

70.470/SZE

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Lágy pellet alakjában lévő gyógyszerkészítmények és előállításuk

A találmány egy lágy pelletté formázott gyógyszerkészítményt nyújt, mely a gyógyszerészeti előállítási eljárásoknál könnyen kezelhető, irritációs reakciókat az alkalmazójánál nem vált ki és a belélegezendő hatóanyag részecske méretbeli eloszlása szabályozható. A $100\ \mu$ és $1\ \text{mm}$ átlagos átmérőjű részecskékből álló lágy pellet gyógyszerkészítmény a tárgyalt technológiával előállítható, például oly módon, hogy az önmagában agglomeratív tulajdonságokkal rendelkező hatóanyag cukor oldatban - például laktóz oldatban - elkészített oldatát vagy szuszpenzióját száraz keverékké szárítják, a száraz keveréket mikronizálják és a nyert, finoman mikronizált port egy forgódobban görgetik.

Jellemző adata nincs.

Dr. Teréz László.

Lágy pellet alakjában lévő gyógyszerkészítmények és előállításuk

A találmány lágy pellet alakjában feldolgozott gyógyszerkészítményekkel, közelebbről olyan lágy pellet alakjában lévő gyógyszerkészítményekkel foglalkozik, melyek a gyógyszer technológiai folyamatokban könnyen kezelhetők és a betegek könnyen inhalálhatják őket.

Egy betegség (például asztma) inhalálással történő megelőzése vagy kezelése abból áll, hogy szájon vagy orron át bejuttatjuk a hatóanyagot a légutakba, hogy ott helyi hatást fejtsen ki a hörgőkre vagy a tüdőn keresztül felszívódva, szisztémásan hasson. Köztudott, hogy a száraz poros inhalálókészülék inhalálószerét önmagában a finoman mikronizált hatóanyaggal vagy a finoman mikronizált hatóanyag és például egy cukor, mint amilyen a tejcukor elegyített keverékével formulázzák, mely készítményt kapszulába töltik. Ezt a kapszulát inhaláláshoz egy inhalálókészülékbe helyezik. A fenti módon formulázott készítményeknél azonban nehezen szabályozható a célhelyet, például a hörgőket vagy az alveolárisokat elérő hatóanyag mennyisége.

Továbbá a fenti esetben a finoman mikronizált por nem annyira önthető, hogy a betöltésekor ne lennének eltérések, ami egyenlőtlené teszi az egységnyi kapszulában lévő hatóanyag tartalmát, mert az ömlesztett pornak egy nagy része hajlamos megtapadni a töltő-, valamint az inhalálókészülékben, és a hatóanyag jelentős része nem jut el a rendeltetési helyére, mert adhezív tulajdonságának köszönhetően az inhaláló készülékben marad. A mikronizált hatóanyag formulálásánál tehát többféle probléma



fellép. Kiemelendő például, hogy a hatóanyaggal formulázott, nagy átmérőjű cukorrészecskék ingerelhetik a beteg garatját.

A Kokai Tokkyo Koho S48-18420 számú japán szabadalom (megfelel az 1 381 872 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomnak) egy belélegezhető gyógyszerkészítményt tárgyal, mely $0,01 \sim 10 \mu$ tényleges szemcseátmérőjű szilárd hatóanyagoknak és egy $80-150 \mu$ tényleges szemcseátmérőjű hordozónak (ami lehet szervesen só, szacharid, stb.) egyszerű keverékéből áll. A Kokai Tokkyo Koho S52-83920 számú japán és az 1 520 247 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom egy lágy pellet készítménnyel foglalkoznak, mely a 90 %-ában 10μ -nál nem nagyobb átmérőjű, önmagában álló hatóanyag-részecskék agglomerátumából áll, ahol a részecske átmérője $10 \sim 100 \mu$. A Kohyo Tokkyo Koho H9-50 4225 japán szabadalom (megfelel a közzétett EP 721332 számú szabadalomnak) az inhalálásra alkalmas hatóanyag-részecske- vagy pellet-agglomerátumának előállítási módszerével foglalkozik. Ezek a technológiák azonban nem képesek teljesen áthidalni a fent említett hátrányokat.

A jelen találmány tárgya belélegezhető gyógyszerkészítmény, mely az előállítási folyamatok során könnyen kezelhető, még eltérő inhalációs sebességnél is csak kissé változik a bevitt dózis, kitűnően belélegezhető köd hatékony képződését biztosítja és képes a hatóanyagot hatékonyan eljuttatni a célhelyére, például a hörgőkbe, hörgőcskébe vagy az alveolárisokba.

Jelentős kutatómunka után úgy találtuk, hogy a fent említett hátrányok sikeresen elkerülhetőek egy olyan lágy pellet gyógyszerkészítménnyel, amit úgy készítünk el, hogy egy önmagában összetapadó (agglomeratív tulajdonságú) hatóanyagot oldott vagy szuszpendált állapotban cukorral elegyítünk, és a kapott keveréket száraz állapotban görgetjük.

A találmány szerinti lágy pelletté feldolgozott gyógyszerkészítmény egy önmagában agglomeratív hatóanyagból és egy cukorkomponensből áll. Közelebbről a készítmény egy önmagában agglomeratív hatóanyag-részecskéknek és cukorrészecskéknek az agglomerátumát tartalmazza. Az „önmagában agglomeratív tulajdonságú hatóanyag” kifejezés olyan gyógyászatilag aktív vegyületre vonatkozik, mely feldolgozatlan állapotban vagy finoman elporított állapotban önmagában összeálló (agglomeratív) tulajdonságokkal rendelkezik.

A „lágy pellet alakjában lévő gyógyszerkészítmény” kifejezésen olyan gyógyszerkészítményt értünk, mely részecskéinek átlagos átmérője $100 \mu - 1 \text{ mm}$ tartományba esik, a szokásos kezelési eljárások során - például kiméréskor vagy az inhalálókészülékbe történő betöltéskor - nem törik szét, de könnyen szétesik a kívánt méretű részecskékre az inhalálókészülékben. A találmány szerinti inhalálószerben a fenti lágy pellet alakjában lévő gyógyszerkészítményt alkalmazzuk.

A találmány szerinti lágy pellet alakjában formázott gyógyszerkészítmény előállítására abból áll, hogy az önmagában agglomeratív tulajdonságú hatóanyagot cukor oldatban oldjuk vagy szuszpendáljuk, a kapott oldatot vagy szuszpenziót szárítjuk, a száraz keveréket mikronizáljuk, és a mikronizált porkeveréket görgetjük.

Ettől eltérő módon, a lágy pellet készítményhez hozzájuthatunk úgy is, hogy az önmagában agglomeratív tulajdonságú hatóanyag és cukor homogén keverékét mikronizáljuk vagy a nevezett hatóanyag finoman mikronizált porát egyenletesen elegyítjük a cukorral és a keveréket görgetjük.

A találmány szerinti lágy pelletté formázott gyógyszerkészítmény hatóanyaga egy önmagában agglomeratív vegyület, mint amilyen a dinátrium-kromoglikolát, a takrolimusz (FK-506), a budeszonid, a terbutalin-szulfát, az izoproterenol-szulfát, a beklometazon-dipropionát, a szalbutamol és a Kokai Tokkyo Koho H4-210996 számú japán szabadalom neurokinin-antagonista vegyületei, mint amilyen az N^2 -[(4R)-4-



-hidroxi-1-[(1-metil-1H-indol-3-il)-karbonil]-L-prolil]-N-benzil-N-metil-3-(2-naftil)-L-alanin-amid (a továbbiakban „A” vegyület) - nem korlátozva csak a felsoroltakra. Az „A” vegyületet az (I) képlettel jellemezhetjük.

A találmány által használt cukor - nem korlátozva csak a felsoroltakra - több más monoszacharid mellett a glükóz, galaktóz és fruktóz, illetve több más diszacharid mellett a laktóz, szacharóz és maltóz. Különösen előnyös a laktóz. A hatóanyag: cukor tömegaránya 100:1 - 1:100 között változhat, előnyösen 10:1 - 1:10, még előnyösebben 5:1 - 1:5.

Az alkalmazott hatóanyag oldódási tulajdonságaitól függően a lágy pelleté formázott gyógyszerkészítmény találmány szerinti előállítási módszere abból állhat például, hogy a cukrot vízben oldjuk, és az oldatot összekeverjük a hatóanyag etanolban vagy hasonló oldószerben készült oldatával, vagy a cukrot vízben oldjuk, és ebben az oldatban oldjuk vagy szuszpendáljuk a hatóanyagot, ezt követően a kapott oldatot vagy szuszpenziót vákuumos szárítási technikával vagy hasonló eljárással szárítjuk, örlőberendezésben, például egy befúvósos malomban $10\ \mu$ -nál nem nagyobb átmérőjű részecskékké mikronizáljuk, a kapott port egy forgódobba tesszük és szobahőmérsékleten 20-60 percen át görgetjük 10-50 percenkénti fordulatszám mellett. A forgatás során a nevezett hatóanyag részecskéi a cukor-részecskékkal agglomerizálódnak, a megfelelő részecske átmérője lágy pellet készítményt adva. Egy ettől eltérő másik eljárásnál a kb. $100\ \mu$ átmérőjű részecskékből álló hatóanyagot egyenletesen elegyítjük a cukorral, a kapott keveréket mikronizáljuk, hogy a részecskék átmérője átlagosan ne legyen nagyobb $10\ \mu$ -nál, a mikronizált port egy forgó dobba adjuk, és innen kezdve a fentiekben leírt módon dolgozzuk fel, a lágy pellet alakjában lévő gyógyszerkészítményt nyerve.

A így kapott, találmány szerinti lágy pellet készítmény részecskéinek átlagos átmérője $100\ \mu$ és $1\ \text{mm}$ közti tartományba esik, de az inhalálókészülék tulajdonságai



nak megfelelően beállítható. 150-300 μ az előnyös átlagos részecske átmérő. Az így kapott találmány szerinti lágy pellet gyógyszerkészítményt egy kazettába, például kemény kapszulába töltjük, amit bevitelre egy inhalálókészülékbe helyezünk. Az „A” vegyület esetében, mely önmagában erősen agglomeratív tulajdonságú, úgy találtuk, hogy egy 100 μ és 1 mm közé eső átlagos részecske átmérőjű, könnyen kezelhető és kiváló inhalációs tulajdonságokkal rendelkező készítményhez még cukor segítsége nélkül is hozzájuthatunk, a feldolgozatlan anyag mikronizálásának és a kapott finom por fentiekben említett körülmények között elvégzett forgódobos forgatásának egyszerű eljárásával. Előnyös az ilyen termék azoknál a betegeknél, akiket irritál a nagyobb cukor részecske.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak és a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

1. példa

144 g vízmentes etanolban feloldunk 5 g „A” vegyületet. 5 g laktózt külön feloldunk 96 g vízben. A vizes és alkoholos oldatot összekeverve, 250 g elegyített oldatot kapunk. Ezt az oldatot csökkentett nyomáson 40°C hőmérsékleten beszárítva, egy száraz keveréket kapunk. Az „A” vegyületnek és a laktóznak a keverékét felaprítjuk és 850 μ -os szitán átszítáljuk. Az „A” vegyületnek így kapott finoman elosztatott porát forgó dobba tesszük és szobahőmérsékleten görgetjük 30 percen át percenkénti 37 fordulatszámmal. A kapott port méret szerint szétválasztva, megkapjuk az „A” vegyületet és a laktózt tartalmazó lágy pellet gyógyszerkészítményt, mely szemcséinek átlagos átmérője 180-350 μ . Az „A” vegyület és a laktóz beállított tömegaránya 1:1.

2. példa

A száraz feldolgozatlan „A” vegyületet elporítjuk és 850 μ -os szitán átszítáljuk. A kizárólag „A” vegyületből álló nyert port egy forgódobba helyezzük, és az 1. példában leírtak szerint feldolgozzuk, olyan lágy pellet gyógyszerkészítményt nyerve, ami csak



„A” vegyületet tartalmaz. Az így kapott lágy pellet gyógyszerkészítményt kemény kapszulába töltjük, és inhaláló berendezést használva vizsgáljuk az inhalációs tulajdonságait. Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. T á b l á z a t

A lágy pelletnek feldolgozott hatóanyag inhalációs tulajdonságai

készítmény	laktózzal		csak „A” vegyület	
	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg
„A” vegyülettartalom	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg
kibocsátott dózis (%)	63,6	50,6	78,4	62,4
belélegezhető frakció (%)	60,6	72,0	39,6	49,9
eljuttatott dózis (%)	38,3 (3,83 mg)	36,5 (7,29 mg)	31,0 (31,0 mg)	30,7 (6,14 mg)

Inhalációs sebesség: 28,3 liter/perc

mérőkészülék: Dylec kaszkádos impaktor (üvegtorokkal)

inhalációs készülék: E-haler

belélegezhető frakció: a kibocsátott dózisban az „A” vegyület 6,4 μ -nál kisebb szemcseátmérőjű részecskéinek százalékos mennyisége (a finomrészecske frakció)

eljuttatott dózis: a 6,4 μ -nál kisebb szemcseátmérőjű eljuttatott „A” vegyület százalékos mennyisége az „A” vegyülettartalomhoz (pl. 10 mg) viszonyítva (finomrészecske dózis).

A találmány szerinti lágy pellet gyógyszerkészítmény önthetőségét a 2. táblázatban mutatjuk be.

A meghatározásokhoz egy portesztelő berendezést használunk és az indexszámokat Carr módszerrel határozzuk meg [Chemical Engineering, 18 (január): 166-167 (1965)].

2. T á b l á z a t

A találmány szerinti lágy pellet készítmény önthetőségi tulajdonsága

minta	i n d e x			
	I	II	III	IV
nyugalmi sűrűlódás szöge	12	12	16	2
kompRESSZÁLHATÓSÁG	0	0	0	17
spatulaszög	12	12	12	17,5
homogenitás	23	25	23	23
folyóképességi index	47	49	51	78,5

I: laktóz JP (Japán Gyógyszerkönyv szerinti)

II: I és III keveréke

III: az „A” vegyület mikronizált pora

IV: a találmány szerinti lágy pellet (laktózzal).

A fenti adagokból kitűnik, hogy annak köszönhetően, hogy a laktóz hozzáadásával csökken az „A” vegyület agglomeratív tulajdonsága, a találmány szerinti lágy pellet készítménynél határozottan megnő a belélegezhető frakció. Az is nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti lágy pellet készítmény önthetősége határozottan jobb, mint az „A” vegyületből és laktózból álló egyszerű keveréké. Noha a lágy pelletté való feldolgozás előtt az „A” vegyület finoman mikronizált porának (laktózt tartalmaz) átlagos részecske átmérője $2,5 \mu$, a lágy pellet átlagos részecske átmérője 308μ (mérési módszer: szitálás, osztályozási idő: 3 perc). Az ilyen szemcseméretű lágy pellet könnyen kezelhető a kimérésénél és a kazettába töltésénél. Továbbá, amint a fenti inhalációs tulajdonságai jelzik, a találmány szerinti lágy pellet készítménnyel kellően finom porfelhő érhető el az inhaláláshoz, így az eddigi hátrányokat sikerült kiküszöbölnünk.

3. példa

A kizárólag „A” vegyületből álló készítmény és az „A” vegyületből és laktózból álló találmány szerinti lágy pellet készítmény eljuttatott dózisait hasonlítjuk össze kü-

lönböző inhalációs sebességet alkalmazva a kaszkád impaktorról. A találmány szerinti lágy pelletet úgy állítjuk elő, hogy az „A” vegyület finoman mikronizált porát egyenletesen elegyítjük laktózzal, a keveréket megszitáljuk, forgódobban forgatjuk és méret szerint szétosztályozzuk a terméket. A kizárólag „A” vegyületből álló lágy pelletet ugyanígy állítjuk elő, kivéve, hogy nem adunk hozzá laktózt. A kapott eredményeket a 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. T á b l á z a t

Eljuttatott dózis különböző inhalációs sebességnél

	kizárólag „A” vegyület 40 mg-os kapszulája		40 mg-os kapszula laktózzal	
inhalációs sebesség	28,3	60	38,3	60
eljuttatott dózis	9,5	16,3	11,6	11,1

40 mg-os kapszula laktózzal: 40 mg „A” vegyületet és 13,3 mg laktózt tartalmaz

inhalálókészülék: E-haler

inhalációs sebesség: liter/perc

eljuttatott dózis (azoknak a részecskéknek a mennyisége az inhalálandó porfelhőben, melyek átmérője 5,8 μ -nál kisebb): mg.

A fenti adatokból nyilvánvaló, hogy a találmány felismerése, azaz a cukor alkalmazása minimalizálja a felvett hatóanyagmennyiségnek az inhalációs sebességétől való függését és biztosítja csekély eltérésű dózizozását. Következésképpen a találmány szerinti lágy pellet formátum a beteg nemétől, életkorától, a betegség súlyosságától függetlenül alkalmazható.

4. példa

1 g takrolimuszt (FK506) egyenletesen elegyítünk 99 g laktózzal, a keveréket porítjuk és 500 μ -os szitán átengedjük. A kapott finoman mikronizált port egy forgódobba tesszük és szobahőmérsékleten percenkénti 20 fordulatszám mellett 30 percen

át görgetjük. A terméket méret szerint szétválasztva, egy lágy pellet formátumban lévő gyógyszerkészítményt nyerünk, melynek szemcseátmérője 180-600 μ tartományba esik, és a takrolimusz/laktóz arány a készítményben 1:99.

A találmány szerinti lágy pellet formátumban elkészített gyógyszerkészítményben az ömlesztett állapotban lévő anyag sűrűsége alacsony a hatóanyag és a laktóz szokásos technológiával készült egyszerű keverékéhez képest, így az inhalációs készülékbe történő betöltésnél könnyen kezelhető. Továbbá az is előnye, hogy a pelletterészek az inhalációs berendezésben például az E-haler (Rhone-Poulenc Rorer) készülékben szétesnek olyan méretű részecskékké, mely részecsketartomány alkalmas a dozozott belélegzésre.

Továbbá, a találmány szerinti lágy pellet készítménynél az inhalálásra kerülő hatóanyag részecskeméretének eloszlása a hozzáadott cukor mennyiségével szabályozható. Ezen kívül, ha a cukor/hatóanyag arányt változtatjuk, olyan pellet állítható elő, melyben a hatóanyag koncentrációja változik, de csak kissé változik a fajlagos térfogat. Az ebből keletkező figyelembe veendő előny, hogy a töltőberendezés és az inhalációs eszköz műszaki adatait akkor sem kell módosítani, ha a hatóanyag tartalom alacsonyabb. További előny, hogy ha a hatóanyag nem vízoldékony, a cukor annyira oldódik a vízben, hogy a dozozás után a készülékben marad hatóanyagot vizes mo-sással hatékonyan el tudjuk távolítani. Ugyancsak említésre méltó, hogy a cukorral történő formulázás felismerésének köszönhetően, a hatóanyag belélegzési mennyisé-ge többé nem függ az inhaláció sebességétől, úgy hogy minimális dóziseltérésekkel biztosítható a betegek gyógyszeres kezelése életkortól, nemtől, a betegség súlyossá-gától függetlenül.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Lágy pellet formulázott gyógyszerkészítmény, mely önmagában agglomeratív tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagból és egy cukorból áll.
2. Az 1. igénypont szerinti lágy pellet gyógyszerkészítmény, ahol a hatóanyag az N^2 -[(4R)-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-indol-3-il)-karbonil]-L-prolil]-N-benzil-N-metil-3-(2-naftil)-L-alanin-amid vagy a takrolimusz.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti lágy pellet gyógyszerkészítmény, ahol a cukor laktóz.
4. Az 1-3. igénypont szerinti lágy pellet gyógyszerkészítmény, ahol a hatóanyagot és a cukrot 100:1 - 1:100 arányban formulázzuk.
5. Az 1-4. igénypontok szerinti lágy pellet gyógyszerkészítmény, ahol az átlagos szemcseátmérő 100 μm és 1 mm közé esik.
6. Inhalálókészülék, mely az 1-5. igénypontok szerinti lágy pellet gyógyszerkészítményt alkalmazza.
7. Eljárás lágy pellet gyógyszerkészítmény előállítására, mely abból áll, hogy az önmagában agglomeratív tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagot cukor oldatban oldjuk vagy szuszpendáljuk, az oldatot vagy szuszpenziót száraz keverékké szárítjuk, a száraz keveréket mikronizáljuk és a finomra mikronizált port görgetjük.
8. Eljárás lágy pellet gyógyszerkészítmény előállítására, ami abból áll, hogy az önmagában agglomeratív tulajdonságokkal rendelkező hatóanyag és egy cukor finomra szétosztott homogén keverékét vagy egy finoman mikronizált hatóanyag és cukor homogén keverékét görgetjük.
9. 100 μ és 1 mm közti átlagos szemcseátmérőjű lágy pellet gyógyszerkészítmény, melyhez úgy jutunk hozzá, hogy az N^2 -[(4R)-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-indol-3-il)-

-karbonil]-L-prolil]-N-benzil-N-metil-3-(2-naftil)-L-alanin-amid vagy a takrolimusz finoman mikronizált porát görgetjük.

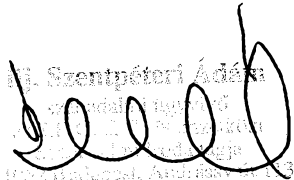
10. Inhaláló készülék, mely a 9. igénypont szerinti lágy pellet gyógyszerkészítményt alkalmazza.

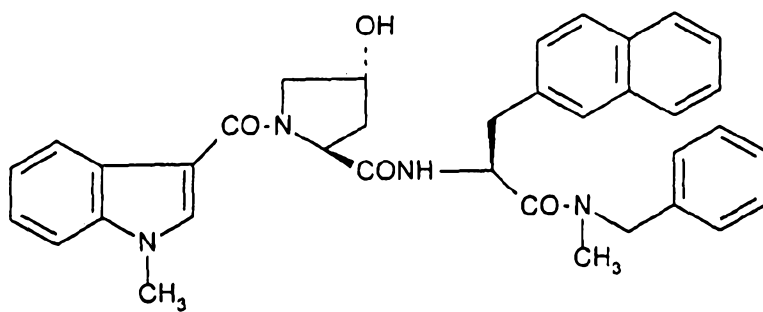
11. Eljárás $100\ \mu$ és $1\ \text{mm}$ közti átlagos szemcseátmérőjű lágy pellet gyógyszerkészítmény előállítására, ami abból áll, hogy az N^2 -[(4R)-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-indol-3-il)-karbonil]-L-prolil]-N-benzil-N-metil-3-(2-naftil)-L-alanin-amidot vagy a takrolimuszt elporítjuk és a finoman mikronizált port görgetjük.

Abrahám néma ! I .

Dr. Fecse László

A meghatalmazott:


Dr. Fecse László
H-1137 Budapest, Andrássy út 13.
Telefon: 34-24-956; Fax: 34-24-923



(I)