

2291/97

77883 000000 A

N-helyettesített -akridin-karboxamid-származékokat
|GF120918A JELŰ ANYAGOT| TARTALMAZÓ, PARENTERÁLIS
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány ^{szerinti} ~~olyan új, gyógyászati készítményekre vonat-~~
~~kozik, amelyek~~ rosszindulatú sejtek különféle kemoterápiás
szerekkel szemben kialakuló ellenállásának (többszörös
gyógyszerrezisztenciájának) a megakadályozására vagy mi-
nimálissá tételére alkalmazhatók. ~~A találmány szerinti készít-~~
~~mények továbbá megakadályozzák a gyógyászati készítmény~~
~~hatóanyagának kicsapódását parenterális adagolás (befecs-~~
~~kendezés vagy infúzió adagolása) során. Közelebbről a talá-~~
~~mány szerinti gyógyászati készítmény~~

- N-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-izokinolinil)-
-etil]-fenil}-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-akridin-
-karboxamid vagy fiziológiai szempontból elfogadható
sója vagy szolvátja biztonságos és hatásos mennyisé-
géből;
- egy felületaktív szer biztonságos és hatásos men-
nyiségéből;
- valamilyen pufferből; és
- gyógyászatilag elfogadható vivőanyagból vagy
hígítószerből áll.

~~A készítmény pH-értéke előnyösen körülbelül 1 és körül-
belül 5 között van.~~

jellemző képlet: mncs

2291/97



Képviselő:

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

N-helyettesített - akrilidin - karboxamid - származékokat
~~GF120918A JELŰ ANYAGOT~~ TARTALMAZÓ, PARENTERÁLIS
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

Bejelentő: Glaxo Wellcome Inc., Research Triangle Park, NC,
Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

TONG Wei-Qin, Research Triangle Park, NC

WELLS Mickey Lee, Minneapolis, MN,

Amerikai Egyesült Államok

Aktaszám: 85497-5194-SZŐ-fa

A találmány olyan új gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek rosszindulatú sejtek különféle kemoterápiás szerekkel (hatóanyagokkal) szemben kialakuló ellenállásának (rezisztenciájának) a megelőzésére alkalmazhatók.

Az 1992. július 23-án a Laboratoires Glaxo S. A. cég nevén WO 92/12132 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírják és igénylik a többszörös gyógyszerrezisztenciát gátló N-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-izokinolinil)-etil]-fenil}-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-akridin-karboxamid kémiai összetételű vegyületet, valamint annak fiziológiai szempontból elfogadható sóit és szolvátjait. A több gyógyszerrel szemben kialakuló rezisztencia (többszörös gyógyszerrezisztencia) azt jelenti, hogy a daganatsejtek a kezelésükre alkalmazott, szerkezetileg különböző daganatgátló kemoterápiás szerekkel szemben ellenállókká válnak. Az így szerzett gyógyszerrezisztencia a rosszindulatú betegség klinikai kezelésének igen súlyos akadálya lehet. Kimutatták, hogy az ilyen típusú rezisztencia a GF120918 jelű anyaggal megfordítható, mert ez az anyag a különböző kemoterápiás hatóanyagokkal szemben többszörös gyógyszerrezisztenciával rendelkező daganatsejteket ismét érzékennyé teszi a különböző kemoterápiás hatóanyagokkal szemben. Megfigyelték továbbá, hogy egyes daganatok intrinzik többszörös gyógyszerrezisztenciával rendelkeznek, és a többszörös gyógyszerrezisztenciát gátló hatóanyagok ilyen típusú tumorok kezelésében is hasznosak lehetnek.

A GF120918A jelű anyagnak - amely az N-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-izokinolinil)-etil]-fenil}-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-akridin-karboxamid hidrokloridja - megfelelő módon elegyednie kell a vérrel abból a célból, hogy a betegeknek akár intravénás injekció, akár intravénás infúzió útján, parenterálisan biztonságosan és hatékonyan adagolható legyen. Ennélfogva a hatóanyag és különböző vivőanyagok (töltőanyagok) bármilyen kombinációjának folyékony formában megfelelően összeegyeztethetőnek kell lennie a vér fiziológiai összetételével a megfelelő elegyedés elérésére. Ez a vérrel végbemenő elegyedés teszi lehetővé, hogy a vegyület az egész szervezetben kifogástalanul eloszoljék. Problémák adódnak azonban a GF120918A jelű anyag parenterális adagolásával kapcsolatban, mivel e vegyület oldhatósága csekély. A GF120918A gyenge bázis, és ezért körülbelül 4-nél alacsonyabb pH-érték mellett oldhatósága nagyobb. Mivel a vér pH-értéke körülbelül 7,4, az önmagában oldatban lévő vegyület kicsapódik, ha a vérpályába injekció vagy infúzió útján vezetik be.

A találmány tárgya a fentiek alapján olyan parenterális készítmény kialakítása, amely injekció vagy infúzió útján a véráramlásba juttatva elegyíthető marad, és lehetővé teszi, hogy a hatóanyag kifogástalan módon az egész szervezetben eloszoljék. A találmány tárgya továbbá olyan parenterális készítmény kidolgozása, és annak alkalmazási módja, amely egy kemoterápiás hatóanyag hatékonyságát javítja vagy növeli; vagy helyreállítja egy daganat érzékenységét kemoterápiás hatóanyaggal szemben; vagy megfordítja, vagy csök-

kenti egy daganat rezisztenciáját egy kemoterápiás hatóanyaggal szemben; és ennek következtében megszünteti a daganatsejt többszörös gyógyszerrezisztenciáját, és a morbiditást csökkenti.

Olyan közlemények, amelyek ismertetik egy vegyület oldékonyságának a növelését valamilyen készítményben, például a következők: „In vitro módszer parenterális készítmények kicsapódásának kimutatására injekció útján” [J. Pharm. Sci 72, (9. szám, 1983. szeptember)]; „A diazepam oldhatóságát, kompatibilitását és intravénás keverékoldatokból végbemenő abszorpcióját befolyásoló Pluronic^R nedvesítőszer” [J. of Surface Sciences 11, (4. szám, 1988, Taiwan, Kínai Köztársaság)]; A ditekiren nevű remingátló kicsapódása intravénás infúzió után: in vitro vizsgálatok, és ezek kapcsolata az in vivo körülmények közötti kicsapódással a Cynomolgus majmon” [Pharmaceutical Research 8, (1. szám, 1991)]; „Intravénás előzetes gyógyszerelés diazepammal. Két vivőanyag összehasonlítása” [Anesthesia 39, 879-882 old. (1984)]; „Szolubilizált gyógyszerhatóanyagok kicsapódása a befecskendezés vagy hígítás következtében” [Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 11, (1977. július)]; valamint a 4 205 089 és 4 296 131 számú, 1980. május 27-én, illetve 1981. október 20-án közzétett, Egyesült Államok-beli szabadalmi leírások (szerzőik: Ladage és munkatársai)]. A fenti közlemények a következő alkalmazását ismertetik: társoldószer, komplexképző szerek, hidrotrop anyagok, liposzómák, zsíremulziók, poliafronok, dimetil-szulfid, valamint nedvesítőszer (felületaktív szerek). Azonban - még ak-

kor is, ha a GF120918A a parenterális adagolásra alkalmazott, standard készítményekben oldható - a véráramlásba juttatott injekció vagy infúzió után kicsapódás következik be. Infúzió alkalmával ez a kicsapódás azért lép fel, mert a készítményben lévő gyenge bázis a neutrális pH-értékű véráramlással elegyedik. A találmány szerinti új készítmények oldott állapotukat a véráramlásban megtartják, és a véráramlásba injekció vagy infúzió útján bevitt hatóanyag kicsapódását megakadályozzák.

Találmányunkat az alábbiakban összegezzük.

A találmány olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek injekció vagy infúzió után a kicsapódást megakadályozzák vagy minimálissá teszik. E készítmények

- a) N-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-izokinolinil)-etil]-fenil}-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-akridin-karboxamid vagy annak fiziológiai szempontból elfogadható sójának vagy szolvátjának biztonságos és hatásos mennyiségét,
- b) valamely nedvesítőszer biztonságos és hatásos mennyiségét;
- c) puffert; és
- d) gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot vagy hígítószer

tartalmaznak.

Az alábbiakban találmányunkat részletesen ismertetjük.

E leírásunkban a „biztonságos és terápiásan hatásos mennyiség” kifejezés egy gyógyszerhatóanyag vagy gyógyászati komponens megfelelő olyan mennyiségét jelenti, amely-

lyei egy szövet, rendszer vagy állat többszörös gyógyszerrezisztenciából eredő válasza megszüntethető vagy megfordítható, amelyet a kutató vagy klinikus elérni kíván azon emlős - az embert beleértve - szöveteinek károsítása nélkül, aminek számára a gyógyszerhatóanyagot adagolja.

A jelen találmány szerinti készítményekben az N-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-izokinolinil)-etil]-fenil}-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-akridin-karboxamid (GF120918) vagy fiziológiai szempontból elfogadható sójának vagy szolvátjának biztonságos és gyógyászati szempontból hatásos mennyiségét, valamilyen nedvesítőszer biztonságos és hatásos mennyiségét, valamilyen puffer biztonságos és hatásos mennyiségét, valamint gyógyszerészeti alkalmazásra megfelelő vivőanyagot vagy hígítószer alkalmazunk. E készítmények emlősöknek - embereket beleértve - különböző parenterális utakon történő adagolásra alkalmasak. „Különböző parenterális utakon” kifejezésen közelebbről intravénás bólusz-injekciót és intravénás infúziót értünk.

Olyan személyek, akik a kemoterápiás, daganatgátló vegyületekkel szemben ellenállóvá vált rákbetegségeket vagy egyéb betegségeket kezelik, a találmány szerinti készítményeket felhasználhatják a kemoterápiás hatóanyagokkal szemben többszörös gyógyszerrezisztenciával bíró sejtek érzékenységének helyreállítására, aminek útján a többszörös gyógyszerrezisztencia megszüntethető. Ennek alapján a találmány szerinti készítmények daganatellenes hatóanyaggal kombinálva adagolhatók. A találmány szerinti készítmények-

kel társítható daganatellenes gyógyszerhatóanyagok például (azonban korlátozás nélkül): a Vinca alkaloidok (például vinkrisztin, vinblasztin és vinorelbin); antraciklinek (például daunorubicin, doxorubicin és aklarubicin); taxol és származékai (például taxoter); podofillotoxinok (például etopozid és VP16); mitoxantron, aktinomicin, kolchicin, gramidin D, ciszplatin, ciklofoszfamid, amszakrin vagy bármilyen más, kemoterápiás daganatgátló hatású vegyületek.

Ha a találmány szerinti készítményeket daganatellenes hatóanyaggal társítva adjuk, akkor a daganatgátló hatóanyaggal egyszerre is adagolhatjuk. Az adagolásnak ez a módja mindaddig elfogadható, amíg a találmány szerinti készítmény komponensei és a daganatellenes vegyület - amelyet egyidőben adagolunk - fizikai és kémiai szempontból összeegyeztethetők. Ebben a vonatkozásban az „egyidőben” azt jelenti, hogy egyiket a másik után azonnal, vagy csupán csekély időközökkel adagoljuk; vagy egyetlen közös tartóedényből adagoljuk, amely a találmány szerinti készítményt és a daganatellenes hatóanyagot fizikailag összekeverve tartalmazza.

Az orvosi közösség, különösen az onkológusok és más olyan orvosi hivatású egyének, akik daganatos betegségekkel sújtott személyeket kezelnek, elismerik, hogy ezek a betegek különböző, káros mellékhatásokról szenvednek, amelyek a kemoterápiás daganatellenes gyógyszerhatóanyagok adagolásának a következményei. A kemoterápiás daganatellenes gyógyszerhatóanyagok által előidézett súlyos mellékhatások egyike a hányinger, illetve hányás. Súlyos következményként

a hányinger és a hányás a morbiditás és a mortalitás növekedését okozhatja. A találmány szerinti készítmények különböző, más hatóanyagokkal együtt adagolhatók a daganatellenes kemoterápia által előidézett mellékhatások megszüntetésére. Az ilyen, más hatóanyagok készítményei egyidőben vagy társítva adhatók a találmány szerinti készítményekkel. Ha egyidejűleg adagoljuk - akár úgy, hogy azonos injekciós fecskendőben keverjük össze, akár azonos intravénás vagy infúziós tartóedényben elegyítjük - a különböző készítményeknek mind fizikai, mind kémiai szempontból a találmány szerinti készítményekkel összeegyeztethetőnek kell lenniük. Ha azonban a készítményt a találmány szerinti készítményekhez kapcsolatosan adagoljuk, vagy együttesen adagoljuk azonos időpontban, de különböző tartóedényekből, vagy más úton adagoljuk, vagy intravénásan adagoljuk a találmány szerinti készítmény előtt vagy után, akkor a fizikai és kémiai reaktivitás nem lehet problematikus.

A találmány szerinti parenterális készítményeknek sterilnek kell lenniük. Bármilyen, a szakterületen gyakorlott egyének számára jól ismert, különböző módszerek alkalmazhatók steril parenterális készítmények céljára, amelyek alkalmazásakor a találmány szerinti komponensek nem bomlanak le. A találmány szerinti parenterális készítmények olyan csomagolóanyagokban csomagolhatók és tarthatók, mint az egyszeri használatú ampullák, fiolák és intravénás edények; vagy csomagolhatók és tarthatók több adagot tartalmazó, az-

az többszörös alkalmazású fiolákban vagy tartóedényekben.

A találmány szerinti készítmények olyan gyártási termékeként is csomagolhatók, amelyek: GF120918 vagy fiziológiai szempontból elfogadható sójának vagy szolvátjának biztonságos és terápiásan hatásos mennyiségét; egy nedvesítőszer biztonságos és hatásos mennyiségét; valamint gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot vagy hígítószert tartalmaznak a fentebb leírtak szerint csomagolt formában. A csomag címkét és a címkére nyomtatott, gyógyászati készítményre vonatkozó információt is tartalmazhat. Ezen túlmenően egy gyártási termék a termékre vonatkozó információt brosurában, közlésben, feljegyzésben vagy kis füzet formában is tartalmazhatja. A gyógyászati termékre vonatkozó információnak ezt a formáját a gyógyszeriparban egyes esetekben - „csomagmellékletnek” is nevezik. A csomagmelléklet a gyógyászati gyártástermékhez csatlakoztatható, vagy abba foglalható. A csomagmelléklet és bármilyen más, a gyártástermékre vonatkozó jelzés a gyógyászati készítményre vonatkozó információt közöl. Ez az információ és a címkézés (jelölés) az információt különböző formákban szolgáltatja, amelyeket az egészségügyi hivatású egyének és a betegek felhasználhatnak; leírja a készítményt (az összetételt), az adagolást és különböző, más paramétereket, amelyeket például az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerigazgatósága mint ellenőrző hivatal megkövetel.

A találmány szerinti készítmények pH-értéke körülbelül 1-től körülbelül 5-ig, közelebbről körülbelül 2,5-től körülbelül



4-ig terjed. Az alábbiakban ismertetjük az esszenciális, valamint adott esetben tetszőleges komponenseket.

A főkomponensek (esszenciális komponensek)

A találmány szerinti esszenciális komponensek egyike a GF120918 vagy annak fiziológiai szempontból elfogadható sója vagy szolvátja, amelyeket az 1992. július 23-án WO 92/12132 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertettek. A GF120918 olyan akridinszármazék, amely egy kemoterápiás hatóanyaggal vagy hatóanyagokkal szemben megnyilvánuló rezisztenciát megfordítani vagy csökkenteni, valamint az azokkal szemben megnyilvánuló érzékenységet növelni vagy helyreállítani, továbbá a kemoterápiás szer vagy szerek hatékonyságát javítani vagy növelni képes.

Egy emlősállaton - beleértve az embert is - megnyilvánuló többszörös gyógyszerrezisztencia megelőzéséhez, elhárításához vagy megfordításához szükséges GF120918 mennyiség a kezelésre szoruló állapottól, valamint a beteg korától és állapotától függően változik, és végeredményben a gondozó orvos vagy állatorvos döntésétől függ. Általában azonban felnőtt emberek kezelésére szánt adagok napi mennyisége a körülbelül 1 mg-tól körülbelül 10 g-ig terjedő tartományban, különösen a napi 10 mg-tól körülbelül 1 g-ig terjedő tartományban, még pontosabban napi körülbelül 25 mg-tól körülbelül 750 mg-ig terjedő tartományban van. A kívánt adag célszerűen egyszerre vagy megfelelő időközökben

adott, osztott dózisok alakjában, például naponta két, három, négy vagy több részdózis formájában adagolható.

A találmány szerint további esszenciális komponens a felületaktív szer vagy összeegyeztethető felületaktív szerek keveréke, amelyeket néha nedvesítőszereknek neveznek. A találmány megvalósításában bármely összeegyeztethető felületaktív szer megfelelő, különösen célszerűek azonban a nemionos felületaktív szerek.

A találmány szerinti készítményekben különösen célszerű a nemionos felületaktív szerek használata; ezek széleskörűen úgy definiálhatók, mint hidrofil jellegű alkilén-oxid csoportoknak szerves hidrofób vegyülettel alkotott kondenzációs termékei, amely vegyület alifás vagy alkil-aromás jellegű lehet. Célszerűen alkalmazható, nemionos felületaktív szerek például (azonban korlátozás nélkül): a pluronikok, alkil-fenolok poli(etilén-oxiddal) alkotott oxidációs termékei; etilén-oxidnak propilén-oxid és etilén-diamin reakciótermékével alkotott kondenzációs termékei; alifás alkoholok etilén-oxiddal alkotott kondenzációs termékei; etilén-oxidnak hosszú láncú terciér amin-oxidokkal, hosszú láncú terciér foszfin-oxidokkal, hosszú láncú dialkil-szulfoxidokkal alkotott kondenzációs termékei, valamint ilyen anyagok keverékei.

A találmány szerinti készítményekben a készítmény összes tömegére vonatkoztatva a felületaktív szer vagy az összeegyeztethető felületaktív szerek keveréke körülbelül 0,05 tömeg%-tól körülbelül 20,0 tömeg%-ig, közelebbről körülbelül 0,1 tömeg%-tól körülbelül 10,0 tömeg%-ig, még pontosabban

körülbelül 0,5 tömeg%-tól körülbelül 5,0 tömeg%-ig terjedő mennyiségben lehet jelen.

A találmány szerinti készítményben legcélszerűbben alkalmazható felületaktív szerek: a polietilénglikol 660 hidroxisztearát (SOLUTOL^R HS-15); a ricinusolaj poli(oxi-etilén) származékai (CREMOPHOR^R EL, RH40 és RH60); poloxamer, poli(oxi-etilén)-alkil-éterek (CETOMACROGOL^R 1000) és a poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsav-észterek (POLYSORBATE^R 20, 40, 60 és 80, valamint TWEEN^R 20, 40, 60 és 80). A találmány szerinti készítményekben a polietilénglikol 660 hidroxisztearát, polietilénglikol, poli(oxi-etilén)-ricinusolaj-származékok és poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsav-észterek különösen jól alkalmazhatók.

A találmány szerint egy másik, esszenciális jellegű komponens valamilyen puffer vagy pufferek keveréke. A pufferek olyan vegyületek, vagy vegyületek keverékei, amelyek jelenléte egy oldatban megakadályozza az oldat pH-értékének a változásait kis mennyiségű savak vagy bázisok hozzáadására. A pufferokról további információ található az alábbi kézikönyvben: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás, 243-245. old. (1985). A találmány szerinti készítményekben pufferanyagként például acetátok, foszfátok és glutamátok használhatók.

A találmány esszenciális komponense végül egy megfelelő vivőanyag vagy hígítószer, amely káros mellékhatások előidézése nélkül parenterális adagolás céljára alkalmazható. A területen gyakorlattal rendelkező személy könnyen megérti, hogy bármilyen, a találmány szerinti esszenciális, valamint

adott esetben jelenlévő komponensekkel összeegyeztethető, parenterális adagolásra szánt vivőanyag vagy oldószer alkalmas e célra. Megfelelő vivőanyag, illetve hígítószer például (azonban korlátozás nélkül) az 5 %-os vizes dextrózoldat és az injekciós célra alkalmas, steril víz.

Tetszőleges (adott esetben jelenlévő) komponensek

A fentebb leírt esszenciális komponenseken kívül a találmány szerinti készítmények nagy változatosságban tartalmazhatnak a szakterületen jártas egyének számára ismert, tetszőleges, parenterálisan alkalmazható komponenseket. A találmány szerinti készítményekben lévő, bármely tetszőleges komponensnek a találmány szerinti esszenciális komponensekkel fizikai és kémiai szempontból összeegyeztethetőnek kell lennie. Tetszőleges komponensek például (azonban korlátozás nélkül): a társoldószeres, így (azonban azokra korlátozás nélkül) a polietilénlikol (PEG) (200-600); a propilénlikol (1,2-propándiol), etanol és glicerin; tartósítószeres; valamint az oldat izotóniás jellegének és ozmolalitásának a beállítására alkalmas anyagok. A tartósítószeres és az izotóniás jelleg, valamint ozmolalitás beállítására alkalmazható szeres vonatkozó, további információk található az alábbi kézikönyvben: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás 1278-1280. és 1455-1472. old. (1985).

A tetszőleges komponensek lehetnek továbbá más hatóanyagok, vagy hatóanyagok kombinációi is, amelyek fizikailag és kémiailag a találmány szerinti készítményekkel összeegyeztethetőek. Adott esetben jelenlévő, további ható-

anyagok például (azonban korlátozás nélkül): a daganatellenes kemoterápiás hatóanyagok, hányásgátló hatóanyagok, szerotonin 5-HT₃ receptor antagonisták, mint például az ondanszetron, graniszetron és más, különböző hányásgátló anyagok, így a proklórperazin, klórpromazin, perfenazin, tietilperazin, triflupromazin, droperidol, metokloptamid, trimetobenzamid, dronabinol, fennergán, nabilon és metilprednizon. További, adott esetben alkalmazható gyógyszerhatóanyagok például: antibiotikumok, antidepresszív hatóanyagok, fekélyellenes vegyületek, fájdalomcsillapítók, antikolinerg hatóanyagok, antivirális hatóanyagok és sok egyéb gyógyszerhatóanyag, amelyek célszerűen alkalmazhatók olyan állapotok kezelésére, amelyek a találmány szerinti készítmények adagolását is igénylik.

A GYÁRTÁSI ELJÁRÁS

A találmány szerinti készítmények olyan módszerek és technológiai eszközök alkalmazásával állíthatók elő, amelyeket a gyógyszeriparban parenterális készítmények előállítására általánosan alkalmaznak [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás 1518-1541. old. (1985)].

A KÉSZÍTMÉNYEK ALKALMAZÁSA

A találmány szerinti készítmények alkalmazása abban áll, hogy a leírásunkban ismertetett, találmány szerinti készítmények biztonságos és hatékony mennyiségét egy emlőszálatnak - beleértve az embert is - adagoljuk. Ezek a biztonsá-

gos és hatásos mennyiségek a kezelendő emlősállat típusától és méretétől, valamint az elérni kívánt eredményektől függően változnak.

PÉLDÁK

Az alábbi példákban ismertetjük és illusztráljuk a találmány oltalmi körébe eső, konkrét kiviteli formákat. E példák célja csupán a szemléltetés, azonban nem foghatók fel úgy, mint számos lehetséges variáció korlátozása, amelyek a találmány szellemét és oltalmi körét nem lépik túl.

I. példa

<u>Komponensek</u>	<u>Mennyiségek</u>
GF120918A	0,53 mg
Jégecet	2,87 mikroliter
Tween 80 ^R	10 mikroliter
Nátrium-hidroxid	3,75-ös pH beállításáig
5 %-os vizes dextranszoldat	

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

Előállítás

100 ml, ml-enként 0,5 mg GF120918A-t, 0,05 M acetátot 1 térf.% Tween 80-at tartalmazó, 3,75 pH-értékű intravénás infúzió (feltöltése 5 %-os vizes dextranszoldattal)

Hengerpohárba pipettázunk 286,5 µl jegecetet, és körülbelül 50 ml 5 %-os vizes dextranszoldatot adunk hozzá. Kimérünk 1,08 g poliszorbát 80-at, és jegecet, valamint 5 %-os vi-

zes dextrózoldat segítségével a hengerpohárba visszük. A poliszorbát 80-at spatula használatával és szükség esetén 5 %-os dextrózoldattal öblítve, keverés közben diszpergáljuk. Kimérünk 53,2 mg GF120918A anyagot, és a fenti oldatban oldjuk. Addig adunk hozzá további 5 %-os dextrózoldatot, míg körülbelül 98 ml összterfogatot el nem érünk. Közben egy másik hengerpohárban 5 g nátrium-hidroxidot 30 ml desztillált, ionmentesített vízben oldunk. A nátrium-hidroxid oldatot keverés közben az oldathoz csepegtetjük, míg 3,75 pH-értéket el nem érünk. Az így kapott oldatot 100 ml-es mérőlombikba öntjük, és 5 %-os dextrózoldattal 100 ml-re töltjük. Az oldatot a homogén állapot eléréséig keverjük vagy rázatjuk. Az így kapott oldatot 0,23 μ szűrőnyílású szűrőn át szűrve sterilizáljuk.

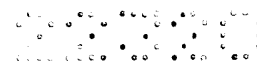
II. példa

GF120918A	0,53 mg
Jégecet	2,87 mikroliter
CREMOPHOR EL ^R	10 mikroliter
Nátrium-hidroxid	3,75-ös pH beállítására
5 %-os vizes dextrózoldat	

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

III. példa

GF120918A	0,53 mg
Jégecet	2,87 mikroliter
CREMOPHOR RH40 ^R	10 mikroliter



VII. példa

GF120918A	3,19 mg
PEG 300	0,4 ml
TWEEN 80 ^R	100 mikroliter
Jégecet	17,2 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására

Injekciós célra alkalmas víz

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

VIII. példa

GF120918A	3,19 mg
PEG 300	0,4 ml
CREMOPHOR EL ^R	100 mikroliter
Jégecet	17,2 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására

Injekciós célra alkalmas víz

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

IX. példa

GF120918A	3,19 mg
PEG 300	0,4 ml
TWEEN 60 ^R	100 mikroliter
Jégecet	17,2 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására

Injekciós célra alkalmas víz

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges



X. példa

GF120918A	3,19 mg
PEG 300	0,4 ml
CREMOPHOR RH40 ^R	100 mikroliter
Jégecet	17,2 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására
Injekciós célra alkalmas víz	

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

XI. példa

GF120918A	3,19 mg
PEG 300	0,4 ml
CREMOPHOR RH60 ^R	100 mikroliter
Jégecet	17,2 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására
Injekciós célra alkalmas víz	

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

XII. példa

GF120918A	3,19 mg
PEG 300	0,4 ml
SOLUTOL HS-15 ^R	100 mikroliter
Jégecet	17,2 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására
Injekciós célra alkalmas víz	

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

XIII. példa

GF120918A	3,19 mg
PEG 300	0,4 ml
TWEEN 20 ^R	100 mikroliter
Jégecet	17,2 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására
Injekciós célra alkalmas víz	
	(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

XIV. példa

GF120918A	3,19 mg
PEG 300	0,4 ml
TWEEN 40 ^R	100 mikroliter
Jégecet	17,2 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására
Injekciós célra alkalmas víz	
	(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

XV. példa

GF120918A	0,53 mg
Jégecet	2,87 mikroliter
TWEEN 20 ^R	10 mikroliter
Nátrium-hidroxid	pH 3,5 beállítására
5 %-os vizes dextrózoldat	
	(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges



XVI. példa

GF120918A

0,53 mg

Jégecet

2,87 mikroliter

TWEEN 40^R

10 mikroliter

Nátrium-hidroxid

pH 3,5 beállítására

5 %-os vizes dextrózoldat

(USP), amennyi 1 ml-hez szükséges

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmény, amely megakadályozza vagy minimálissá teszi a gyógyászati készítmény hatóanyagának kicsapódását parenterális adagolás során, a m e l y

- a) N-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-izokinolinil)-etil]-fenil}-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-akridin-karboxamid vagy annak fiziológiai szempontból elfogadható sójának vagy szolvátjának biztonságos és hatásos mennyiségét,
- b) valamilyen felületaktív szer (nedvesítőszer) biztonságos és hatásos mennyiségét;
- c) valamilyen puffert; és
- d) gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot vagy hígítószer

tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, a h o l a pH értéke körülbelül 1 és körülbelül 5 között van.

3. A 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol az N-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-izokinolinil)-etil]-fenil}-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-akridin-karboxamidnak vagy fiziológiai szempontból elfogadható sójának vagy szolvátjának a mennyisége körülbelül 1 mg-tól körülbelül 10 g-ig terjed.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a nedvesítőszer polietilén-glikol 660 hidroxisztearát, poli(oxi-etilén)-ricinusolaj-származékok, poloxamer, poli(oxi-etilén)-alkil-

-éterek, poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsav-észterek, polietilén-glikol, propilénglikol, etanol vagy glicerin.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a nedvesítőszer (felületaktív szer) mennyisége körülbelül 0,5 százaléktól körülbelül 5 százalékig terjed.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a pufferanyag acetát, foszfát vagy glutamát.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a pufferanyag mennyisége körülbelül 0,005 százaléktól körülbelül 0,5 százalékig terjed.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyag vagy hígítószer parenterális adagolásra alkalmas, steril oldatként 5 százalékos vizes dextrózoldat vagy injekciós célra alkalmas, steril víz.

9. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely egy további pufferanyagot tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a további pufferanyag acetát, foszfát vagy glutamát.

11. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely kiegészítőleg egy társoldószer biztonságos és hatásos mennyiségét tartalmazza.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a társoldószer polietilén-glikol, propilénglikol (1,2-propándiol), etanol vagy glicerin.

13. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely kiegészítőleg egy további gyógyszerhatóanyag

biztonságos és hatásos mennyiségét tartalmazza.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, a h o l a további (kiegészítő) hatóanyag biztonságos és hatásos mennyisége egy hányásgátló, antibiotikum, antidepresszív hatóanyag, fekélyellenes vegyület, fájdalomcsillapító, antikolinerg vagy antivirális hatóanyag biztonságos és hatásos mennyisége.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, a h o l a további (kiegészítő) gyógyszerhatóanyag biztonságos és hatásos mennyisége hányásgátló hatóanyagként egy szerotonin 5-HT₃ receptor antagonistá, proklórperazin, klórpromazin, perfenazin, tietilperazin, triflupromazin, droperidol, metoklopramid, trimetobenzamid, dronabinol, fenergán, nabilon vagy metil-prednizon biztonságos és hatásos mennyisége.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, a h o l a további (kiegészítő) gyógyszerhatóanyag biztonságos és hatásos mennyisége szerotonin 5-HT₃ receptor antagonistá.

17. Eljárás többszörös gyógyszerrezisztencia megfordítására, csökkentésére vagy gátlására, vagy egy daganattal szemben fennálló érzékenység növelésére vagy helyreállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy 1. igénypont szerinti készítmény biztonságos és hatásos mennyiségét adagoljuk.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy a készítményt parenterális injekció vagy parenterális infúzió alakjában adagoljuk.

19. Gyártási termék, amely



- a) csomagolóanyagot; és
- b) a csomagolóanyagon belül jelenlévő gyógyászati készítményt tartalmaz, ahol a gyógyászati készítmény megakadályozza vagy minimálissá teszi a készítmény hatóanyagának a kicsapódását befecskendezés vagy infúzió során, s a m e l y készítmény
- i) N-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-2-izokinolinil)-etil]-fenil}-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-akridin-karboxamid vagy annak fiziológiai szempontból elfogadható sója vagy szolvátja biztonságos és terápiásan hatásos mennyiségéből;
 - ii) valamely nedvesítőszer (felületaktív szer) biztonságos és hatásos mennyiségéből;
 - iii) valamilyen pufferanyagból; és
 - iv) gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagból vagy hígítószerből

áll.

20. A 19. igénypont szerinti gyártási termék, a m e l y kiegészítőleg a termék ismertetését tartalmazó brosurát is tartalmaz.

ez részleg nélkül

H

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Horváth Ágnes
Horváth Ágnes
szabadalmi ügyvivő