



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 106**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 04362**

(22) A bejelentés napja: **1998. 10. 07.**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/55** (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

(40) A közzététel napja: **2001. 08. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2008. 04. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 98/06382

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9918966**

(30) Elsőbbségi adatok:

9721497.7 **1997. 10. 09.** **GB**

(73) Jogosult:

NOVARTIS AG, Bazel (CH)

(72) Feltaláló:

van Hoogevest, Peter, Bubendorf (CH)

(74) Képviselő:

**Parragh Gáborné dr., S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**

(54)

Karbamazepinszármazékot tartalmazó parenterális készítmények

(57) Kivonat

A találmány epilepsziás görcsoldó hatású 10,11-dihidro-10-hidroxi-karbamazepint tartalmazó parenterális készítményekre vonatkozik. A készítmények a hatóanyag

mellett oldószerként vizet és izotóniás anyagként glükózt tartalmaznak. A készítményt előnyösen intravénás adagolásra alkalmas egységdózis formában állítják elő.

HU 226 106 B1

A találmány egy 5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid-származékot tartalmazó parenterális készítményekre vonatkozik.

Az 5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamidok ismert görcsoldó szerek, amelyeket például epilepsziás rohamból származó görcsök kezelésére használnak.

Az 5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamidok orális formái ismertek, és alkalmasak hosszabb időn át tartó kezelés során történő ismételt adagolásra a vérben a hatóanyag egyenletes koncentrációjának biztosítására. Előfordulhat azonban, hogy sürgős esetekben egy epilepsziás betegnek az orális készítmény nem adható be, és ez a készítmény minden esetben nem feltétlenül biztosítja a szükséges azonnali választ.

A fentieknek megfelelően szükség van parenterális készítmények, különösen olyan készítmények kifejlesztésére, amelyek az 5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamidokon alapuló görcsoldó szerek intravénás adagolására alkalmasak.

Az 5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamidok – ismert módon – vízben, kívánt esetben szerves társoldószerrel parenterális készítménybe foglalhatók.

A találmány olyan parenterális készítményre vonatkozik, amely hatóanyagként egy 5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid-származékot és oldószerként vizet tartalmaz.

A parenterális készítmény alkalmas lehet intravénás adagolásra. Ezen forma beadásakor jelentkező azonnali válasz nagyon kívánatos sürgősségi esetekben. Emellett, mivel abszorpció folyamat nincs közbeiktatva, a hatóanyag dózisa vagy vérkoncentrációja nagyobb pontossággal és sebességgel állítható be.

A hatóanyag és az előállítására alkalmas eljárások a szakterületeken ismertek. A hatóanyag a 10- és 11-helyzetben hidroxilcsoporttal helyettesített.

Ismert előnyös vegyület a karbamazepin (Tegreol®) és a 10-oxa-karbazepin (Trileptal®).

A találmány a 10-hidrox-10,11-tetrahidrokarbamazepinre (a továbbiakban VEGYÜLET) és gyógyszerkészítmény előállítására való alkalmazására vonatkozik. A VEGYÜLET-nek van egy királis centruma, és racém elegy formában használható.

Azt találtuk, hogy a VEGYÜLET, amely korábban nem volt kereskedelmi forgalomban, egy kereskedelmi szempontból elfogadható, jól tolerált és stabil készítménnyé alakítható, amely 3 hónaptól akár 2, sőt 3 évig is alkalmas intravénás adagolásra.

A VEGYÜLET vízben való oldhatósága legfeljebb 4,5 mg/ml, előnyösen 3,2–4,2 mg/ml, előnyösebben 2,5 mg/ml 25 °C-on és előnyösen 4,0 és 7,0 közötti pH-érték mellett. Ezen oldhatósági tartományokon belül a hatóanyag előnyösen alakítható készítménnyé szerves társoldószer vagy bármilyen más szolubilizáló segédanyag alkalmazásának szükségessége nélkül.

Az intravénásan adagolható ismert parenterális készítményekben a hatóanyagot oldó szer víz vagy víz-alapú. A „vízalapú” kifejezésen olyan oldószert értenek, amely vízből és vízzel elegyedő szerves oldószerekből vagy szerves oldószerekből áll. Amikor szerves társoldószert alkalmaznak, az előnyösen legfeljebb

10 tömeg%-ban, például 0,5–10, előnyösebben 1–10 tömeg%-ban van jelen. Megfelelő oldószerek a szakterületen általánosan használt vízzel elegyedő oldószerek, például a propilénglikol, polietilénglikol 300, a polietilénglikol 400 és az etanol. Szerves társoldószereket előnyösen csak olyan esetekben alkalmaznak, amikor a hatóanyag nem oldódik vízben elegendő mértékben ahhoz, hogy egyetlen dózis formájában terápiásan hatásos mennyiséget biztosítson.

A találmány szerint az oldószert víz.

A találmány szerinti parenterális, például intravénásan adagolható készítmény a VEGYÜLET-et és víz oldószert tartalmaz.

Az intravénás adagolásra alkalmas parenterális készítményeket előnyösen úgy állítják elő, hogy annak az ozmózisnyomása a testnedvékével azonos legyen. Ennek megfelelően egy parenterális készítmény egy izotóniás szer tartalmaz, amely a készítmény ozmózisnyomását a testnedvével azonosá teszi.

A találmány szerinti készítmény hatóanyagként a VEGYÜLET-et és egy víz oldószert, valamint izotóniás szerként glükózt tartalmaz.

Az izotóniás szereket olyan mennyiségekben használják, amelyek a parenterális készítmény ozmózisnyomását a testnedvékével azonosá teszik. A kívánt hatás eléréséhez szükséges pontos mennyiség különböző tényezőktől, így a parenterális készítményben a hatóanyag koncentrációjától függ, amelyet a szakember rutinkísérletekkel meghatározhat bármilyen feltételek mellett, csupán az általános ismeretek felhasználásával.

Az izotóniás szer a tulajdonságokra, például a hatóanyag stabilitására tekintettel választják ki. Bizonyos izotóniás szerek elősegíthetik a hatóanyagok oxidációs lebomlási termékeinek a képződését. Ez különösen problémás, amikor a parenterális készítmény vízalapú, és a hatóanyag vagy bomlásterméke(i) vízben oldhatatlan(ok).

Az oxidációs lebomlási termékek képződési valószínűségének csökkentésére előnyös, különösen a vízalapú oldatok esetében, ha a parenterális készítményt a levegőtől alaposan megtisztítjuk a csomagolás során. Mindazonáltal, még ha gondoskodunk is egy megtöltött tartály levegőtől való megtisztításáról, a nagy térfogatú, például 100 ml-nél nagyobb, különösen a kb. 250 ml-nél nagyobb térfogatú parenterális készítmények esetében aránylag rövid tárolási időszak után már oxidációs lebomlási termékek mutathatók ki.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a kis térfogatú – kb. 100 ml vagy kevesebb – parenterális készítmények esetében, a megtöltött tartály nitrogénnel vagy más közbömbös gázzal való gondos átfúvatása után az oxidációs lebomlási termékek képződése elkerülhető. Ha a készítményeket gondosan megtisztítjuk az oxigéntől, az oldott oxigéntartalom 2 mg/ml, például 1 mg/ml vagy kisebb lehet.

Meglepő módon azt is megállapítottuk, hogy a VEGYÜLET-et tartalmazó, még nagy térfogatú parenterális készítmény esetében is az izotóniás szer típusának és mennyiségének szakszerű megválasztásával az

oxidációs lebomlási termékek képződése elkerülhető az elővigyázatosságból végzett, gázrendszerrel való átfúvatástól függetlenül is, ha az izotóniás szer glükóz. A glükóz alkalmazása különösen előnyös, amikor a VEGYÜLET az oxidációs lebomlás következtében vízben nagymértékben oldhatatlan vegyületté alakul, amely még színes is lehet.

A glükóz alkalmazott mennyisége az alkalmazott hatóanyag mennyiségétől függ. A glükózt előnyösen legfeljebb 5 tömeg%, például 0,5–5 tömeg% mennyiségben, előnyösebben 4,75 tömeg% mennyiségben használhatjuk a parenterális készítmény tömegére vonatkoztatva.

Az előnyös parenterális készítményben a VEGYÜLET 2–4,5, előnyösen 2–3,5, például 2,5 mg/ml koncentrációban van jelen. A készítmény a glükózt előnyösen legfeljebb 5 tömeg%, például 0,5–5 tömeg%, előnyösebben 4,75 tömeg% mennyiségben tartalmazza a parenterális készítmény tömegére vonatkoztatva.

A találmány tárgya egy másik vonatkozásában a nevezett hatóanyag alkalmazása a fentebb meghatározott parenterális készítmények előállítására.

Az eljárást hagyományos, a parenterális készítmények, például intravénás készítmények gyártására a szakterületen alkalmazott módon valósíthatjuk meg. Valamennyi felhasznált anyag – magától értetődően – orvosi minőségű.

A parenterális készítmény előállítását közömbös, például rozsdamentes acélból készült reaktoredényben, kívánt esetben közömbös atmoszférában, például nitrogén alatt végezzük. Az eljárás abból áll, hogy izotóniás szerként a glükózt, kívánt esetben monohidrát formájában hozzáadjuk a hatóanyag vízzel készült oldatához.

Előnyös esetben úgy járunk el, hogy a reakcióedénybe vizet töltünk, és a rendszert kb. 80 °C-ra melegítjük. A hatóanyagot emelt hőmérsékleten és keverés közben adhatjuk az oldószerhez. Az izotóniás szer ezután adhatjuk a hatóanyag oldatához. A glükózt izotóniás szerként előnyösen monohidrátja formájában alkalmazzuk, az oldódás elősegítésére. A glükózt a hatóanyag lehűtött oldatához adjuk, a glükóz lebomlásának elkerülése céljából. A kapott készítményt ezután vízzel hígíthatjuk az injekció végső térfogatára.

A kapott parenterális készítményt előnyösen közömbös atmoszférában tartjuk és visszük át a tartályokba, például kanülrendszer segítségével, szintén közömbös atmoszférában.

A találmány szerinti parenterális készítményeket tartályokba csomagoljuk. A tartályokat olyan anyagból készültek közül választhatjuk, amelyek nem, vagy lényegében nem lépnek reakcióba a parenterális készítménnyel.

Üvegtartályokat használhatunk, noha a műanyag tartályok, például a műanyag infúziós zsákok alkalmazása előnyösebb.

Az üvegtartályok szódamészből és boroszilikátból készülhetnek. A szódamész üvegre mint a USP szerinti II típusú, a boroszilikát üvegre mint a USP szerinti I típusú üvegre utalunk. Előnyösek a Pharma Hameln FRG által gyártott üvegtartályok.

A műanyag tartályokat, és különösen a műanyag infúziós zsákokat előnyben részesítjük az üvegtartályokkal szemben, mivel aránylag kis súlyúak és nem törékenyek, és így könnyebben tárolhatók. Ez különösen vonatkozik a nagy térfogatú parenterális készítményekre.

A műanyag tartályok főként hőre lágyuló polimerekből készülhetnek. A műanyagok emellett adalékokat, például lágyítókat, töltőanyagokat, antioxidánsokat, antistatikus szereket és más, a szakterületen ismert komponenseket tartalmazhatnak speciális célokra. A jelen találmány szerinti alkalmazásra megfelelő műanyagok előnyösen ellenállnak a hősterilizáláshoz szükséges emelt hőmérsékletnek. Előnyös műanyag tartályok a műanyag infúziós zsákok, amelyeket nem PVC műanyagokból készítenek, és a szakterületen ismertek.

A tartályrendszerrel kapcsolatos fő megfontolás a védelem, amelyet az oldatok UV általi lebomlásával szemben nyújtanak. Kívánt esetben egy borostyánszínű, vas-oxidot tartalmazó üveg, vagy egy, a tartályra illesztett átlátszatlan bevonat megfelelő UV elleni védelmet nyújthat.

A legkülönbözőbb méretű tartályokat használhatjuk. A tartályokat egyszerűen a kis térfogatú, azaz 100 ml vagy kisebb térfogatú, és a nagy térfogatú, azaz 100 ml feletti és jellemzően 250 ml térfogatú tartályok csoportjára oszthatjuk. A hatóanyag vízben való aránylag kis oldhatóságára tekintettel (a VEGYÜLET oldhatósága 3,2–4,2 mg/ml 25 °C-on és 5,8 és 6,0 közötti pH-n) előnyös nagy térfogatú, például 100 ml feletti, vagy előnyösebben 250 ml térfogatú parenterális készítményt használni, hogy a hatóanyag hatásos mennyiségét egyetlen tartály magában foglalja.

A hatóanyag egyszeres dózis formájában vizes oldatban egy olyan tartályban készíthető ki, amely dózis a hatóanyag hatásos mennyiségét tartalmazza. Az egyszeres dózisforma előnyösen 600 mg VEGYÜLET-et 240 ml vízben tartalmaz, és az izotóniás szer (glükóz) előnyösen 4,75 tömeg%-ban van jelen.

A parenterális készítménynek a tartályból a beteg testébe történő vezetésére használt eszköz bármely eszköz lehet, amelyet a szakterületen terápiás szerekeknek, mint parenterális készítményeknek tartályokból való adagolására általánosan használnak.

Bár az eszköz és a parenterális készítmény közötti érintkezési idő rendszerint rövid, ezzel együtt bensőséges is lehet, és ezért biztosítani kell az eszköznek az injektálható oldattal való kompatibilitását. Ennek megfelelően az eszköz anyaga a tartályéval azonos lehet, vagy más anyagokat is magában foglalhat, amelyeket az ilyen eszközökben használnak, amikor a velük való rövid idejű érintkezés elfogadott.

Noha, amint azt már említettük, a VEGYÜLET-et tartalmazó készítmény a glükóz, mint izotóniás szer hatására esetleg nem érzékeny az oxidatív lebomlásra, a tartályok töltését elővigyázatosságból közömbös atmoszférában, például nitrogén alatt végezhetjük.

A tartályok parenterális készítménnyel történő megtöltésének folyamatát steril, aszeptikus körülmények között kell végezni a szakterületen jól ismert eljárásoknak megfelelően, előnyösen egy C tisztasági fokozatú

helyen (Class 10 000). A fentebb leírt módon előállított parenterális készítményt nitrogénnyomás alatt egy steril szűrőn, például egy 0,22 mikron pórusméretű szűrőn át szűrhetjük és a tartályokba gyűjthetjük. Ezután a tartályokat bedugjuk és lezárjuk, egy átlátszatlan, például alumíniumfóliába burkoljuk, és autoklávban kb. 121 °C feletti hőmérsékleten tartjuk kb. 15 percig.

A találmány szerinti és a fenti módon tartályokba csomagolt parenterális készítmények mind az emelt hőmérsékleten autoklávban végzett sterilizációs eljárás, mind a hosszú ideig tartó tárolás során stabilak.

A hatóanyagot és glükózt tartalmazó parenterális készítmények 25 °C-on tárolva legalább 24 hónapon át stabilak előzetes nitrogénnel történő átfúvatás után vagy nélkül.

A találmány szerinti parenterális készítmények görcsoldó hatást fejtenek ki, és például az epilepszia első fellépése, status epilepticus, cerebrovaszkuláris rendellenességek, fejsérülés és alkoholelvonás következtében görcsös állapotban levő betegekben a görcsoldó terápia megkezdésére alkalmasak. Helyettesítő terápiaként is használhatók, amikor az orális görcsoldó meghatározott adagjának beadása nem lehetséges például olyan betegek esetében, akik nem tudnak nyelni, hánynak, nincsenek eszméletüknél vagy akik műtéten esnek át.

Intravénásan legfeljebb 10 mg/kg dózisokat adagolhatunk. A szükséges dózis pontos nagysága és az adagolás időtartama a kezelt állapot súlyosságától és az adagolás sebességétől függ. A VEGYÜLET-et 600 mg dózisban napi akár négy alkalommal adagolhatjuk. Az előnyös egyszeres dózis 600 mg/240 ml lehet. Előnyösen a 240 ml-es dózist 30 perc alatt adjuk be. Mivel a dózis intravénásan adagolható, a kapott dózis és a vérkoncentráció pontosan megállapítható az ismert *in vitro* és *in vivo* módszerek segítségével.

A találmányt a következőkben példákkal szemléltetjük.

1. példa

A VEGYÜLET-et nitrogén alatt, keverés közben 60–80 °C-on injekciós vízben (WFI) 2,5 mg/ml koncentrációban oldjuk. Szobahőmérsékletre történő hű-

tés után az oldathoz injekcióhoz használható minőségű vízmentes glükózt adunk, és nitrogén alatt, keverés közben 4,75%-os vizes glükózoldatot készítünk. Az oldatot 0,22 mikrométer pórusméretű szűrőn átszűrjük, nitrogént fúvatunk át rajta, majd üvegfiolákba gyűjtjük (II. osztályú minőség), gumidugóval és alumíniumsapkával lezárjuk, és 121 °C-on kb. 15 percig autoklávban sterilizzuk.

A fiolák stabilak és színezett részecskéktől mentesek legalább 2 éven át 2–8 °C-on történő tárolás mellett.

2. példa

A VEGYÜLET-et keverés közben 60–80 °C hőmérsékleten injekciós vízben oldjuk 2,5 mg/ml koncentrációban. Szobahőmérsékletre történő hűtés után injekciós minőségű vízmentes glükózt adunk hozzá, amit keverés közben oldunk, így 4,75%-os vizes glükózoldatot kapunk. Az oldatot 0,22 mikrométer pórusméretű szűrőn átszűrjük, üvegfiolákba gyűjtjük, a fiolákat gumidugóval és alumíniumsapkával lezárjuk, és 121 °C-on 15 percig autoklávban sterilizzuk.

A fiolák stabilak és színezett részecskéktől mentesek 2–8 °C-on történő tárolás mellett legalább 3 hónapig.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Parenterális készítmény, amely 10,11-tetrahidro-10-hidroxi-karbamazepinből, vízből és glükózból áll.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a glükóz a parenterális készítmény teljes tömegére vonatkoztatva 0,5–5 tömeg% mennyiségben van jelen.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény alkalmazása epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

4. Egységdózis, amely az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítményt tartalmazza.

5. Egy 100 és 250 ml közötti töltési térfogatú tartály, amely az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítményt tartalmazza.