

**METAMIZOLT TARTALMAZÓ, PEZSGŐFORMÁJÚ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY**

K i v o n a t

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya stabilis, pezsgőformájú gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként metamizolt és/vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazza, ahol a megfelelő oldatnak a pH-értéke savas.

Az előnyös formában megvalósított gyógyszerkészítmény metamizol-nátrium-monohidrátot, nátrium-karbonát/nátrium-hidrogén-karbonátot, tablettázó segédanyagokat, adott esetben aromatiszáló és/vagy édesítőszereket tartalmaz; az így kapott oldat pH-értéke 3 és 6,5 között, különösen 4,5 és 5 között van. Az oldat 1 órán át stabilis marad.

fel. a ha : d
2012 JÚN 23
PK

PK

METAMIZOLT TARTALMAZÓ, PEZSGÓFORMÁJÚ**GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya stabilis, pezsgóformájú gyógyszerkészítmény, amelynek hatásos komponensei metamizol és/vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sói, és az ezekből keletkező oldat pH-értéke savas.

A metamizol, kémiai nevén N-metil-N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolin-4-il)aminometánszulfonsav lázcsillapítással együtt ható fájdalomcsillapító (analgetikum). A fájdalomcsillapító hatás a központi fájdalomérzékelés csillapításával, a fájdalomgátló rendszerben lévő neuronok aktiválása útján következik be. A megnövekedett testhőmérséklet csökkentése a hipotalamikus hőszabályzó központon bekövetkező támadás eredménye, amelynek következtében a periférián végbemenő hőleadás erősödik.

Orális bevétel után felszívódás előtt a májban a metamizol hidrolizise megy végbe 4-(metil-amino)antipirinné. A 4-(metil-amino)antipirin és az abból keletkező 4-aminoantipirin a metamizol farmakológiai szempontból hatásos metabolitjai; szemben ezzel a többi metabolit, így a 4-(acetyl-amino)antipirin (amely fő metabolit a vizeletben) és a 4-(formil-amino)antipirin farmakológiai szempontból sokkal gyengébb hatásúak vagy hatástalanok. A mindeddig kereskedelmi forgalomban lévő tabletták orális alkalmazása után a 4-(metil-amino)antipirin a farmakológiailag hatásos plazmakoncentrációját 1,4 óra után, a 4-aminoantipirin pedig 6,7 óra múlva éri el.

A farmakológiai szempontból hatásos plazmakoncentráció, és ennek következtében egy terápiás hatás lehető leggyorsabb elérése kívánatos, mivel a metamizolt akut, erős fájdalmak kezelésére alkalmazzák. Az ezen célra gyakran alkalmazott injekciós alkalmazási forma csak orvosi szakszemélyzet által teljesíthető, mivel egyébként - túlságosan nagy sebességű injekciós adagolás és túlságosan nagy dózis alkalmazása - életveszélyes mellékhatásokkal jár - így például keringés hirtelen megszűnése vagy agranulocitózis léphet fel. Ehhez járul, hogy a betegeknek az együttműködése injekció esetén csekély.

A fentiek alapján a találmány feladata metamizolt és/vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóit hatóanyagokként tartalmazó stabilis pezsgőkészítmény kidolgozása, amellyel a farmakológiai szempontból hatásos plazmakoncentráció és ennek következtében a terápiás hatás gyorsabban elérhető, mint a hagyományos, orálisan adagolható gyógyszerformákkal; azonban a bevétel során közvetlen orvosi jelenlétől (részvételtől) eltekinthetünk, mivel életveszélyes mellékhatások nem léphetnek fel.

A metamizol, illetve gyógyászati szempontból elfogadható sóinak a stabilitása a pH-értéktől függ. Közömbös vagy bázisos környezetben a metamizol, illetve gyógyászati szempontból elfogadható sói stabilisak. Savas közegben mindig gyorsan bekövetkezik a hidrolízis, amely sárga szineződéssel válik láthatóvá. A pezsgőtabletták előállításához szokásos módon alkalmazott segédanyagok vizes oldatban savas környezetet eredményeznek.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a metamizolt és/vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóit hatóanyagként

tartalmazó pezsgőkészítmény oldata - savas pH-értéke ellenére - különleges stabilizáló anyagok hozzátétele nélkül nem szenved hidrolizist, - azaz stabilis - és a terápiásan hatásos plazmakoncentráció nagyon gyorsan elérhető. Ehhez járul az eddig a kereskedelmi forgalomban lévő, orális adagolásra alkalmas gyógyszerformák esetén az az előny, hogy a pezsgőkészítmény ízesítése a beteg számára a gyógyszer bevitelét kellemesebbé teszi.

A találmány szerinti pezsgőkészítmény hatóanyagokként metamizolt és/vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazhatja. A metamizol sói szempontjából mindenképp először az alkálisók, így például a kálium-, nátrium- és litiumsók, különösen a metamizol-nátrium-monohidrát, valamint az ammóniumsó vehető számításba.

A találmány szerinti pezsgőkészítmény adagolási egységeként a metamizolt és/vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóit hatásos mennyiségben, azaz 200 mg-tól 1000 mg-ig terjedő mennyiségben, különösen 400-600 mg mennyiségben tartalmazhatja.

Az előnyös, találmány szerinti pezsgőkészítmény adagolási egységeként 500 mg metamizol-nátrium-monohidrátot tartalmaz.

A találmány szerinti pezsgőkészítmény vízben való oldás után 3-6,5 pH-értéket, különösen 4-6, előnyösen 4,5-5 pH-értéket mutat, és az így kapott oldat legalább egy órán át stabilis és tiszta marad.

A találmány szerinti pezsgőkészítményben széndioxid-forrásként az alkáli- és/vagy alkáliföldfémek karbonátját és/vagy hidrogén-karbonátját, például nátrium-karbonátot, illetve nátrium-hidrogén-karbonátot, kalcium-karbonátot, illetve kalcium-hidrogén-karbonátot és/vagy magnézium-karbonátot,

illetve magnézium-hidrogén-karbonátot alkalmazhatunk legalább egy savval együtt; e célra alkalmas sav például a citromsav, mononátrium-citrát, aszkorbinsav, glükonsav, tejsav, almasav és borkősav. Az előnyös, találmány szerinti pezsgőkészítményben citromsavat alkalmazunk nátrium-karbonáttal és nátrium-hidrogén-karbonáttal kombinálva pezsgőkeverékként. Ennek során a sav (savak) karbonáthoz és/vagy hidrogén-karbonáthoz viszonyított tömegaránya 0,7 és 2,4 között, különösen 1,1 és 2,2 között lehet.

A hatóanyag így kapott oldatának az ízét megfelelő izkorrigáló anyagok, például aromaanyagok, cukor, szacharóz, illetve cukorpótló anyagok hozzáátételével érhetjük el. A cukor vagy a cukorhelyettesítő anyagok körülbelül 50 tömeg%-ig terjedő mennyiségben lehetnek jelen. A találmány szerinti pezsgőkészítmény előállítására alkalmas izkorrigáló anyagok mesterséges vagy természetes édesítőszer (0,5-5 tömeg%), előnyösen szacharin-nátrium, nátrium-ciklamát, szorbit, aszpartám vagy mannit; vagy mesterséges vagy természetes aromaanyagok, például előnyösen citrom-, banán-, borsmenta-, karamel-, erdei gyümölcs- és málnaaroma használhatók. Az aromaanyagokat előnyösen 0,5-3 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

A találmány szerinti pezsgőkészítmény előállításában továbbá a technika jelenlegi állása szerint ismert, vízdoldható, gyógyszerészeti gyakorlatban alkalmazott tablettázó segédanyagokat alkalmazhatunk, ilyenek például: a töltő- és kötőanyagok (mannit); valamint kenőanyagokat (gördülékenységet javító anyagokat, így polietilénlikolt, Compritolt, L-leucint, magnézium-sztearátot, sztearinsavat) használhatunk. További,

lehetséges tablettázó segédanyagokként adott esetben egy vagy több poliszacharidot is adhatunk a készítményekhez; előnyös poliszacharidok a ciklodextrinek. Ezek alkalmazható képviselői például az α -, β -, γ -ciklodextrin és/vagy azok gyógyászati szempontból elfogadható származékai, különösen a β -ciklodextrin.

A találmány szerinti pezsgőkészítmény por, tabletták vagy granulátum alakjában lehet, amelyek tasakokba tölthetők. Az előnyös pezsgőkészítményforma a tabletták.

A találmányt az alább következő példákban részletesebben szemléltetjük, ezek a példák azonban a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

1. példa

	<u>mg/tabletta</u>
Metamizol-nátrium-monohidrát	500
Citromsav	1230
Nátrium-karbonát	650
Nátrium-hidrogén-karbonát (bikarbonát)	75
Aszkorbinsav	75
Laktóz	500
Szacharin-nátrium	5
PEG 6000	155
Nátrium-ciklamát	50
Aroma (citrom)	50

Egy tabletták összes tömege 3290 mg.

A metamizol-nátrium-monohidrátot és a PEG 6000 anyagot megőröljük, szitáljuk, és a többi komponenst hozzákeverjük. A

keveréket 20 mm átmérőjű és 3290 mg tömegű tablettákká préseljük. Oldódás után tiszta oldatot kapunk. A hatóanyag egy órán át stabilis marad. A citromsavnak a karbonát/bikarbonáthoz viszonyított tömegaránya körülbelül 1,7-nek felel meg.

2. példa

	<u>mg/tabletta</u>
Metamizol-nátrium-monohidrát	500
Citromsav	1230
Nátrium-karbonát	650
Nátrium-hidrogén-karbonát (bikarbonát)	75
Aszkorbinsav	75
Laktóz-monohidrát	500
Szacharin-nátrium	5
PEG 6000	155
Nátrium-ciklamát	50
Aroma (málna)	30

A tabletta összes tömege 3270 mg.

A metamizol-nátrium-monohidrátot és PEG 6000 anyagot megőröljük és szitáljuk, a többi komponenst hozzákeverjük. A keveréket egy körkörös tablettázó gép segítségével 23 mm átmérőjű és 3270 mg tömegű tablettákká préseljük. A tabletta oldás után tiszta oldatot eredményez. A hatóanyag 1 órán át stabilis marad. A citromsavnak a karbonát/bikarbonáthoz viszonyított tömegaránya körülbelül 1,7-nek felel meg.

3. példa

	<u>mg/tabletta</u>
Metamizol-nátrium-monohidrát	500
Citromsav	1500
Nátrium-karbonát (vízmentes)	630
Nátrium-hidrogén-karbonát (bikarbonát)	70
PEG 6000	150
Szacharin-nátrium	5
Nátrium-ciklamát	50
Aszkorbinsav	75
Laktóz	820
Aroma (málna)	30

Egy tabletta összes tömege 3830 mg

A metamizol-nátrium-monohidrátot, mannitot és PEG 6000 anyagot megőröljük és szitáljuk, és hozzákeverjük a többi komponenst. A keveréket 25 mm átmérőjű és 3830 mg tömegű tablettákká préseljük. A citromsavnak a karbonát/bikarbonáthoz viszonyított tömegaránya 2,14-nek megfelelő. Az oldat pH-értéke 4,50-4,61.

4. példa

	<u>mg/tabletta</u>
Metamizol-nátrium-monohidrát	500
Citromsav	750
Nátrium-karbonát (vízmentes)	900
Nátrium-hidrogén-karbonát (bikarbonát)	50

Mannit	30
β-Ciklodextrin	100
PEG 6000	96
Szacharin-nátrium	4
Nátrium-ciklamát	15
Aszkorbinsav	75
Laktóz és PVP	80
Aroma (citrom)	50

Egy tabletta összes tömege 2650 mg

A metamizol-nátrium-monohidrátot, mannitot és PEG 6000 anyagot megőröljük és szitáljuk, majd a többi komponenst hozzáelegyítjük. Ezt a keveréket 22 mm átmérőjű és 2650 mg tömegű tablettákká préseljük. Az oldat pH-értéke körülbelül 5. A citromsavnak a karbonát/bikarbonáthoz viszonyított tömegaránya 0,79-nek megfelelő.

5. példa

	<u>mg/tabletta</u>
Metamizol-nátrium-monohidrát	500
Citromsav	1200
Nátrium-karbonát (vízmentes)	600
Nátrium-hidrogén-karbonát (bikarbonát)	118
PEG 6000	350
Szacharin-nátrium	4
Nátrium-ciklamát	40
Almasav	300
Laktóz	120
Aroma (málna)	30

Egy tabletta összes tömege 3262 mg

A metamizol-nátrium-monohidrátot és PEG 6000 terméket megőröljük és szitáljuk, és hozzákeverjük a többi komponenst. A keveréket tablettákká préseljük. Feloldás után a tabletta tiszta oldatot eredményez. A hatóanyag egy órán át stabilis marad. A citromsavnak a karbonát/bikarbonáthoz viszonyított tömegaránya 1,67-nek megfelelő. Az oldat pH-értéke 4,56-4,72.

6. példa

	<u>mg/tabletta</u>
Metamizol-nátrium-monohidrát	500
Citromsav	660
Nátrium-karbonát (vízmentes)	100
Nátrium-hidrogén-karbonát (bikarbonát)	420
PEG 8000	25
Szacharin-nátrium	5
Nátrium-ciklamát	30
Aszkorbinsav	75
Laktóz	120
Aroma (erdei gyümölcs és földiszeder)	50

Egy tabletta összes tömege 1985 mg

A metamizol-nátrium-monohidrátot és PEG 8000 terméket megőröljük és szitáljuk, és hozzákeverjük a többi komponenst. A keveréket 20 mm átmérőjű tablettákká préseljük. A citromsavnak a karbonát/bikarbonáthoz viszonyított tömegaránya 1,27-nek felel meg.

7. példa

	<u>mg/tabletta</u>
Metamizol-nátrium-monohidrát	500
Citromsav	666
Nátrium-karbonát (vízmentes)	633
Nátrium-hidrogén-karbonát (bikarbonát)	100
PEG 6000	350
Szacharin-nátrium	4
Nátrium-ciklamát	40
Almasav	200
Laktóz	276
Aroma (málna)	30

Egy tabletta összes tömege 2799 mg

A metamizol-nátrium-monohidrátot és PEG 6000 terméket megőröljük és szitáljuk, és hozzákeverjük a többi komponenst. A keveréket tablettákká préseljük. A citromsavnak a karbonát/bikarbonáthoz viszonyított tömegaránya 0,91-nek felel meg. Az oldat pH-értéke 5,73-5,92.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény (pezsgőösszetétel) alakjában, **a m e l y** hatóanyagokként (aktív alkatrészekként) metamizolt és/vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény (pezsgőösszetétel) alakjában, **a m e l y** hatóanyagokként metamizol alkálisóit és/vagy ammóniumsóit tartalmazza.

3. Gyógyszerkészítmény az 1. igénypont vagy 2. igénypont szerinti pezsgőkészítmény alakjában, **a m e l y** hatóanyagként metamizol-nátrium-monohidrátot tartalmaz.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, **a m e l y** adagolási egységenként 200-1000 mg, különösen 400-600 mg metamizolt és/vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazza.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, **a m e l y** adagolási egységenként 500 mg metamizol-nátrium-monohidrátot tartalmaz.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, **a m e l y** legalább egy fiziológiailag elfogadható (elviselhető) savból vagy annak nátriumsójából és egy fiziológiailag elviselhető karbonátból és/vagy bikarbonátból áll olyan tömegarányokban, hogy az így kapott oldat pH-értéke 3-tól 6,5-ig, különösen 4-től 6-ig, előnyösen 4,5-től 5-ig terjed.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, **a m e l y** pezsgőkeverékként citromsavat vagy annak mononátriumsóját nátrium-karbonáttal és nátrium-hidrogén-karbonáttal kombinálva tartalmaz.

8. Az előző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, **a h o l** a tömegviszony a pezsgőkeverékben a savnak a karbonáthoz és/vagy bikarbonáthoz viszonyított tömegaránya 0,7 és 2,4, különösen 1,1 és 2,2 között van.

9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, **a m e l y** egy édesítőszert fakultatív mennyiségben tartalmaz.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, **a m e l y** egy aromatisáló anyag fakultatív mennyiségét tartalmazza.

11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, por, tabletták vagy granulátum formájában, **a m e l y** tasakokba tölthető, különösen tabletták alakjában.

12. Gyógyszerkészítmény pezsgőkészítmény alakjában, **a m e l y** metamizol-nátrium-monohidrátot, nátrium-karbonát/nátrium-hidrogén-karbonátot, tablettázó segédanyagokat, adott esetben aromatisáló és/vagy édesítőszereket tartalmaz, s ahol a kapott oldat pH-értéke 3 és 6 között, különösen 4,5 és 5 között van.

13. Az 1.-12. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmény, **a m e l y** stabilis pezsgőkészítmény.

14. Az 1.-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, **a m e l y n e k** pezsgőkészítmény-oldata legalább egy órán át stabilis és tiszta marad.

15. A 13. vagy 14. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, **a h o l** a pezsgőkészítmény további stabilizáló anyagokat nem tartalmaz.

nyz nélkül

2002. 03. 12. QR.

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA
KOVÁRI GYÖRGY
szabadalmi ügyvivő
1011 Budapest, Fő u. 19.

