltávolítható, hogy ezáltal egy olyan, (A) általános képletű vegyületet kapjunk, ahol az R¹ jelentése hidroxil-csoport; valamint

az X és az Y jelentése azonos vagy különböző, és az alábbiak közül kerülhet ki: hidrogén-, fluor- vagy klór-atom, illetve trifluor-metil-csoport.

A aldóz-reduktáz-inhibitorok fenti csoportjának egy előnyös alcsoportjába például a következők tartoznak: az 1-es, a 2-es, a 3-as, a 4-es, az 5-ös, a 6-os, a 9-es, a 10-es és a 17-es számú vegyület, valamint az (A) általános képletű vegyületek közül az alábbiak:

20. 3,4-dihidro-3-(5-fluor-benzotiazol-2-il-metil)-4-oxo-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=F$; $Y=H$];

21. 3-(5,7-difluor-benzotiazol-2-il-metil)-3,4-dihidro-4-oxo-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=Y=F$];

22. 3-(5-klór-benzotiazol-2-il-metil)-3,4-dihidro-4-oxo-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=Cl$; $Y=H$];

23. 3-(5,7-diklór-benzotiazol-2-il-metil)-3,4-dihidro-4-oxo-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=Y=Cl$];

24. 3,4-dihidro-4-oxo-3-(5-(trifluor-metil)-benzoxazol-2-il-metil)-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=CF_3$; $Y=H$];

25. 3,4-dihidro-3-(5-fluor-benzoxazol-2-il-metil)-4-oxo-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=F$; $Y=H$];

26. 3-(5,7-difluor-benzoxazol-2-il-metil)-3,4-dihidro-4-oxo-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=Y=F$];

27. 3-(5-klór-benzoxazol-2-il-metil)-3,4-dihidro-4-oxo-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=Cl$; $Y=H$];

28. 3-(5,7-diklór-benzoxazol-2-il-metil)-3,4-dihidro-4-oxo-ftálazin-1-il-ecetsav [R^1 =hidroxi-csoport; $X=Y=Cl$]; és

29. zopolresztat; 1-ftálazin-ecetsav-3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil] [R^1 =hidroxi-csoport; X =trifluor-metil-csoport; $Y=H$].

A 20-23-as, és a 29-es számú vegyületekben a Z jelentése kénatom, a 24-28-as számú vegyületekben pedig oxigénatom.

Az említett, (A) általános képletű vegyületek a 4,939,140 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás alapján állíthatók elő.

A jelen találmány szerinti aldóz-reduktáz-inhibitorok könnyen beszerezhetőek, vagy azokat a szakember a szerves szintézis hagyományos eljárásai segítségével könnyen elő tudja állítani, különösen ha figyelembe veszi az ezen vegyületekre vonatkozó szabadalmi leírásokat.

Néhány GABA-agonista és ARI, amely a jelen találmány szerinti gyógyszerészeti készítményekben és kitékben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során alkalmazható, a kémiai szerkezete részeként egy szabad karboxi-csoportot vagy egy szabad amino-csoportot tartalmaz. Így tehát ezen karboxi- vagy amino-csoportoknak a gyógyszerészetileg elfogadható sói is a jelen találmány tárgyát képezik. A „gyógyszerészetileg elfogadható só” kifejezésbe beletartoznak mind a gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók, mind a gyógyszerészetileg elfogadható kationos sók. A „gyógyszerészetileg elfogadható kationos só” kifejezésen többek között, de nem kizárólag, az alábbiakat értjük: alkálifém-sók (mint pl. nátrium- vagy kálium-sók), alkáliföldfém-sók (mint pl. kalcium- és magnézium-sók), alumínium-sók, ammónium-sók, valamint szerves aminokkal [mint például benzatinnal (N,N'-dibenzil-etilén-diamin), kolinnal, dietanol-aminnal, etilén-diaminnal, megluminnal (N-metil-glükaminnal), benetaminnal (N-benzil-fenetil-aminnal), dietil-aminnal, piperazinnal, trometaminnal (2-amino-2-(hidroxi-

metil)-1,3-propándiollal) és prokainnal] alkotott sók. A „gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós só” kifejezésbe többek között, de nem kizárólag, az alábbiak tartoznak: hidroklorid-, hidrobromid-, szulfát-, hidrogén-szulfát-, foszfát-, hidrogén-foszfát-, dihidrogén-foszfát-, acetát-, szukcinát-, citrát-, metán-szulfonát- (mezilát-) és p-toluol-szulfonát- (tozilát-) sók.

A szabad karboxi-csoportokat tartalmazó GABA-agonisták vagy ARI-k gyógyszerészetileg elfogadható kationos sói könnyen előállíthatóak, úgy hogy a GABA-agonisták vagy az ARI-k szabad sav formáit egy megfelelő bázissal (általában egy ekvivalensnyivel) reagáltatjuk, egy olyan oldószerben, amelyben mind a szabad sav, mind a bázis oldódik. Az általánosan használt bázisok közé az alábbiak tartoznak: nátrium-hidroxid, nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, nátrium-hidrid, kálium-metoxid, magnézium-hidroxid, kalcium-hidroxid, benzatin, kolin, dietanol-amin, piperazin és trometamin. A sót vagy bepárlással izoláljuk, vagy úgy, hogy egy nem oldószer jellegű anyagot adunk a rendszerhez. A sókat sok esetben –előnyösen– úgy állítjuk elő, hogy a sav oldatát a kation egy más sójának (ilyen só például a nátrium- vagy a kálium-etil-hexanoát, vagy a magnézium-oleát) az oldatával keverjük, egy olyan oldószert (pl. etil-acetátot) alkalmazva, amelyből a kívánt kationos só kicsapódik, vagy amelyből az egyéb módon –betöményítéssel és/vagy egy nem oldószer jellegű anyag hozzáadásával – izolálható.

A szabad amino-csoportokat tartalmazó GABA-agonisták vagy ARI-k gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói könnyen előállíthatóak, úgy hogy a GABA-agonisták vagy az ARI-k szabad bázis formáit egy megfelelő savval reagáltatjuk.

Ha a só egy egyértékű savból (mint például sósavból, hidrogén-bromidból, p-toluol-szulfonsavból vagy ecetsavból), egy kétértékű sav hidrogén formájából (mint például hidrogén-szulfátból, vagy hidrogén-szukcinátból), vagy egy háromértékű sav dihidrogén formájából (mint például dihidrogén-foszfátból, vagy dihidrogén-citrátból) származik, akkor a savat legalább egy mól-ekvivalensnyi mennyiségben, de leginkább moláris feleslegben alkalmazzuk. Ha azonban például olyan sókat akarunk kapni, mint a szulfát, a hemiszukcinát, a hidrogén-foszfát vagy a foszfát, akkor általában a sav megfelelő és pontos kémiai ekvivalensét alkalmazzuk. A szabad bázist és a savat általában egy olyan oldószerben elegyítjük egymással, amelyben mind a szabad bázis, mind a sav oldódik, és amelyből a kívánt só kicsapódik, vagy amelyből az egyéb módon – betöményítéssel és/vagy egy nem oldószer jellegű anyag hozzáadásával – izolálható.

A „prodrug” kifejezés olyan vegyületeket jelent, amelyek gyógyszer-előanyagok, vagyis amelyekből a beadás után valamilyen kémiai vagy élettani folyamat által (például azáltal, hogy a prodrug fiziológiás pH-jú közegbe kerül, vagy enzimhatás következtében) *in vivo* felszabadul a kívánt gyógyszer. Mind a GABA-agonisták, mind az ARI-k – amelyeket a jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során alkalmazunk – prodrug formájában is előállíthatók. A prodrugok előállításához a szakemberek számára jól ismert eljárásokat használhatjuk. Az összes ilyen prodrug alkalmazható a jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti ké-

szítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során.

Egy általános szaktudással rendelkező vegyész számára nyilvánvaló, hogy bizonyos, jelen találmány szerinti vegyületek tautomer formákban is létezhetnek, azaz két izomer között egy gyorsan beálló egyensúly áll fenn. Egy közismert példa a tautomeriára a keto-enol-tautomeria (lásd a 2. ábrát). Azon vegyületek közé, amelyek tautomer formában létezhetnek, például a hidroxipiridinek, a hidroxipirimidinek és a hidroxikinolinok tartoznak. A további példákat a szakember képes felismerni. Az összes ilyen tautomer, és ezek keverékei a jelen találmány tárgyát képezi(k).

Egy általános szaktudással rendelkező vegyész számára az is nyilvánvaló, hogy bizonyos, jelen találmány szerinti vegyületek ikerionos formában is létezhetnek, azaz bizonyos vegyületek egy amino- és egy karboxi-csoporttal is rendelkeznek, amelyek – az oldat pH-jától függően – szabad amino-csoport, illetve szabad karboxi-csoport formájában lehetnek jelen, vagy a vegyület ikerionos formában is jelen lehet, ahol az amino-csoport protonálva van, és így ammónium-ion formájában van jelen, a karboxi-csoport pedig deprotonálva van, és így karboxilát-ion formájában van jelen. Az összes ilyen ikerion a jelen találmány tárgyát képezi. Ezenkívül, a jelen találmány szerinti kombinációkban alkalmazott GABA-agonisták, ezen agonisták prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói hidrátok vagy szolvátok formájában is jelen lehetnek. Továbbá, a jelen találmány szerinti kombinációkban alkalmazott ARI-k, ezen inhibitorok

prodrogjai, valamint az említett ARI-k, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói szintén jelen lehetnek hidrátok vagy szolvátok formájában. Az említett hidrátok vagy szolvátok szintén a jelen találmány tárgyát képezik.

A jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során alkalmazott ARI-k aldóz-reduktáz gátló aktivitásának a meghatározására szolgáló eljárások jól ismertek; az említett meghatározást például az alábbi közleményben ismertetett eljárások alapján végezhetjük: Mylari és mtsai.: J. Med. Chem., 34: 108, (1991). A jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során alkalmazott GABA-agonisták GABA-agonista aktivitásának a meghatározására szolgáló eljárások jól ismertek; az említett meghatározást például az alábbi közleményekben ismertetett eljárások alapján végezhetjük: P. Janssens de Verebeke és mtsai.: Biochem. Pharmacol., 31: 2257-2261 (1982); W. Loscher: Biochem. Pharmacol., 31: 837-842, (1982) és/vagy N. Phillips és mtsai.: Biochem. Pharmacol., 31: 2257-2261.

A fenti vizsgálatok –amelyek segítségével kimutatható az ARI-knak, ezen inhibitorok prodrogjainak, valamint az említett ARI-k, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sóinak, továbbá a GABA-agonistáknak, ezen agonisták prodrogjainak, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sóinak a cukorbetegséghez társuló szövődmények kezelésében való hatékonysága– azt is lehetővé teszik, hogy a jelen találmány szerinti

vegyületek aktivitását egymással, illetve egyéb, ismert vegyületek aktivitásával összehasonlítsuk. Ezen összehasonlítások eredménye felhasználható arra, hogy meghatározzuk az emlősök – az embereket is beleértve – ilyen betegségeinek a kezelésére adandó dózisokat.

Egy jelen találmány szerinti gyógyszerészeti készítmény (amely tartalmaz egy GABA-agonistát és egy ARI-t) hatékonysága a cukorbetegséghez társuló szövődmények egy vagy több, publikált, a szakmában jól ismert, modelljének az alkalmazásával vizsgálható. A jelen találmány szerinti gyógyszerészeti készítmények különösen alkalmasak a cukorbeteg idegműködési hiányosságainak a megelőzésére, ezen hiányosságok kifejlődésének a csökkentésére, vagy ezen hiányosságok visszafordítására, és éppen ezért különösen alkalmasak a diabetikus neuropátia kezelésére. Ezt többek között kvantitatív szenzoros tesztek vagy az autonóm funkciók vizsgálata segítségével, illetve olyan markerek mérése által tudjuk kimutatni, mint például az idegek vezetési sebessége vagy az idegimpulzus amplitúdója, illetve a morfometriai változások. Hasonló vizsgálatokat végezhetünk, mint amilyenek az alábbi két közleményben le vannak írva: Diabetologia, 35: 12-18, (1992) és Diabetologia, 37: 651-663, (1994).

A jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során alkalmazott ARI-k, valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sóinak napi adagja általában körülbelül 0,001-100 mg/testsúlykilogramm, előnyösen körülbelül 0,01-10 mg/testsúlykilogramm, egy egyszeri adag formá-

jában vagy több adagra osztva. Az adag nagysága azonban bizonyos mértékben nyilvánvalóan változhat a kezelt beteg állapótól függően. Minden esetben a beadásért felelős személy állapítja meg az egyes betegek számára megfelelő adagot.

Az alábbi, és a leírásban más helyen szereplő adag-nagyságok, valamint a mellékelt igénypontokban szereplő adag-nagyságok egy körülbelül 65-70 kg testsúlyú, átlagos emberi páciensre vonatkoznak. A gyakorló orvos a beteg kórtörténete alapján könnyen meg tudja határozni az adag nagyságát azon betegek esetén is, akiknek a testsúlya nem esik bele a 65-70 kg-os tartományba. Az összes itt, és a mellékelt igénypontokban szereplő adag napi adag.

A jelen találmány szerinti kombinációkban, gyógyszerészeti készítményekben és kitekben, valamint a jelen találmány szerinti eljárások során alkalmazott, fent említett GABA-agonisták napi adagja – a jelen találmánynak megfelelően – általában körülbelül 4-60 mg/testsúlykilogramm, egy egyszeri adag formájában vagy több adagra osztva. Az adag nagysága azonban bizonyos mértékben nyilvánvalóan változhat a kezelt beteg állapotától függően. Minden esetben a beadásért felelős személy állapítja meg az egyes betegek számára megfelelő adagot. Nevezetesen, a pregabalin napi adagja körülbelül 300-1200 mg, a gabapentin napi adagja pedig körülbelül 600-3600 mg, ha azokat a jelen találmány szerint GABA-agonistaként alkalmazzuk.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a jelen találmány szerint a fent említett GABA-agonisták és ARI-k szabad bázis formában vagy egyéb só-formákban alkalmazhatók. Az adag nagysága a szabad bázis formák ezen egyéb formái vagy egy

konkrét GABA-agonista, illetve ARI egyéb só formái esetén könnyen kiszámítható, úgy hogy az aktuális vegyületek mólsúlyainak az arányát vesszük figyelembe.

Az orális beadásra alkalmas gyógyszerészeti készítmények például oldatok, szuszpenziók, tabletták, pirulák, kapszulák vagy porok formájában lehetnek jelen. A tabletták különféle segédanyagokat (mint például nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot vagy kalcium-foszfátot), dezintegrálószerket (mint például keményítőt, előnyösen burgonya- vagy tápióka-keményítőt, vagy bizonyos komplex szilikátokat) és kötőanyagokat (mint például poli(vinil-pirrolidont), szacharózt, zselatint vagy akácmézgát) tartalmazhatnak. Ezenkívül, a tablettázási eljárás során gyakran rendkívül hasznos különféle síkosítóanyagok (mint például magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát vagy talkum) alkalmazása. Hasonló típusú szilárd összetételek lágy és kemény zselatin-kapszulák esetén is alkalmazhatók, mint töltőanyagok; ebben az összefüggésben például az alábbiak is az előnyös anyagok közé tartoznak: laktóz és nagy molekulásúlyú polietilén-glikolok. Ha az orális beadáshoz vizes szuszpenziókat és/vagy elixíreket kívánunk alkalmazni, akkor a jelen találmány szerinti vegyületeket különféle édesítőszerrel, ízesítőanyagokkal, színezőanyagokkal, emulgeálószerrel és/vagy szuszpendálószerrel, valamint különböző hígítóanyagokkal (mint például vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel vagy ezek és hasonló anyagok különféle kombinációival) keverhetjük.

A jelen találmány szerinti kombinációk kontrollált felszabadulást (mint például lassú vagy gyors felszabadulást) biztosít-

tó készítmények formájában is beadhatók. A jelen találmány szerinti kombinációk ilyen, kontrollált felszabadulást biztosító, készítményei a szakemberek számára jól ismert eljárások szerint állíthatók elő. A beadás módját – a beteg állapotának és szükségleteinek a felmérése után – a kezelőorvos vagy más szakember határozza meg.

A jelen találmány szerinti kombinációk parenterális készítmények formájában is beadhatók. A parenterális beadáshoz szezámolajos, földimogyoróolajos vagy vizes-propilénglikolos oldatokat alkalmazhatunk, továbbá alkalmazhatjuk a megfelelő, vízdoldékony sók steril, vizes oldatait is. Az ilyen vizes oldatok szükség esetén megfelelően pufferoltak lehetnek, továbbá a folyékony hígítószer az alkalmazás előtt megfelelő mennyiségű só vagy glükóz hozzáadásával izotóniássá tehető. Ezek a vizes oldatok különösen alkalmasak az intravénás, az intramuszkuláris, a szubkután és az intraperitoneális injekciók formájában történő beadásra. Ebben a vonatkozásban, az alkalmazott, steril, vizes közegek mindegyike könnyen elkészíthető, a szakemberek számára jól ismert, standard technikák segítségével.

Azok az eljárások, amelyek segítségével számos olyan gyógyszerészeti készítmény állítható elő, amely egy meghatározott mennyiségű aktív összetevőt tartalmaz, ismertek vagy ezen leírás fényében világossá válnak a szakemberek számára. Lásd például az alábbi művet: Remington: „The Science and Practice of Pharmacy”, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19. kiadás (1995).

A jelen találmány szerinti gyógyszerészeti készítmények a jelen találmány szerinti vegyülete(ke)t 0,1-95 %-ban, előnyösen

1-70 %-ban tartalmazhatják. A beadandó készítmények a jelen találmány szerinti vegyülete(ke)t minden esetben olyan mennyiségben tartalmazzák, amely mennyiséggel hatékonyan kezelhető a kezelendő páciens állapota vagy betegsége.

A két különböző, jelen találmány szerinti vegyület vagy egyszerre, vagy egymás után adható be, tetszőleges sorrendben; vagy egyetlen gyógyszerészeti készítmény formájában, amely készítmény tartalmaz egy ARI-t és egy GABA-agonistát, amint azt fentebb leírtuk.

Mivel a jelen találmánynak van egy olyan aspektusa, amely szerint az itt leírt betegségeket/állapotokat az aktív összetevők olyan kombinációjával kezeljük, ahol az aktív összetevők külön-külön adhatók be, a találmány tárgyát képezi az is, hogy a különálló gyógyszerészeti készítményeket egy kit formájában egyesítjük. A kit két különálló gyógyszerészeti készítményt tartalmaz, ahol a két készítmény az alábbiak valamelyikét tartalmazza: a) egy ARI, illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogja, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója; vagy b) egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója. A kit tartalmaz egy tartályt is, amely a különálló készítmények tárolására szolgál, ilyen tartály lehet például egy osztott palack vagy egy osztott fólia-csomagolás. A kit általában utasítást is tartalmaz arra vonatkozóan, hogy hogyan kell a különálló komponenseket beadni. A kit-forma alkalmazása különösen akkor előnyös, ha a különálló komponenseket előnyösen különböző módokon adjuk

be (például orálisan és parenterálisan), vagy ha azokat különböző időközönként adjuk be, vagy ha a kezelést javasló orvos a kombináció egyedi komponenseinek a titrálását írja elő.

Egy ilyen kit például egy úgynevezett hólyagcsomagolást tartalmazhat. A hólyagcsomagolás jól ismert a csomagolóiparban, és azt széleskörűen használják gyógyszerészeti egységadagok (mint például tabletták, kapszulák, stb.) csomagolására. A hólyagcsomagolás egyik fele általában egy viszonylag merev anyagú fólia, amelyet egy – előnyösen áttetsző – műanyag-fóliával borítanak. A csomagolási eljárás során bemélyedéseket alakítanak ki a műanyag-fóliában. A bemélyedések mérete és alakja a becsomagolandó tablettáknak, illetve kapszuláknak felel meg. A tablettákat vagy a kapszulákat ezután ennek megfelelően a bemélyedésekbe helyezik, majd a viszonylag merev anyagú fóliát a műanyag-fólia azon oldalához forrasztják, amely szemben van azzal az iránnyal, amerre a bemélyedéseket kialakították. Ennek eredményeképpen a tabletták vagy a kapszulák a műanyag-fólia és a bemélyedéseket nem tartalmazó fólia között elhelyezkedő bemélyedésekbe vannak becsomagolva. A bemélyedéseket nem tartalmazó fólia szilárdsága előnyösen akkora, hogy ha a bemélyedésekre kézzel nyomást gyakorlunk, akkor a tabletták, illetve a kapszulák kinyomhatók a hólyagcsomagolásból; amikor a bemélyedésekre nyomást gyakorlunk, akkor a bemélyedéseket nem tartalmazó fólián a bemélyedéssel szemben egy nyílás keletkezik. A tabletták vagy a kapszulák az így keletkezett nyíláson át kivehetők.

Kíváncos lehet, hogy a kitek tartalmazzanak egy írásos emlékeztetőt, például olyan formában, hogy a tabletták vagy a

kapszulák mellett számok vannak, ahol a számok azoknak a napoknak felelnek meg, amelyeken az így megjelölt tablettákat vagy kapszulákat be kell venni. Egy ilyen emlékeztető lehet például egy kártyára nyomtatott naptár is, amely például a következőképpen néz ki: „Első hét: hétfő, kedd, stb.” ... „Második hét: hétfő, kedd, stb.”. Egyéb fajta emlékeztetőket is könnyen el lehet képzelni. A „napi adag” lehet egyetlen tablettá vagy kapszula, vagy az több tablettából, illetve kapszulából állhat, amelyeket az adott nap folyamán be kell venni. Az is elképzelhető, hogy az ARI napi adagja egyetlen tablettából vagy kapszulából áll, míg a GABA-agonista napi adagja több tablettából vagy kapszulából áll; és fordítva. Az emlékeztetőnek ezt tükröznie kell.

A találmány egy további, speciális kiviteli formája szerint a kit tartalmaz egy adagolószerkezetet, amelyet úgy terveztek meg, hogy kiadja a napi adagokat – egyszerre csak egyet – olyan sorrendben, amely megfelel azok kívánt felhasználásának. Az adagolószerkezet előnyös esetben tartalmaz egy emlékeztetőt, azért hogy még jobban megkönnyítse a kezelési rend betartását. Egy ilyen emlékeztető lehet például egy mechanikus számlálószerkezet, amely mutatja, hogy hány napi adag lett kiadva. Egy ilyen emlékeztető lehet továbbá egy elemmel működő mikrocsip-memória, amely vagy egy folyadékkristályos kijelzőre írja ki az adatokat, vagy a rendszer hallható figyelmeztető jelzéseket ad, ahol az adatok vagy a hallható figyelmeztető jelzések például arról tájékoztatnak, hogy az illető mikor vette be utoljára a napi adagot, és/vagy hogy mikor kell a következő adagot bevenni.

Nyilvánvaló, hogy a jelen találmány nem korlátozódik az itt leírt konkrét kiviteli formákra, és hogy különböző cserék és módosítások végezhetők anélkül, hogy közben eltávolodnánk a jelen találmány ezen új koncepciójának a szellemétől és tárgyától, amit az alábbi szabadalmi igénypontok definiálnak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy tartalmazza az alábbiakat:

a) egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója; és

b) egy ARI, illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogja, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, vivő- vagy hígítóanyagot is tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: muszcimol, progabid, riluzol, baklofen, gabapentin, vigabatrin, valproinsav, tiagabin, lamotrigin, pregabalin, fenitoin, karbamazepin és topiramát, illetve ezek prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: gabapentin, tiagabin, lamotrigin, fenitoin, karbamazepin, topiramát és pregabalin, illetve ezek prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak

közül kerülhet ki: pregabalin, ennek prodrogjai, valamint a pregabalin, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

6. A 4. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: gabapentin, ennek prodrogjai, valamint a gabapentin, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

7. A 2. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azal jellemezve, hogy az említett ARI az alábbiak közül kerülhet ki: fidaresztat, epalresztat, minalresztat, SPR-210, zenaesztat vagy zopolresztat, illetve ezek prodrogjai, valamint az említett ARI-k, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: muszcimol, progabid, riluzol, baklofen, gabapentin, vigabatrin, valproinsav, tiagabin, lamotrigin, pregabalin, fenitoin, karbamazepin és topiramát, illetve ezek prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: gabapentin, tiagabin, lamotrigin, fenitoin, karbamazepin, topiramát és pregabalin, illetve ezek prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: pregabalin, ennek prodrogjai, valamint a pregabalin, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

11. A 9. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: gabapentin, ennek prodrogjai, valamint a gabapentin, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

12. Egy gyógyszerészeti készítmény alkalmazása egy olyan gyógyszer előállítása során, amely a cukorbetegséghez társuló szövődményekkel kapcsolatos állapotok emlősökben történő kezelésére szolgál, ahol a gyógyszerészeti készítmény tartalmazza az alábbiakat:

a) egy bizonyos mennyiségű első vegyület, ahol az említett első vegyület egy GABA-agonista, illetve ezen agonista valamelyik prodrogja, vagy az említett GABA-agonista, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója; és

b) egy bizonyos mennyiségű második vegyület, ahol az említett második vegyület egy ARI, illetve ezen inhibitor valamelyik prodrogja, vagy az említett ARI, illetve az említett prodrog valamelyik, gyógyszerészetileg elfogadható sója.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: muszcimol, progabid, riluzol, baklofen, gabapentin, vigabatrin, valproinsav, tiagabin, lamotrigin, pregabalin, fenitoin, karba-

mazepin és topiramát, illetve ezek prodrogjai, valamint az említett GABA-agonisták, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

14. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az említett GABA-agonista az alábbiak közül kerülhet ki: pregabalin, ennek prodrogjai, valamint a pregabalin, illetve az említett prodrogok gyógyszerészetileg elfogadható sói.

15. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a cukorbetegséghez társuló szövődmények közé az alábbiak tartoznak: diabetikus neuropátia, diabetikus nefropátia, diabetikus kardiomiopátia, diabetikus retinopátia, diabetikus mikroangiopátia, diabetikus makroangiopátia, katarakták és lábfejekély.



A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda

tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

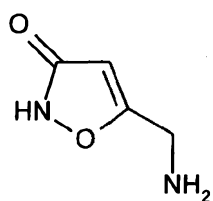
2 oldal ragasztal

2003. 09. 17.

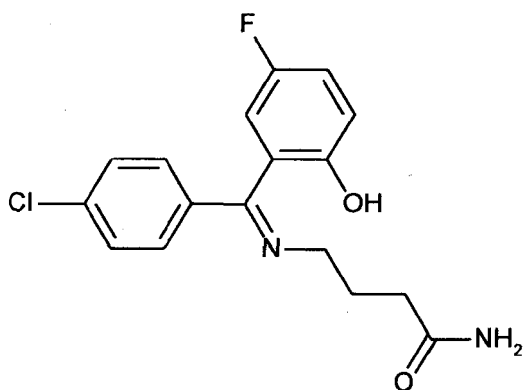
PK

1. ábra

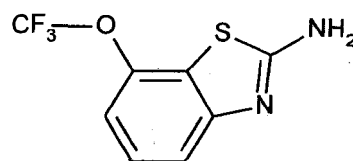
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



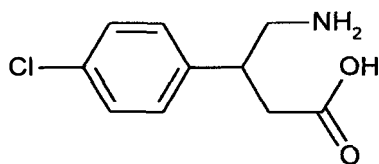
muszchimol



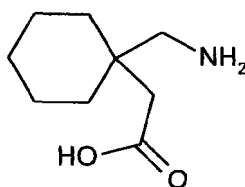
progabid



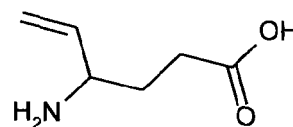
riluzol



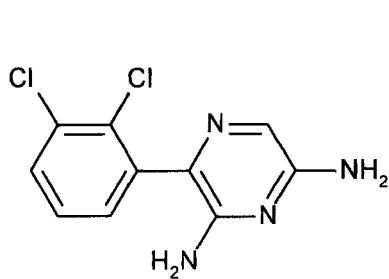
baklofen



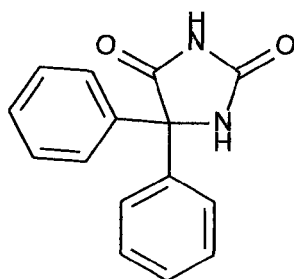
gabapentin



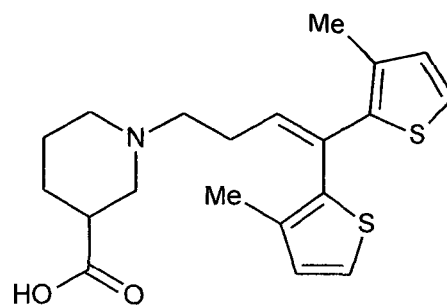
vigabatrin



lamotrigin

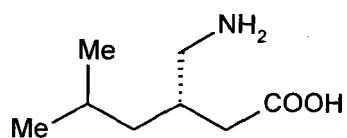


fenitoin

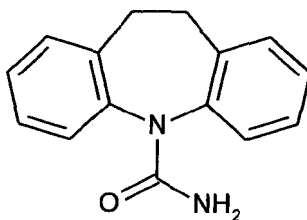


tiagabin

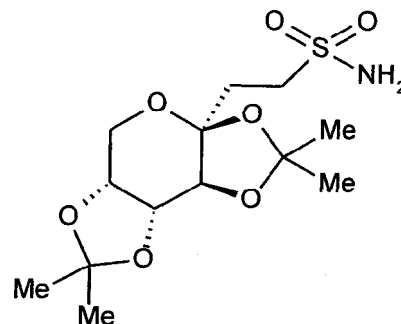
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



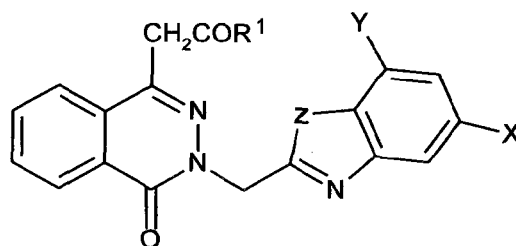
pregabalin



karbamazepin



topiramát



(A)

2. ábra

