

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

295 460

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-3233**
(22) Přihlášeno: **16.03.1998**
(30) Právo přednosti: **20.03.1997 US 1997/821129**
(40) Zveřejněno: **16.02.2000**
(Věstník č. 02/2000)
(47) Uděleno: **08.06.05**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **17.08.2005**
(Věstník č. 8/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/003799**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/041193**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. 7

A 61 K 9/16

A 61 K 9/72

A 61 P 11/00

(73) Majitel patentu:
SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US

(72) Původce:
Yang Tsong-Toh, Warren, NJ, US

(74) Zástupce:
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000**

(54) Název vynálezu:
**Způsob výroby aglomerátů a jednotková dávka
farmakologicky aktivní látky je obsahující**

(57) Anotace:
Způsob výroby aglomerátů podle vynálezu spočívá v tom, že
a) se získají částčky alespoň jednoho prvního materiálu a
částčky alespoň jednoho pevného pojiva, přičemž první
materiál obsahuje farmakologicky aktivní látku a alespoň
jeden z uvedeného prvního materiálu a uvedeného pevného
pojiva obsahuje předem určené množství přeměnitelného
amorfního podílu, který je schopen se přeměnit na
krystalickou formu, poté, co byl vystaven atmosférické
vlhkosti, a tento přeměnitelný amorfni podíl se zajistí v
množství dostačujícím pro tvorbu aglomerátu;
b) se aglomerují částčky prvního materiálu a pevného pojiva
za vzniku aglomerátů při zachování předem určeného
množství přeměnitelného amorfního podílu, přičemž
aglomeráty obsahují mezi 1 až 50 % přeměnitelného
amorfního podílu; a následně
c) se vystaví přeměnitelný amorfni podíl obsažený v
aglomerátech působení atmosférické vlhkosti za přeměny
přeměnitelného amorfního podílu na krystalickou formu.
Jednotková dávka farmakologicky aktivní látky vhodná pro
podávání orálním inhalačním způsobem obsahuje aglomeráty
částček farmakologicky aktivní látky a částček
krystalického pevného pojiva, přičemž částčky mají
maximální průměrnou velikost 10 µm a hmotnostní poměr
farmakologicky aktivní látky ke krystalickému pevnému
pojivu je v rozmezí od 100:1 do 1:500, a aglomeráty mají
průměrnou velikost v rozmezí od 400 do 700 µm, sypanou
hmotnost v rozmezí od 0,2 do 0,4 g/cm³ a odolnost proti
rozdrcení v rozmezí od 200 do 1500 mg.

CZ 295460 B6

Způsob výroby aglomerátů a jednotková dávka farmakologicky aktivní látky je obsahující

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká způsobu výroby aglomerátů. Blíže se tento vynález týká oblasti lékových forem zvláště přípravy speciálních aglomerovaných lékových forem, sloužících k podávání farmakologicky aktivních látek nemocným. Lékové formy podle tohoto vynálezu jsou zvláště vhodné pro orální a/nebo nazální inhalaci.

10

Dosavadní stav techniky

15

Existuje několik známých způsobů léčby nemocí a chorobných stavů horních a dolních dýchacích cest a plic. Těmito chorobnými stavy jsou například astma a rýma. Jeden z těchto způsobů spočívá v topické aplikaci určitých farmakologicky aktivních látek nebo léčiv jako například mometasonfuroátu, do dýchacích cest nebo plic v okamžité vstřebatelné formě. Mometasonfuroát je topicky účinné steroidní protizánětlivé léčivo.

20

Perorální inhalační terapie je jedním způsobem aplikace takových topicky aktivních léčiv. Tato forma aplikace spočívá v perorálním uvdění suchého práškovitého léčiva přímo do postižené oblasti ve formě, která je snadno přístupná pro okamžité vstřebání.

25

30

35

Inhalační terapie však nutně potřebuje dávkovací systém, který je samostatným zařízením se speciálními problémy, týkajícími se jeho konstrukce a funkce. Těmito problémy jsou mimo jiné přesnost a reprodukovatelnost dávkování. Je nutno zajistit, aby bylo aplikováno vždy totéž množství léčiva. Navíc je při orální inhalační terapii na rozdíl od terapie, při které jsou používány tablety, kapsle a krémy, nutno brát v úvahu nejenom samotnou lékovou formu, ale i zařízení sloužící k dávkování léčiva a interakci mezi léčivem a tímto zařízením. Stačí pouze vzpomenout na digitální dávkovače nazálních sprejů, aby byl tento problém zřejmý. Stlačení obvyklého sprejového dávkovače lze jen obtížně provést vždy stejnou silou. I mírný rozdíl v síle stlačení může mít za následek rozdíly v množství aplikovaného léčiva. Kolísání velikosti dávek může nastat i u poněkud dokonalejších čerpadlových sprejových aplikátorů. Tyto odchylky nejsou obvykle problémem při podávání OTC nazálních sprejů, je však třeba je co nejvíce minimalizovat při podávání léčiv na předpis při takových vážných chorobných stavech jako je astma. Nebezpečí předávkování nebo nedostatečného dávkování a následky takových nežádoucích odchylek mohou být velmi těžké. Tento problém se stává ještě složitějším je-li velikost dávek malá, jak je to obvyklé v inhalační terapii.

40

45

Aby bylo možno zmírnit tyto problémy, vyvinuly společnosti jako Schering Corporation složité a vysoce přesné inhalátorové systémy pro podávání práškových léčiv, jako jsou tyto inhalátory popsané v mezinárodní přihlášce zveřejněné pod číslem WO 94/14 492, která byla zveřejněna 7. července 1994, a jejíž text je zde uveden jako odkaz. Takové inhalátorové systémy jsou určeny pro přesné dávkování práškových léčiv za užití dávkovacího otvoru určité velikosti. Tento otvor je před dávkováním zcela naplněn léčivem a jeho obsah je potom převeden do těla nemocného hubicí. Dávkovací otvor je potom znovu naplněn další dávkou. Tato zařízení jsou speciálně určena k tomu, aby byla co možná nejvíce eliminována chyba při dávkování, způsobená samotným pacientem a chyba způsobená mechanicky.

50

55

Přestože taková zařízení představují výrazný pokrok v orální inhalační terapii, existují stále některé okolnosti, které mohou vyvolávat problémy. Tyto problémy často spočívají ve vlastnostech farmakologicky aktivních látek a jejich interakci s inhalátorem. Tak například nejsou určitá léčiva "volně tekutá", tj. lehce pohyblivá, což způsobuje, že je ztěžováno převedení léčiva ze zásobníku do dávkovacího otvoru a jeho vyprazdňování z inhalátoru. Jiná léčiva mohou být náchylná k vytváření elektrostatického náboje, nebo se mohou vyznačovat nepříjemně vysokou

kohezní silou. Taková léčiva mohou být dokonce i v práškovité formě "lepivá". Tato léčiva mohou inhalátor/dávkovač ucpat, a tím snížit schopnost tohoto zařízení správně odměřit příslušné množství léčiva. Takové prášky mohou také ulpět na hubici aplikátoru a tím snižovat množství skutečně nedávkovaného léčiva. Toto je často zmiňováno jako "zadržování". Léčiva mohou být rovněž "načechraná", což činí vpravení dostatečného množství léčiva do dávkovacího otvoru opravdu obtížným. Situace je ještě zhoršována tím, že shora uvedené a další fyzikální vlastnosti různých farmakologicky aktivních látek mohou být proměnlivé i uvnitř jedné šarže materiálu. Tím může být znemožněna kompenzace nevýhodných vlastností.

Problémy mohou rovněž být vyvolány malou velikostí částecek, která je obvyklá v inhalační terapii. Inhalační terapie obvykle používá léčiva o velikosti částecek řádově 10 nm nebo nižší. Tím je zajištěno dostatečné proniknutí léčiva do plic nemocného, jakož i dobrý topický účinek. Aby se dosáhlo dostatečného rozptýlení takových léčiv, musí být velikost částecek léčiva pečlivě regulována. S prášky o příslušné velikosti však může být mimořádně obtížná manipulace, zvláště jsou-li požadovány nízké dávky. Takové prášky nejsou obvykle lehce pohyblivé a mají obvykle charakter lehkých, prášivých případně voluminězních látek, což způsobuje problémy v průběhu manipulace, zpracování a skladování. Navíc může být obtížné opakovaně a přesně plnit takové materiály do dávkovacího otvoru inhalátoru. Z toho vyplývá, že nejen vlastnosti léčiva, ale také požadovaná velikost částecek práškovitého léčiva se mohou zkombinovat a mohou způsobit značné problémy při manipulaci a dávkování.

Jedním ze způsobů umožňujících zlepšit schopnost podávání jemně práškovitých léčiv je použití suchých excipientů, jako například suché laktózy. Bylo však zjištěno, že jsou-li požadovány zvláště malé dávky léčiva, jako jsou dávky nižší než 100 až 200 µg, použití běžných excipientů ne vždy přiměřeně kompenzuje problémy spojené s použitím léčiv s jemnými částčkami. Navíc je velikost částecek obvykle používaných suchých excipientů často podstatně větší, než jsou velikosti částecek léčiva. Použití takových velkých částecek může mít významný vliv na množství léčiva, obsaženého v jednotlivých dávkách. Navíc se očekávané výhody použití takových excipientů snižují se zvyšující se velikostí dávek. Léčivo je zadržováno v dávkovacím zařízení nebo inhalačním nástavci a další manipulace mohou být ještě obtížnějším problémem.

Léčiva mohou být rovněž zpracovávána na aglomeráty nebo pelety, které jsou obecně lépe pohyblivé a objemné. Jeden způsob aglomerace léčiva je popsán v mezinárodní přihlášce zveřejněné pod číslem WO 95/09 616 13. dubna 1995. Podle tohoto dokumentu je možno získat bez použití pojiv aglomeráty jemně rozmělněného práškovitého léčiva, jako je léčivo ve formě mikronizovaného prášku s částčkami o velikosti menší než 10 µm. Tyto aglomeráty však mohou být získávány za použití excipientů mohou být potom aplikovány pomocí inhalátoru pro práškovitá léčiva.

Schopnost vytvořit částčky bez pojiva je významná pro inhalační terapie a může znamenat velkou výhodu oproti jiným způsobům, které používají při přípravě aglomerátů vodu nebo jiná běžná pojiva. Aglomeráty čistého léčiva mohou mít velké výhody při a použití prášků. Bylo však zjištěno, že při dávkách 100 až 200 µg léčiva jako je mometasonfuroát, a při nižších dávkách, může u aglomerátů čistého léčiva nastávat zadržování v trysce a variabilita dávkování může být značným problémem. Dokonce i v dávkovacích systémech určených pro získání relativně vyšších dávek farmakologicky aktivní látky, jako asi 400 µg nebo více, mohou vznikající aglomeráty čistého léčiva stále být nedostatečně soudržné. Tyto aglomeráty jsou stále relativně měkké a mohou být rozdraceny během odměřování, čímž může docházet k odchylkám při dávkování. Materiál může být rovněž snadno rozdracen například pádem inhalátoru z výšky asi 1,2 m. Tím je dána možnost předčasné tvorby menších částecek, se kterými je obtížnější manipulace. Ve skutečnosti je to v prvé řadě obtížná manipulace s jemnými částčkami léčiva, která vyvolala potřebu aglomerace.

Jsou-li používány aglomeráty obsahující pojivo, mohou být připravovány způsoby popsány například, v patentu US 4 161 516 a v britském patentu 1 520 247, ve kterém je popsáno použití

určitých pojiv, včetně vody pro přípravu aglomerátů pro perorální inhalaci. Podle způsobů popsaných v tomto dokumentu se před aglomerací zvýší obsah vlhkosti v určitých "samoaglomerujících" nebo hygroskopických mikronizovaných léčivech. Poté co se v mikronizovaném prášku zvýší obsah vody na požadovanou úroveň, je provedena jeho aglomerace. Jak je rovněž popsáno v tomto dokumentu, musejí být nehygroskopické materiály spojovány tradičními pojivy. Podobně je v dokumentu WO 95/05 805 popsán způsob přípravy aglomerátů, při kterém se na směs homogenních mikronizovaných materiálů působí vodní párou, aby se vyloučila jakákoliv přítomnost nestabilního amorfního podílu, který by následně mohl materiál destabilizovat. Po ukončení působení vodní páry se je krystalický materiál aglomerovaný. Popis tohoto postupu však obsahuje upozornění, že je-li působení páry prováděno i po aglomeraci, je produkt "nepoužitelný v inhalačním zařízení."

Vliv vlhkosti na tabletovací vlastnosti bezvodé laktózy je popsán v článku autorů Sebhatu, Elamin a Ahineck, "Effect of Moisture Sorption on the Tableting Characteristics and Spray Dried (15 % Amorphous) Lactose," *Pharmaceutical Research*, sv. 11, č. 9, str. 1233 až 1238 (1994). V článku však není zmiňována příprava aglomerátů nebo příprava aglomerátů, obsahujících frakci částecek o přijatelné velikosti, označovanou v případě, že se jedná o její použití při inhalační aplikaci rovněž jako "respirovatelná frakce".

V uvedeném článku autorů Sebhatu a kol. je pro stanovení amorfního podílu používán způsob podrobněji popsáný v článku autorů T. Sebhatu, M. Angberg a C. Ahineck, "Assessment of Degree of Disorder in Crystalline Solids by Isothermal Microcalorimetry," *International Journal of Pharmaceutics*, sv. 104, str. 135 až 144 (1994). Isotermní mikrokolorimetr se používá k určení specifického tepla krystalizace zcela amorfní laktózy a ke stanovení "procenta neuspořádanosti" (tato veličina je pro účely tohoto vynálezu nazývána "procento přeměnitelného amorfního podílu"). Procento neuspořádanosti se zjistí dělením specifického tepla krystalizace pro částečně amorfní vzorek hodnotou získanou pro zcela amorfní materiál a následným násobením číslem 100. Zařízení pro provádění těchto měření je vyhovující pro použití při postupech podle tohoto vynálezu.

WO-A-95 05 805 popisuje způsob přípravy stabilní směsi částic, která je vhodná pro přípravu aglomerátů majících vlastnosti, které se považují u tohoto dokumentu za žádoucí. Částice látky nebo směsi látek jsou podrobovány rozemňovacímu postupu, jsou míchány (pokud byly mikronizovány individuálně) a jsou upraveny parní fází, která obsahuje vodu tak, aby částice krystalizovaly. Je žádoucí, aby se velikosti částic během úpravy neměnily (viz str. 9, ř. 12 až 15). Takto připravené částice jsou údajně vhodné pro aglomeraci, zatímco částice upravené po aglomeraci jsou považovány za nepoužitelné u inhalačního zařízení (str. 10, ř. 24 až str. 11 ř. 2).

WO-A-96 19 206 se týká inhalace práškového parathyroidového hormonu. Mikronizace aktivního materiálu se uvažuje s mikronizací případného nosiče. Tvorba aglomerátů se také uvažuje, ale jediné co se popisuje o tomto způsobu je to, co se uvádí na str. 9 (ř. 14 až 17), kde se zmiňuje "suchá granulace".

EP-A-0 441 740 popisuje způsob vytváření aglomerátů mechanickým vibrováním mikronizovaného prášku.

US 4 161 516 popisuje vytváření měkkých peletizovaných nebo granulovaných aglomerátů, které zůstávají intaktní během plnění do kapslí, které se otevírají až v inhalačním zařízení. Léčivo může být v amorfní nebo krystalické formě (sl. 2, ř. 7 a 8). Je žádoucí, aby částice byly samoaglomerační, "jak je tomu obvykle v případě hygroskopického materiálu" (sl. 2, ř. 17 až 20). Nehyroskopické materiály mohou vyžadovat přidání pojiva během způsobu. Způsob je zamýšlen jako způsob, který vyžaduje přidání až 15 % hmotn. vody k částicím hygroskopického prášku (sl. 7, ř. 46 až 52), aby se dosáhlo samoaglomerace.

WO-A-94 14 492 se týká dávkovače pro prášky dle známého stavu techniky.

Přehled obrázků na výkresech

- 5 Obr. 1 je graf znázorňující pohlcování vody aglomeráty podle tohoto vynálezu, které byly vystaveny vlivu vzdušné vlhkosti před a po provedení přeměny.

Obr. 2 je blokový diagram znázorňující schéma přípravy aglomerátů samotné laktózy nebo aglomerátů mometasonfuroátu a laktózy.

10

Obr. 3 je graf znázorňující výsledky zkoušek následků pádu z výše 122 cm: ○ inhalátor 1, ● inhalátor 2, ▼ inhalátor 3, ▼ inhalátor 4, □ inhalátor 5, ■ inhalátor 6, ▲ inhalátor 7, ▲ inhalátor 8, ◆ inhalátor 9, ◆ inhalátor 10.

15

Obr. 4 je graf znázorňující výsledky srovnávacích zkoušek následků pádu z výše 122 cm: ○ inhalátor 1, ● inhalátor 2, ▼ inhalátor 3, ▼ inhalátor 4, □ inhalátor 5, ■ inhalátor 6, ▲ inhalátor 7, ▲ inhalátor 8, ◆ inhalátor 9, ◆ inhalátor 10.

20

Podstata vynálezu

Podstata způsobu výroby aglomerátů podle vynálezu spočívá v tom, že

- 25 a) se získají částčky alespoň jednoho prvního materiálu a částčky alespoň jednoho pevného pojiva, přičemž první materiál obsahuje farmakologicky aktivní látku a alespoň jeden z uvedeného prvního materiálu a uvedeného pevného pojiva obsahuje předem určené množství přeměnitelného amorfního podílu, který je schopen se přeměnit na krystalickou formu, poté, co byl vystaven atmosférické vlhkosti, a tento přeměnitelný amorfní podíl se zajistí v množství dostačujícím pro tvorbu aglomerátů;
- 30 b) se aglomerují částčky prvního materiálu a pevného pojiva za vzniku aglomerátů při zachování předem určeného množství přeměnitelného amorfního podílu, přičemž aglomeráty obsahují mezi 1 až 50 % přeměnitelného amorfního podílu; a následně
- 35 c) se vystaví přeměnitelný amorfní podíl obsažený v aglomerátech působení atmosférické vlhkosti za přeměny přeměnitelného amorfního podílu na krystalickou formu.

40

Dalším předmětem vynálezu je jednotková dávka farmakologicky aktivní látky vhodná pro podávání orálním inhalačním způsobem, která obsahuje aglomeráty částček farmakologicky aktivní látky a částček krystalického pevného pojiva, přičemž částčky mají maximální průměrnou velikost 10 μm a hmotnostní poměr farmakologicky aktivní látky ke krystalickému pevnému pojivu je v rozmezí od 100 : 1 do 1 : 500, a aglomeráty mají průměrnou velikost v rozmezí od 400 do 700 μm , sypanou hmotnost v rozmezí od 0,2 do 0,4 g/cm^3 a odolnost proti rozdrčení v rozmezí od 200 do 1500 mg.

45

Tento vynález spojuje výhody použití pevného pojiva v kombinaci s léčivem s malými částčkami, přičemž jedna nebo případně obě tyto látky mají amorfni vlastnosti. Tento způsob je volen, přestože při jiných řešeních jsou naopak takové vlastnosti nevhodné. Způsoby podle tohoto vynálezu se získají jedinečné krystalické aglomeráty prvního materiálu a pevného pojiva, které jsou lehce pohyblivé, dostatečně objemné a dostatečně stabilní, aby bylo možno s nimi manipulovat, odměřovat je a dávkovat i v extrémně malých dávkách. Současně je vzájemná přilnavost jednotlivých částček aglomerátů dostatečně omezená, aby se aglomeráty mohly při aplikaci léku

50

pomocí inhalátoru rozpadnout a tím aby vznikla frakce s dostatečně jemnými částicemi. Těchto vlastností je dosaženo v podstatě bez použití některého z dodatečných běžnějších pojiv.

Pojmem "krystalický" se rozumí, že aglomeráty podle tohoto vynálezu mohou stále obsahovat určitý amorfni podíl, převážně nepřeměnitelný amorfni fázi s určitým množstvím nepřeměněného přeměnitelného amorfniho podílu, případně bez nepřeměněného amorfniho podílu. Je žádoucí, aby nepřeměnitelný amorfni podíl byl minimalizován. Bez přímé návaznosti na jakoukoliv určitou vědeckou teorii lze přepokládat, že konverze přeměnitelného amorfniho podílu spočívá v tvorbě krystalických vazeb mezi částicemi. Tyto vazby jsou dostatečně pevné, aby byla zachována celistvost aglomerátů během manipulace, skladování a dávkování. Soudržnost aglomerátů však je dostatečně nízká, aby mohla být překonána běžně vyráběnými inhalátory a tím aby se mohla během dávkování vytvořit frakce s dostatečně jemnými částicemi.

Důležitým aspektem tohoto vynálezu je skutečnost, že během tvorby aglomerátů obsahují tyto aglomeráty určitý přeměnitelný amorfni podíl. "Přeměnitelný" znamená, že se jedná o amorfni podíl, který poté, co je vystaven atmosférické vlhkosti, se přeměňuje z amorfni na krystalickou formu. Tento přeměnitelný amorfni podíl může být přítomen jako část léčiva, část pevného pojiva, případně zároveň jako část léčiva a část pojiva. Pokud je celkový amorfni přeměnitelný podíl dostatečně velký, a je v podstatě homogenně obsažen v celém systému, je jeho distribuce na zmíněné jednotlivé typy nedůležitá.

Skutečnost, že pevné pojivo může nebo nemusí obsahovat přeměnitelný amorfni podíl není důležitá sama o sobě. Pevné pojivo vždy dodává vznikajícím aglomerátům určité výhodné vlastnosti ve smyslu jejich schopnosti snadné pohyblivosti, sypné hmotnosti, pevnosti a schopnosti odolávat zadržování v dávkovacím zařízení.

Ve výhodnějším provedení poskytuje tento vynález způsob výroby aglomerátů farmakologicky aktivní látky včetně výroby alespoň jedné farmakologicky aktivní látky s průměrnou velikostí částic nižší než asi 10 μm a alespoň jednoho pevného pojiva. S výhodou existuje hlavní část pevného pojiva ve formě částic o velikosti nižší než asi 10 μm . Obecně má pojivo předem určené množství přeměnitelného amorfniho podílu, které je dostačující k tomu, aby při krystalizaci probíhala příprava aglomerátů s farmakologicky aktivní látkou, vyvolávaná atmosférickou vlhkostí. Další stupeň spočívá v přípravě v podstatě homogenní směsi částic za udržování předem určeného množství přeměnitelného amorfniho podílu. Směs je potom aglomerována za stálého udržování předem určeného množství amorfniho podílu. Konečně se přeměnitelný amorfni podíl pevného pojiva a/nebo léčiva uvnitř aglomerátů přemění na krystalickou formu atmosférickou vlhkostí. Vzniklé aglomeráty jsou lehce pohyblivé a obsahují můstky nebo vazby mezi jednotlivými částicemi, jako například mezi částicemi farmakologicky aktivní látky a částicemi pevného pojiva, (nebo mezi částicemi pevného pojiva navzájem), které jsou dostatečně pevné, aby odolávaly manipulaci, ale naopak dostatečně málo odolné rozpadu, aby tímto jejím rozpadem mohla vznikat frakce přijatelně jemných volných částic farmakologicky aktivní látky.

Výsledkem tohoto výhodného aspektu tohoto vynálezu je vytvoření jednotkové dávky farmakologicky aktivní látky vhodné jako součást orální a/nebo nazální inhalační terapie. Tato jednotková dávka obsahuje aglomeráty částic farmakologicky aktivní látky a částic krystalického pevného pojiva. S výhodou je průměrná velikost částic 10 μm nebo nižší.

Poměr léčiva k pojivu v aglomerátů se může pohybovat v širokých mezích v závislosti na množství léčiva které má být podáváno, na požadovaném obsahu jemných částic a na distribuci přeměnitelných amorfniho podílů přítomných v léčivu a/nebo pojivu. Poměr léčiva k pojivu se může pohybovat v rozmezí od 1000 : 1 do 1 : 1000 (léčivo:pojivo). S výhodou jsou léčivo a pojivo přítomny v poměru mezi 100 : 1 až 1 : 500 výhodněji mezi 100 : 1 až 1 : 300.

Velikost aglomerátů se pohybuje v rozmezí 100 až 1500 μm a průměrná velikost aglomerátů se pohybuje v rozmezí 300 až 1000 μm . Sypná hmotnost vzniklých aglomerátů se pohybuje v rozmezí 0,2 až 0,4 g/cm^3 . S výhodou se pohybuje poměr léčiva k pevnému pojiva v rozmezí 20 : 1 až 1 : 20 a nejvýhodněji se tento poměr pohybuje v rozmezí 1 : 3 až 1 : 10. Aglomeráty mají rovněž průměrnou velikost, která se s výhodou pohybuje v rozmezí 300 až 800 μm , a výhodněji v rozmezí 400 až 700 μm .

Dále se vynález týká aglomerátového meziprojektu, vhodného pro výrobu lehce pohyblivé krystalické aglomerátové lékové formy farmakologicky aktivní látky. Tento aglomerátový meziprojekt obsahuje částice farmakologicky aktivní látky a částice pevného pojiva, s výhodou bezvodé laktózy. Částice pojiva a/nebo léčiva obsahují předem určené množství přeměnitelného amorfního podílu, který dostačuje pro tvorbu krystalických aglomerátů iniciovanou předem zvoleným stimulem. Částice farmakologicky aktivní látky a částice pojiva mají průměrnou velikost 10 μm a nižší, a jejich poměr se pohybuje v rozmezí 100 : 1 až 1 : 500, výhodněji v rozmezí 100 : 1 až 1 : 300. Velikost vzniklých aglomerátů se pohybuje v rozmezí 100 až 1500 μm a hodnota jejich průměrné velikosti se pohybuje v rozmezí 300 až 1000 μm . Jejich sypná hmotnost se obvykle pohybuje v rozmezí 0,2 až 0,4 g/cm^3 .

Tyto aglomerátové meziprojekty jsou málo pevné, aby mohly odolávat běžné manipulaci a proto nejsou vhodné pro lékové formy. Mají relativně značnou náklonnost k ulpívání v aplikačním nástavci inhalátoru. Tyto aglomeráty nejsou rovněž stabilní. Během delší doby se nekontrolováním způsobem přeměňují na krystalickou formu. Důsledkem toho je vyšší výskyt odchylek vzájemné přilnavosti částic a snížení přesnosti dávkování. Tyto amorfní aglomeráty jsou však velmi vhodné pro tvorbu krystalických lékových forem, ve kterých je v podstatě všechn přeměnitelný amorfní podíl přeměněn na krystalickou formu působením atmosférické vlhkosti.

Zvláště výhodným aspektem tohoto vynálezu je způsob dosažení vysoké přesnosti dávkování při velmi malých dávkách orálně inhalovaných farmakologicky aktivních látek nebo léčiv (400 μg léčiva nebo méně). Tento způsob spočívá ve shora popsaném odměřování dávky aglomerované farmakologicky aktivní látky a v převedení této dávky aglomerované farmakologicky aktivní látky do těla nemocného, kterého je třeba léčit touto aktivní látkou.

Vynález se také týká přípravy přesných dávek farmakologicky aktivní látky vhodné pro aplikace léku perorální inhalační technikou. Velikost těchto dávek se může měnit v širokém rozmezí až do 50 000 μg farmakologicky aktivní látky na jednu inhalaci. Schopnost umožnit takové široké rozmezí velikosti dávek je přímým důsledkem výhod, které vyplývají z použití tohoto vynálezu pro výrobu aglomerátů. Využití tohoto vynálezu je však nejvýhodnějším pro velmi malé dávky do 400 μg farmakologicky aktivní látky ve směsi s laktózovým pojivem. Toto se zvláště týká dávek obsahujících 100 μg nebo méně farmakologicky aktivní látky. Zvláště tyto nízké dávky kladou mimořádné nároky na použití vhodné lékové formy.

Jak již bylo zmíněno, může být orální inhalace farmakologicky aktivní látky zvláště náročná nejenom na dávkovací zařízení, ale také na vhodnou lékovou formu, která musí současně splňovat řadu kritérií, z nichž mnohá byla považována za vzájemně se vylučující. Tak například, je velmi důležité, aby tvar aglomerátů byl vysoce reprodukovatelný s velmi malými odchylkami ve velikosti aglomerátů, obsahu léčiva a pevnosti vzájemné přilnavosti částic. Aglomeráty musí rovněž být dostatečně pevné, aby bylo možno je zpracovávat, přesít, sferonizovat a různě s nimi manipulovat, aniž by se rozpadly. Současně však musí být pevnost aglomerátů omezena do té míry, aby se během inhalace rozpadly za vzniku co možná největšího množství malých/volných částic léčiva terapeuticky účinným způsobem. V jiném případě musí být aglomeráty dostatečně lehce pohyblivé, aby bylo umožněno jejich naplnění do inhalátoru, jejich odměření a převedení do těla pacienta tak, aby zbytek léčiva byl co nejnižší. Příprava aglomerátů z lehce pohyblivých materiálů však může být obtížná.

Jedním z nejzajímavějších aspektů tohoto vynálezu je zjištění, že pokusy uvést v soulad tato často protichůdná kritéria nejsou nejen úspěšné, ale nejsou ani nutné. Namísto toho jsou v tomto vynálezu využívány určité vlastnosti pouze tehdy, jsou-li tyto vlastnosti výhodné. Jakmile však se tyto vlastnosti stanou nevýhodnými, změní se aglomerát zásadním způsobem tak, aby tyto vlastnosti byly zcela vyloučeny. Místo toho se vyvine nový krystalický aglomerát. Tento nový aglomerát nemá žádnou z těch předchozích vlastností, které byly sice vhodné pro jeho přípravu, ale byly nežádoucí pro manipulaci, dávkování a podávání.

Tyto nové aglomeráty jsou po provedení přeměny přeměnitelného amorfního podílu pevného pojiva a/nebo léčiva lehce pohyblivé a velmi stejnorodé co se týká velikosti a distribuce velikostí. Dále jsou tyto aglomeráty dostatečně mechanicky odolné aby bylo možno s nimi manipulovat a odměřovat je, a jsou dokonce odolné pádu nacházejí-li se uvnitř inhalátoru, čímž se liší od vlastností aglomerátů podle dosavadního stavu techniky. Zároveň však při použití aglomerátů podle tohoto vynálezu v kombinaci s inhalátorem, který je schopen vyvinout dostatečnou sílu, může být narušena strukturní celistvost těchto mechanicky odolných aglomerátů do té míry, že vzniká frakce dostatečně jemných částec.

Proto je v souladu s jiným aspektem tohoto vynálezu poskytován krystalický aglomerát léčiva s průměrnou velikostí částec 10 μm nebo méně a částec pevného pojiva. Tyto částčky jsou navzájem spojeny v důsledku konverze části přeměnitelné amorfni oblasti buď léčiva nebo pojiva, nebo obou těchto látek. Není třeba žádné další pojivo. Tyto aglomeráty jsou poskytovány v kombinaci s nazálním nebo perorálním inhalátorem, který je uspořádán tak, aby poskytoval alespoň desetiprocentní frakci jemných částec. Vzniklé aglomeráty, mají odolnost proti rozdrčení v rozmezí 50 mg až 5000 mg. Výhodněji mají krystalické aglomeráty podle tohoto vynálezu odolnost proti rozdrčení v rozmezí 200 mg až 1500 mg. Inhalátor používaný pro dávkování těchto aglomerátů musí tedy mít dostačující sílu k tomu, aby překonal příslušnou vnitřní pevnost aglomerátů a tím aby vznikla alespoň desetiprocentní frakce jemných částec nebo frakce jemných částec, která přesahuje deset procent. To znamená, že alespoň 10 % léčiva se změní na frakci jemných částec o velikosti 6,8 μm nebo nižší. Nemělo by být překvapující skutečností, že v případě že inhalátor je konstruován tak, že poskytuje alespoň desetiprocentní frakce jemných částec léčiva, je-li pevnost aglomerátů 5000 mg, bude tentýž inhalátor poskytovat podstatně větší frakci jemných částec, bude-li používán v kombinaci s aglomeráty podle tohoto vynálezu s pevností například 500 mg.

Bylo rovněž zjištěno, že při použití pevného pojiva o podobném rozsahu velikostí částec ve srovnání s velikostí částec léčiva je možno získat v podstatě rovnoměrné rozdělení léčiva do každé z dávek, a to i v případě, že dávky léčiva jsou 400 μg nebo nižší.

Celkově bylo zjištěno, že poté co přeměna amorfni podílu pojiva nebo léčiva na krystalickou formu, probíhající v aglomerátech je ukončena, je možno dosáhnout žádaných vlastností. Přemění-li se amorfni podíl aglomerátů na krystalický, aglomeráty se stanou stabilními. Jsou v souvislosti s tím méně citlivé k takovým vlivům jako je vlhkost a teplota. Krystalický materiál je také lehce pohyblivý a vykazuje sníženou tendenci k zadržování v aplikátoru ve srovnání s týmiž aglomeráty před přeměnou. Je možno jej snadněji plnit do prázdného dávkovacího otvoru a je tedy vhodný pro přesné dávkování. Ve spojení se schopností dosahovat vysokou homogenitu umožňují tyto vlastnosti přesné dávkování velmi malých dávek.

Bylo tedy zjištěno, že na základě tohoto vynálezu je možné získat materiály, které jsou ideálně vhodné pro aglomeraci, projeví-li se potřeba provádět aglomeraci a že je také možné vyrobit aglomeráty, které jsou ideálně vhodné pro aplikaci farmakologicky aktivních látek zařízením pro perorální inhalaci.

Jiným důležitým aspektem tohoto vynálezu je změna běžného názoru na amorfni podíl částec. Dlouhou dobu je známo, že při provádění postupů jako je mikronizace, sprejové sušení, vymrazování a mletí v kulovém mlýně nabývá určitá část materiálu amorfni charakter. Není možno

zabránit tomu, aby materiál nebyl určitého stupně amorfního charakteru, je-li velikost jeho částeczek snižována za užití uvedených postupů. Vzhledem k odchylkám ve vlastnostech, ke kterým může docházet v důsledku přítomnosti takových amorfních materiálů, byla v průmyslu hledána dlouhou dobu cesta k minimalizaci nebo vyloučení vytváření amorfního podílu při tvorbě mikročástec.

Toto je ve skutečnosti nejpodstatnější částí dokumentu WO 95/05 805. V této PCT patentové přihlášce je hledán způsob získání pokud možno co nejvíce homogenní směsi částeczek s co nejjednoduššími vlastnostmi, aby byla umožněna příprava aglomerátů s přesněji řízenou velikostí. Teoreticky se dosažením homogenity ve velikosti částeczek, složení směsi částeczek a jejich krystalinity získá možnost snadněji řídit velikost a složení vznikajících aglomerátů. Proto jsou před aglomerací částčky zvlhčovány, aby se dosáhlo přeměny celého jejich přeměnitelného amorfního podílu na podíl krystalický.

Podle tohoto vynálezu však bylo zjištěno, že amorfni charakter léčiva a/nebo pojiva může být využit jako výhoda. Použitím amorfniho podílu směsi jako pojiva je možno vyloučit potřebu přídavku dalšího pojiva. Toto však může být provedeno pouze tehdy, probíhá-li aglomerace před tím, než dojde k působení většího množství atmosférické vlhkosti. Poté co byl práškovitý materiál vystaven vlivu vlhkosti, zabráňuje přeměna přeměnitelného amorfniho podílu aglomeraci v pevné fázi a tvorbě přímých mezikrystalických vazeb.

Navíc bylo zjištěno, že pouhá přítomnost takového amorfniho podílu v částčkách není dostatečující. Toto je skutečnost, která je dlouhou dobu známa u mikronizovaných léčiv. Mnohá léčiva nemohou být vzhledem ke své přirozené stabilitě snadno přeměněna na krystalické aglomeráty, kterých se týká tento dokument. Bylo však zjištěno, že pokud je pevnému pojivu dodán do určité míry amorfni charakter, může být výhod, které jsou předmětem tohoto vynálezu, dosaženo použitím pojiva, které je schopno se snadno přeměnit zpět na krystalickou formu. Bylo zjištěno, že použití pevného metastabilního materiálu jako pojiva je výhodné jak v případě, že toto pojivo je v jeho amorfni formě, tak po jeho zpětné přeměně na krystalickou formu, pokud jsou tyto různé formy vhodným způsobem používány ve vhodnou dobu.

Podrobný popis vynálezu

Aglomeráty podle tohoto vynálezu jsou tvořeny velkým množstvím malých částeczek. Tyto aglomeráty sestávají z alespoň jednoho prvního materiálu a alespoň jednoho pevného pojiva. Prvým materiálem podle tohoto vynálezu může být jakýkoliv materiál, vzhledem k tomu, že postupy podle tohoto vynálezu mohou být používány v širším smyslu k přípravě lehce pohyblivých aglomerátů pro jakoukoliv aplikaci včetně aplikací v lékařství, kosmetice, potravinářství, výrobě vonných látek a podobně. Tento první materiál je však s výhodou farmakologicky aktivní látka nebo léčivo, které mají být uváděny do těla nemocného, který potřebuje určitý druh léčby. Farmakologicky aktivní látka může být aplikována profylakticky v rámci prevence léčby, nebo při onemocnění v rámci léčení nebo kúry.

Nejvýhodněji je podle tohoto vynálezu farmakologicky aktivní látkou nebo léčivem materiál schopný aplikace ve formě suchého prášku do dýchacího ústrojí včetně plic. Léčivo podle tohoto vynálezu může být například aplikováno tak, že je absorbováno do krevního oběhu plícemi. Výhodněji je však farmakologicky aktivní látkou práškovité léčivo, které je účinné při léčbě některých onemocnění plic nebo dýchacího ústrojí přímo a/nebo topicky. Zvláště preferovanými farmakologicky aktivními látkami podle tohoto vynálezu jsou mimo jiné kortikosteroidy jako mometasonfuroát, beklomethasondipropionát, budesonid, flufcikason, dexamethason; flunisolid, triamcinolon, (22R)-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17 α -propylmethylenedioxy-4-pregnen-3,20-dion, tipredan a podobně. Mohou být rovněž použity β -agonisty (včetně β_1 , a β_2 -agonistů), mimo jiné salbutamol (albuterol), terbutalin, salmeterol a bitolterol. Při léčbě reverzibilních obstrukčních plicních chorob různého původu, zvláště astmatických chorobných stavů, je účinný formoterol (rovněž známý jako eformoterol), například ve formě fumarátu nebo

tartarátu. Toto léčivo je vysoce selektivní dlouhodobě působící β_2 -adrenergický agonista s bronchospasmolytickými účinky. Jiný dlouhodobě působící β -agonista, který může být aplikován postupy podle tohoto vynálezu, je znám pod označením TA-2005, chemický název této látky je 8-hydroxyl-5-[1-hydroxyl-2-[[2-(4-(methoxyfenyl)-1-methylethyl)amino]ethyl]-monohydrochlorid-[R-(R*,R*)]-2(1H)-chinolin. CAS registrační číslo této látky je 137 888-11-0 a její příprava je popsána v US 4 579 854, jehož text je zde uveden jako odkaz. Mohou být rovněž použita anticholinergika jako ipratropiumbromid a oxitropiumbromid, dále sodná sůl kromoglykátu, sodná sůl nedokromilu a leukotriénové antagonisty jako zafirlukast a pranlukast. Také mohou být použity bambuterol (například ve formě hydrochloridu), fenoterol (například ve formě hydrobromidu), klenbuterol (například ve formě hydrochloridu), prokaterol (například ve formě hydrochloridu) a broxaterol jako vysoce selektivní β_2 -adrenergické agonisty. Některé z těchto látek mohou být aplikovány ve formě farmakologicky nezávadných esterů, solí, solvátů jako jsou hydráty, nebo ve formě solvátů takových esterů nebo solí, pokud existují. Tím jsou míněny jak racemické směsi, tak optické izomery. Léčivem podle tohoto vynálezu může být inhalovatelný protein nebo peptid jako inzulin, interferony, kalcitoniny, hormony příštítné žlázy, faktor stimulující růst kolonií granulocytů a podobně. Pod pojmem "léčivo" se v tomto dokumentu rozumí jednotlivá farmakologicky aktivní látka nebo kombinace dvou nebo více takových látek, příklad takové vhodné lékové formy je léková forma obsahující kombinaci kortikosteroidu a β -agonisty. Preferovanou farmakologicky aktivní látkou pro použití podle tohoto vynálezu je metetasonfuroát.

Aby byla farmakologicky aktivní látka topicky účinná v plicích nebo v horních a/nebo dolní cestách dýchacích, je důležité, aby byla aplikována ve formě částec o velikosti 10 μ m nebo nižší. Viz publikaci Task Group on Lung Dynamics, Deposition and Retention Model For Intenal Dosimetry Human Respiratory Tract, Health Phys., 12, 173, 1966. Schopnost lékové formy uvolňovat jednotlivé částec o této terapeuticky účinné velikosti je dána obsahem frakce jemných částec. Obsah této frakce jemných částec vyjadřuje míru, ve které jsou původně spojené částec léčiva uvolňovány při aplikaci jako volné částec s velikostí nižší než je určitá prahová velikost. Obsah této frakce jemných částec může být měřen pomocí vícefázového kapalinového prachoměru vyrobeného firmou Copley Instruments (Nottingham) podle návrhu výrobce. Podle tohoto vynálezu je přijatelným obsahem frakce jemných částec obsah alespoň 10 % hmotn., přičemž tato frakce je tvořena volnými částecami aerodynamického tvaru o velikosti 6,8 μ m, nebo nižší, měřeno při rychlosti proudění 60 litrů za minutu.

Množství léčiva, které je podáváno pacientovi, se mění v závislosti na řadě faktorů včetně věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, zdravotního stavu, druhu léčiva, průběhu léčby, počtu dávek za den a podobně. Pro metetasonfuroát se používá množství léčiva na jednu dávku tj. na jednu inhalaci, obecně pohybuje v rozsahu 10,0 až 10 000 μ g. Preferovány jsou dávky 25 μ g, 50 μ g, 75 μ g, 100 μ g, 125 μ g, 150 μ g, 175 μ g, 200 μ g, 250 μ g, 300 μ g, 400 μ g a/nebo 500 μ g.

Jak již bylo uvedeno, mohou aglomeráty obsahovat určitou část amorfního podílu léčiva jako přeměnitelný podíl nebo může být amorfní podíl přeměnitelný všechen.

Pevným pojivem podle tohoto vynálezu může být jakákoliv látka, která má částec o maximální velikosti přibližně stejné jako je velikost částec farmakologicky aktivní látky, nebo látka, velikost jejichž částec může být na tuto velikost snížena. Tak mohou například mít aglomeráty bezvodého metetasonfuroátu tvořeny alespoň z 80 % částecami o velikosti menšími než 5 μ m a alespoň z 95 % menšími než 10 μ m (měřeno na základě distribuce objemů). Pevné pojivo, jako bezvodá laktóza NF se použije s alespoň 60 % částec menších než 5 μ m, s alespoň 90 % částec menších než 10 μ m, a alespoň s 95 % částec menších než 20 μ m. Průměrná velikost částec je v obou případech přibližně stejná a je nižší než 10 μ m.

Je-li pojivo v krystalické formě, tj. je-li všechen, nebo skoro všechen přeměnitelný amorfní podíl pevného pojiva přeměněn na podíl krystalický, musí být pojivo stabilní a schopné vytvářet a udržovat aglomerát a tyto částec pojiva musí stejně jako částec terapeuticky aktivní látky

být schopny uvolňování ve formě frakce jemných částecí. Pojivo musí rovněž poskytovat krystalickému aglomerátu požadovaný rozsah vlastností včetně sypné hmotnosti, pevnosti, lehce pohyblivého charakteru, a stability při skladování.

- 5 Pokud je přítomen přeměnitelný podíl amorfního pevného pojiva, tvoří tento přeměnitelný podíl všechen přeměnitelný podíl v aglomerátu nebo jeho část, a je schopen se přeměnit ze své amorfní formy na krystalickou formu poté, co byl vystaven předem zvolenému nebo předem určenému stimulu, jako je atmosférická vlhkost. Mohou však být použity i jiné materiály, které splňují všechny předchozí podmínky a jsou schopny se přeměňovat v důsledku působení jiných předem
10 zvolených stimulů, jako je například teplota, záření, přítomnost par rozpouštědla a podobně. Preferovanými pevnými pojivy jsou mimo jiné polyhydroxyaldehydy, polyhydroxyketony, a aminokyseliny. Preferovanými polyhydroxyaldehydy a polyhydroxyketony jsou hydratované a bezvodé sacharidy včetně laktózy, glukózy, fruktózy, galaktózy, trehalózy, sacharózy, maltózy, rafinózy, mannitolu, melezitózy, škrobu, xylitolu, myoinositolu, derivátů těchto látek a jiných
15 podobných látek.

Zvláště preferovanými aminokyselinami jsou glycin, alanin, betain a lysin.

- Je-li léčivo zcela krystalické, nebo obsahuje-li pouze nepřeměnitelný amorfni podíl, musí být
20 veškerý amorfni podíl aglomerátu obsažen v pevném pojivu a naopak. Pevné pojivo ani léčivo však nemusí mít amorfni podíl, protože amorfni podíl v nich může být reverzibilním způsobem vytvořen.

- Je možné, že buď léčivo nebo pojivo, nebo obě tyto látky, obsahují určitý amorfni podíl, který je
25 nepřeměnitelný resp. stabilní za příslušných podmínek použití a skladování jakož i v případě, že je aplikován předem zvolený stimul. Tento stabilní amorfni podíl není částí dříve zmiňovaného přeměnitelného amorfni podílu. Obecně hraje tento stabilní amorfni podíl určitou roli při vzájemném spojování jednotlivých částecí. Nepřispívá však k vytváření vazeb mezi částecími, ke které dochází podle tohoto vynálezu přeměnou mezi amorfni a krystalickou fází.

- 30 Proto je při určitém složení lékové formy, například lékové formy obsahující mometasonfuroát, všechen přeměnitelný amorfni podíl obsažen v pevném pojivu. Musí být přidáno dostačující množství pevného pojiva aby byl zaručen dostatečně vysoký přeměnitelný amorfni podíl v aglomerátovém systému. U jiných léčiv, jako například u albuterolsulfátu, který sám o sobě
35 může obsahovat přeměnitelný amorfni podíl, je možné použití pojiva bez amorfni podílu nebo směsi pevného pojiva, obsahujícího určitou minimální výši amorfni podílu, s albuterolem. Příliš vysoký přeměnitelný amorfni podíl může mít za následek vznik aglomerátů, které jsou příliš pevné pro to, aby poskytly žádoucí obsah frakce jemných částecí. Obecně platí, že množství amorfni podílu v systému se má pohybovat v rozsah 1 až 50 % hmotn., výhodněji
40 3 až 30 % hmotn. Nejvýhodněji se množství přeměnitelného amorfni podílu v systému pohybuje v rozmezí 5 až 25 % hmotn. Samozřejmě je stejně přijatelné udávat obsah amorfni podílu buď v pojivu, nebo v léčivu individuálně, a vyjadřovat jej jako obsah amorfni podílu v celém systému. Tak tedy v případě, že amorfni podíl v pojivu je zcela přeměnitelný a pojivo obsahuje celkový přeměnitelný amorfni podíl, obsahuje pojivo 20 % amorfni podílu a hmotnostní poměr
45 pojiva k léčivu je 1 : 1, je výše celkového přeměnitelného amorfni podílu v systému 10 % hmotn.

- Amorfni charakter může být do jisté míry udělen určitému materiálu během snižování velikosti jeho částecí. Tak například, je-li bezvodá laktóza mikronizována v mikronizéru jako je
50 mikronizér MIKRON-MASTER® Jet Pulverizer, vyráběný firmou Jet Pulverizer Co., Palmyra, New Jersey, je možné získat nejen částecí požadované velikosti, ale rovněž určitý amorfni podíl. Může být použita i jiný obvyklý postup, používaný pro přípravu mikročástecí, jako je mletí, sprejové sušení nebo mletí v kulovém mlyně. Viz publikaci, jejímiž autoři jsou Briggner, Buckton, Bystrem a Darcy a jejíž název je "The use of isothermal microcalorimetry in the study
55 changes in crystallinity induced during the processing powders", a která byla zveřejněna

v časopise International Journal of Pharmaceutics, 105 (1994), str. 125 až 135. Za situace, kdy se jiní pokoušeli minimalizovat vzniklý amorfni podíl a považovali tento amorfni podíl za nežádoucí, ale obecně nevyhnutelný vedlejší vliv nastávající při snižování velikosti částec, bylo snahou autorů tohoto vynálezu pracovat s jistým množstvím amorfniho podílu.

5

Cílem tohoto vynálezu je rovněž řídit a udržovat amorfni charakter pevného pojiva a/nebo v léčiva až do určité fáze aglomeračního procesu. To je prováděno tím způsobem, že jsou činěny některé kroky, které způsobují že pojivo a/nebo léčivo nabývá předem určený stupeň amorfniho charakteru a že tento amorfni charakter je udržován. Tak například, je-li bezvodá laktóza převáděna na jemný prášek za použití zařízení Jet Pulverizer, jak již bylo popsáno, je tento proces prováděn za značně vysokých tlaků, například za tlaků v rozmezí 0,345 až 0,827 MPa. S výhodou jsou používány tlaky v rozmezí 0,551 až 0,689 MPa. Použití tak vysokých tlaků má za následek mimořádně rychlou tvorbu částec a obecně zvyšuje amorfni podíl. Navíc je při aplikaci pro desintegraci pevného pojiva s výhodou používán suchý dusík, protože bylo zjištěno, že pokud je amorfni podíl vystaven během tvorby částec působení vlhkosti, může se předčasně přeměnit zpět na krystalickou formu.

15

Samozřejmě je rovněž možno vytvořit amorfni povrch na částecích pevného pojiva a/nebo léčiva, které již mají správnou velikost nebo použít práškovitý materiál, který má již sám o sobě amorfni charakter a může být přeměněn na krystalickou formu.

20

Jakmile je přítomen dostačující přeměnitelný amorfni podíl, je třeba, aby byl jeho amorfni charakter zachován do té doby, kdy je žádoucí, aby se částec zcela přeměnily na krystalickou formu. V případě pevných pojiv nebo léčiv, která jsou citlivá k působení vlhkosti, jako je například laktóza, se toho může dosáhnout zpracováním a skladováním v prostředí s nízkou vlhkostí.

25

S výhodou jsou mikronizované materiály následovně skladovány a/nebo zpracovávány při relativní vlhkosti (relative humidity, RH) nižší než 30 %, výhodněji při relativní vlhkosti nižší než 20 % při 21 °C. To znamená, že mikronizované materiály jsou zpracovávány a skladovány při takovém obsahu vodní páry v atmosféře, který je stejný jako je obsah vodní páry v atmosféře při 30 % RH za teploty 21 °C, nebo nižší. Přesná množství vodní páry, přítomné v atmosféře při různých teplotách, může být odvozeno z tabulky 5.27, "Mass Water Vapor in Saturated Air," na str. 5150 příručky John A. Dean, Lange's Handbook of Chemistry, 14. vydání, McGraw-Hill Inc. New York (1992). Zvláště výhodné je skladovat materiály obsahující přeměnitelný amorfni podíl v prostředí s obsahem vzdušné vlhkosti nižším než 10 % při 21 °C a nejvýhodněji při obsahu vlhkosti pokud možno co nejnižším. Zpracování může být prováděno při jakékoliv teplotě. Zpracování se obvykle provádí při teplotách v rozmezí 0 až 38 °C.

35

Při postupech podle tohoto vynálezu může být obecně použit jakýkoli způsob aglomerace pevného pojiva a farmakologicky aktivní látky, který může být proveden bez předčasné přeměny amorfniho podílu pevného pojiva na krystalickou formu a nevyžaduje použití dodatečného pojiva. Z tohoto důvodu nejsou použitelné způsoby aglomerace, popsané ve shora uvedeném patentu US 4 161 516, podle kterých se voda a/nebo vodní pára přidávají před aglomerací. To by způsobilo předčasnou přeměnu části amorfniho podílu nebo celého amorfniho podílu na krystalickou formu, která by ztěžovala tvorbu aglomerátů a způsobovala odchylky ve vlastnostech materiálu. V důsledku těchto odchylek by se mohly vytvářet aglomeráty, které jsou příliš tvrdé a pevné. U takových aglomerátů by i při aplikaci pomocí inhalátoru, který způsobuje vysoké namáhání částic aplikovaného materiálu, mohlo docházet k nedostatečné tvorbě frakce částec o přijatelně nízké velikosti.

40

45

50

Důležitá je skutečnost, že při tomto způsobu výroby dochází ke tvorbě aglomerátů o velikosti v rozmezí 100 až 1500 μm . Průměrná velikost těchto aglomerátů se obecně pohybuje v rozmezí 300 až 1000 μm . Výhodněji v rozmezí 400 až 700 μm . Nejvýhodněji mají aglomeráty průměrnou velikost v rozmezí 500 až 600 μm . Sypná hmotnost vzniklých aglomerátů se pohybuje v rozmezí

0,2 až 0,4 g/cm³ a výhodněji v rozmezí mezi 0,29 až 0,38 g/cm³. Nejvýhodněji se sypaná hmotnost aglomerátů pohybuje v rozmezí 0,31 až 0,36 g/cm³.

Pro dávkování farmakologicky aktivní látky je rovněž důležité, aby byl použit takový způsob aglomerace, který poskytuje relativně úzkou distribuci velikosti částic. V této souvislosti existuje jistý vztah mezi velikostí částic a velikostí aglomerátů. S výhodou není více než 10 % aglomerátů o 50 % menší nebo o 50 % větší než je průměrná nebo cílová velikost aglomerátů. Pro požadovanou velikost aglomerátů 300 μm není v takovém případě více než 10 % aglomerátů menší než 150 μm nebo větší než 450 μm.

Výhodný způsob přípravy aglomerátů podle tohoto vynálezu, který vyhovuje všem předchozím podmínkám spočívá v míšení předem určených množství jedné aktivní látky nebo více farmakologicky aktivních látek s mikronizovaným amorfním podílem obsahujícím suché pevné pojivo v poměru v rozmezí od 100 : 1 do 1 : 500 (léčivo:pojivo), s výhodou v rozmezí od 100 : 1 do 1 : 300 a výhodněji v poměru v rozmezí od 20 : 1 do 1 : 20. Nejvýhodněji se poměr léčiva k pevnému pojivu pohybuje v rozmezí od 1 : 3 do 1 : 10.

Získané částice jsou potom s výhodou míšeny v některém typu mechanických mísících zařízeních. Mísení se provádí tak, že se získá v podstatě homogenní směs. Samozřejmě nemusí být vždy dosaženo absolutní homogenity. Přijatelné tolerance jsou při mísení ±10 % a při aglomeraci ±5 %. Mísení takových přísad ve formě jemných částic může být samo o sobě náročné, mísení může být prováděno například v mísiči Patterson-Kelly o tvaru V s tyčovým intenzifikátorem. S výhodou se mísení provádí v čisté místnosti, a jak už bylo zmíněno, je třeba, aby vlhkost a teplota v této místnosti byly řízeny. Při 21 °C a 20 % relativní vlhkosti je například přeměna amorfního podílu dostatečně pomalá, aby bylo možno provádět mísení. V závislosti na velikosti šarže může být mísení prováděno po dobu mezi 3 až 15 minutami. Pokud se směs mikronizovaného léčiva a pevného pojiva nezpracovává, je rovněž třeba, aby byla skladována za nízké vzdušné vlhkosti a za nízké teploty.

Pokud množství léčiva je relativně k pevnému pojivu zvláště malé, nemusí být výsledkem použití běžných mísících technik přijatelně homogenní směs. V takovém případě mohou být použity tyto postupy: (1) smísení léčiva nebo léčiva a pevného pojiva před mikronizací; (2) je-li používána směs farmakologicky aktivních látek, a zvláště je-li jedna z těchto látek přítomna v podstatně větším množství než druhá, použije se smísení těchto dvou látek, mikronizace směsi a následně smísení s mikronizovaným pevným pojivem obsahujícím přeměnitelný amorfní podíl; a/nebo (3) příprava mikrosfér sprejovým sušením, při které se provádí buď (a) rozpuštění, nebo suspendování léčiva ve vodném roztoku zředěvadla nebo nosiče jako je laktóza, sprejové sušení a následující mísení vzniklých mikrosfér s mikronizovaným pevným pojivem obsahujícím přeměnitelný amorfní podíl; nebo (b) sprejové sušení nevodného roztoku nebo suspenze léčiva, obsahujících částice suspendovaného, mikronizovaného zředěvadla nebo nosiče jako je laktóza, po kterém následuje smísení s částicemi pevného pojiva obsahujícími přeměnitelný amorfní podíl. V praxi a zvláště při větších množstvích léčiva může být vhodnější použít první postup.

Z mísiče jsou smíšené částice přemísťovány na běžnou kombinaci síto/pánev, na které nastává tvorba aglomerátů. Částice mohou být nyní považovány za aglomerované, protože již většinou nejsou samostatnými částicemi. Zároveň však nejsou "aglomeráty" ve smyslu tohoto vynálezu, protože nejsou malými navzájem oddělenými shluky částic obecně kulovitého tvaru a/nebo zvýšené hustoty.

Síto a pánev potom vykonávají kruhové excentrické pohyby ve vodorovné rovině. Tento pohyb může být prováděn manuálně nebo za užití zařízení pohybujícího sítem. Přerušovaným přitlačováním pánve ve směru kolmém na pánev je materiál protlačován nebo dávkován přes síto na pánev nacházející se pod sítem, jejíž excentrické pohyby podporují tvorbu dříve popsanych aglomerátů. Zároveň jsou aglomeráty sferonizovány. Tento aglomerační proces, jakož i jakákoliv

jiná aglomerační procedura podle tohoto vynálezu, musí být prováděny za nízké vzdušné vlhkosti, aby se předešlo nežádoucí předčasné přeměně amorfního podílu pevného pojiva na krystalickou formu.

5 Po vytvoření aglomerátů o vhodné velikosti například jejich proséváním přes jiné síto se může na tyto aglomeráty působit předem zvoleným stimulem, jako je vyšší vlhkost, což vyvolá v podstatě úplnou přeměnu přeměnitelného amorfního podílu obsaženého v těchto aglomerátech na krystalickou formu.

10 Je samozřejmé, že čím vyšší je obsah vlhkosti, tím kratší je nutná doba expozice. Je však preferována postupná a řízená přeměna, protože je nutné, aby pevnost aglomerátů byla přesně řízena. Aglomeráty obsahující přeměnitelný amorfní podíl mohou být vystaveny vlivu vzdušné vlhkosti v rozmezí 30 až 60 % (při 25 °C) relativní vlhkosti po dobu, která je dostačující pro přeměnu veškerého amorfního podílu. Výhodněji se přeměny přeměnitelného amorfního podílu
15 dosáhne působením atmosféry s obsahem vody odpovídajícím relativní vlhkosti v rozmezí 40 až 60 % (při 25 °C). Tento postup zvláště vhodný v případě, že je použito bezvodé pevné pojivo jako bezvodá laktóza. Doba expozice se může zásadním způsobem měnit se změnou velikosti a hustoty aglomerátů a velikosti povrchu, na který vzdušná vlhkost působí. Tak například vyvolá umístění tenké vrstvy aglomerátů na dno ploché otevřené nádoby podstatně rychlejší celkovou
20 přeměnu než umístění téhož množství aglomerátů do úzké nádoby. V určitých případech je třeba, aby doba expozice byla řádově desítky minut. V jiných případech může být potřebné, aby doba expozice byla jeden nebo dva dny.

Protože je expozice prováděna vlhkým vzduchem o relativní vlhkosti 65 % nebo nižší (při
25 25 °C), je poměrně malé riziko příliš dlouhé expozice. Pokud je expozice prováděna po takovou dobu, aby se všechny přeměnitelný amorfní podíl aglomerátů přeměnil na krystalickou formu, nemá případná dodatečná expozice obecně žádný následek. Při použití vlhkého vzduchu s relativní vlhkostí vyšší než 65 % může však vodní pára působit jako pojivo. Přestože působení vody jako pojiva je dobře známo a může být využíváno, má naprosto negativní vliv na schopnost
30 vytváření frakce jemných částecek, zvláště pokud nastane v kombinaci se základním způsobem spojování částecek popsaným v tomto dokumentu, totiž se spojováním probíhajícím v krystalické fázi. Z tohoto důvodu je žádoucí, aby doba působení vlhkého vzduchu o vysoké relativní vlhkosti na aglomeráty, která by přesáhla dobu nutnou pro úplnou přeměnu byla omezena. Poté co proběhne konverze, nabývají aglomeráty pevnost spojení částecek, která je měřitelně vyšší než
35 pevnost spojení částecek před přeměnou.

Jak bylo již uvedeno, mají získané aglomeráty krystalickou povahu, jsou lehce pohyblivé, mechanicky odolné a nemají sklon k ulpívání v dávkovacím zařízení. Tyto aglomeráty mohou být skladovány, zpracovány, odměřovány a dákovány při zachování jejich strukturní celistvosti.
40 Aglomeráty mají rovněž požadovanou velikost a šířku distribuce velikostí. Nejdůležitější však je pravděpodobně skutečnost, že krystalické aglomeráty podle tohoto vynálezu mají dostačující pevnost, umožňující manipulaci s nimi a jejich značné mechanické namáhání. Současně však tyto aglomeráty zůstávají dostatečně měkké, aby byla umožněna jejich dostačující desintegrace během jejich dákování, a tím aby byla získána frakce dostatečně jemných částecek. Obecně se
45 pevnost těchto aglomerátů pohybuje v rozmezí 50 mg až 5000 mg a nejvýhodněji v rozmezí mezi 200 mg až 1500 mg. Odolnost proti rozdrčení byla měřena na přístroji Seiko TMA/SS 120C Thermomechanical Analyzer, vyráběném firmou Seiko Instruments, Inc. Tokyo, Japonsko, postupem předepsaným výrobcem tohoto přístroje. Je třeba poznamenat, že pevnost měřená tímto způsobem je ovlivněna kvalitou a množstvím zde dříve popsaných vazeb mezi jednotlivými
50 částčkami krystalické fáze. Naměřená odolnost proti rozdrčení je však rovněž ovlivněna velikostí aglomerátů. Obecně platí, že větší aglomeráty vyžadují k rozdrčení větší sílu než menší částčky.

V případě, že byly aglomeráty připravené postupem popsaným v příkladu 1 dákovány v dávkách o hmotnosti 100 µg na jednu inhalační dávku za použití práškového inhalátoru, který je
55

popsán v dokumentu WO 94/14 492, připisaném Schering Corporation, byla vyvinuta síla dostačující k tomu, aby aglomeráty byly dostatečnou měrou rozrušeny za vzniku požadovaného množství volných částeczek léčiva o velikosti 6,8 µg nebo menší. Síla, která musí být vyvinuta při dávkování aglomerátů samozřejmě závisí na pevnosti vnitřních vazeb aglomerátů. Čím vyšší je tato pevnost, tím je třeba použít větší síly, ke získání požadovaného množství frakce dostatečně jemných částeczek. Jsou-li aglomeráty podle tohoto vynálezu příliš pevné a stabilní pro určitý druh inhalátorů, je možno je přesto použít v jiných inhalátorech, které jsou dostupné na trhu s tím, že při dávkování aglomerátů za pomoci těchto inhalátorů se dosáhne tvorby přijatelného množství frakce dostatečně jemných částeczek. Takovými inhalátory jsou mimo jiné shora uvedený inhalátor, vyráběný firmou Schering a dále inhalátory vyráběné firmou Diskhaler (Allen & Hanburys), Accuhaler (Allen & Hanburys), Diskus (Glaxo), Spiros (Dura), Easyhaler (Orion), Cyclohaler (Farmachemie), Cyclovent (Farmachemie), Rotahaler (Glaxo), Spinhalator (Fisons), FlowCaps (Hovione), Turbospin (PH&T), Turbohaler (Astra), EZ Breath (Norton Healthcare/IVAX), 20 MIAT-HALER (Miat), Pulvinal (Chies7, Ultrahaler (Fisons/Rhone Poulenc Rorer), MAG-Haler (GGU), Prohaler (Valois), Taifun (Leiras), JAGO DPI (JAGO), M L Laboratories' DPI (M L Laboratories).

Použitý inhalátor musí být schopen vyvinout sílu dostačující k desintegraci jakýchkoliv používaných aglomerátů na frakci dostatečně jemných částeczek. Proto musí být aglomerát s odolností proti rozdrčení 1000 mg, měřenou shora uvedeným způsobem, používán v kombinaci s inhalátorem, který může působit silou dostačující k tomu, aby v každé dávce bylo obsaženo alespoň 10 % frakce jemných částeczek, vznikajících z tohoto aglomerátů.

Jak je uvedeno na obr. 1, byly aglomeráty o složení mometason:bezcukrává laktóza = 1 : 5,8 (hmotnostní poměr) vystaveny vlivu vlhkého vzduchu o relativní vlhkosti při 25 °C 50 % před přeměnou a po přeměně. Křivka znázorněná nepřerušovanou čarou (I) znázorňuje absorpci vody aglomeráty vystavenými vlivu vzdušné vlhkosti před tím, než se tyto aglomeráty přemění na krystalickou formu. Vlhkost se absorbuje velmi rychle, až rychlost absorpce dosáhne maxima. Zároveň probíhá přeměna na krystalickou formu. V důsledku této přeměny je voda vytlačována a celkový obsah vlhkosti klesá. Ze stejného důvodu, se při vystavení aglomerátů, který mají být přeměněny, působení vlivu vzdušné vlhkosti může dojít k tomu, že tyto aglomeráty absorbují malé množství vzdušné vlhkosti, a dále už k absorbování vzdušné vlhkosti nedochází. Viz přerušovanou čáru (II). Obr. 1 mimo jiné znázorňuje výslednou stabilitu aglomerátů, připravených podle tohoto vynálezu.

Zjištění vzrůstající pevnosti spojení částeczek v krystalických aglomerátech a použití tohoto jevu jsou významné z několika důvodů. V první řadě jsou vzniklé aglomeráty lehce pohyblivé, stabilní, a schopné přiměřené manipulace a balení. Dále se tyto aglomeráty vyznačují dostatečnou homogenitou a vhodnou sypnou hmotností, které umožňují jejich reprodukovatelné plnění do dávkovacího otvoru inhalátoru, zvláště jedná-li se o malé dávky. Tak mohou být tyto krystalické aglomeráty přesněji odměřovány a dávkovány. Toto jasně vyplývá z obr. 2. Pokud byl způsob podle tohoto vynálezu prováděn pouze s laktózou a voda byla přidána k laktóze před aglomerací, ukázalo se, že vzniklé aglomeráty laktózy jsou příliš měkké na to, aby s nimi bylo možno přiměřeným způsobem manipulovat. Při opakovaném dávkování by tedy vznikly významné problémy. Tytéž výsledky byly získány v případě, že před aglomerací byly vystaveny vlivu vlhkosti směsi léčiva a laktózy.

Ve skutečnosti byla při přípravě směsi postupem podle tohoto vynálezu popsáním v příkladu 1 použita bezcukrává laktóza, která již byla podrobena přeměně. Tato skutečnost nebyla v té době známa. Poté co v zápisu o provedení aglomerace nebyly zjištěny požadované výsledky, byly zkoumány příčiny této skutečnosti. Posléze byla zjištěna předchozí přeměna laktózy. Z toho vyplývá, že je důležité udržovat přeměnitelný amorfní podíl léčiva a pojiva v původním stavu až do té doby, kdy dojde ke zde popsané tvorbě aglomerátů.

Při jiném pokusu, který je rovněž na obr. 2, byly aglomeráty obsahující mometason naplněny do inhalátoru před stabilizací vlhkostí. Konečný produkt nebyl stabilní a jeho dávkování probíhalo neuspokojivým způsobem vzhledem k tomu, že docházelo k vysoké zádrži v nastavci inhalátoru a na jiných místech. Poté, co tytéž aglomeráty obsahující léčivo byly stabilizovány tím způsobem, že byly vystaveny vlivu vzdušné vlhkosti zde uvedeným způsobem, byly vzniklé aglomeráty tvrdé, snadno pohyblivé a bylo možno s nimi snadno manipulovat. Síla vzájemné přilnavosti částíček vzrostla, což mělo za následek získání vlastností vhodných pro manipulaci. Přitom však tyto aglomeráty zůstaly do té míry měkké, aby z nich mohla vzniknout frakce dostatečně jemných částíček.

Způsoby podle tohoto vynálezu se dosahuje vyšší stupeň přesnosti a reprodukovatelnosti dávkování. Jak je zřejmé z tabulky 1, byly aglomeráty připravené postupy podle tohoto vynálezu naplněny do 10 inhalátorů způsobem popsáním ve shora zmíněném dokumentu WO 94/14 492. Tyto inhalátory byly nastaveny tak, aby velikost jedné inhalační dávky byla 100 µg mometason-furoátu. Hmotnostní poměr mometasonfuroátu k bezvodé laktóze byl 1 : 5,8 (celkově 680 µg aglomerátů) a aglomeráty byly připravovány postupem popsáním v příkladu 1.

Tabulka 1

Reprodukovatelnost inhalační dávky (emitovaná dávka)

číslo inhalátoru	počáteční dávka (µg) 1. inhalace	střední dávka (µg) 60. inhalace	konečná dávka (µg) 120. inhalace
1	91	101	98
2	91	96	93
3	99	89	90
4	88	100	100
5	105	100	96
6	95	95	96
7	106	106	96
8	92	96	89
9	109	100	93
10	90	95	100
průměr	97	98	95
%CV**	7,9	4,7	4,0

* ideální dávka je 100 µg

** koeficient odchylky

- Emitovaná dávka byla stanovena pomocí přístroje Dosage Unit Sampling Apparatus for Dry Powder Inhalators, který byl podobný přístroji popsanému v časopise Farmaceutical Forum, svazek 20, č. 3, (1994) str. 7494. Emitovaná dávka byla zachycována pomocí separačního nástavce připojeného z jedné strany na filtr ze sintrovaného skla při rychlosti průtoku vzduchu 60 l/min, po celkovou dobu 4 sekund. Léčivo bylo potom rozpuštěno v rozpouštědle a obvyklým způsobem analyzováno vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Z tabulky 1 je jasné zřejmé, že od první do sto dvacáté inhalační dávky jsou tyto inhalační dávky velmi reprodukovatelné. Tato reprodukovatelnost dávek opouštějících inhalátor a vstupujících do těla inhalující osoby je podstatně vyšší, než by bylo možno očekávat. Pravděpodobně nejdůležitější je skutečnost, že průměr všech 120 dávek, dávkovaných deseti inhalátory je značně konsistentní. Údaje uvedené v tabulce 1 rovněž ukazují, že v průběhu dávkování dochází k velmi malým ztrátám materiálu. To znamená, že problémy při dávkování, které nastávají při plnění dávkovacího otvoru, jsou minimalizovány.
- Byla rovněž stanovována frakce jemných částeczek vznikající z této emitované dávky (jako hmotnostní část celkové dávky vyjádřená v procentech), viz tabulka 2. Frakce jemných částeczek ($\leq 6,8 \mu\text{m}$) byla stanovována při průtoku 60 l/min, za užití vícestupňového (pětistupňového) přístroje liquid impinger vyráběného firmou Copley Industries (Nottingham) LTD.

20

Tabulka 2

Frakce jemných částic (vyjádřená jako procento celkové emitované dávky)

číslo inhalátoru	počáteční dávka 1. inhalace	střední dávka 60. inhalace	konečná dávka 120. inhalace
1	28	24	25
2	19	21	22
3	27	25	22
průměr	24	23	23

- Naměřená frakce jemných částeczek byla u všech inhalátorů vyšší než 10 % a byla navíc výborně jednotná u všech dávek až do dávky 120.

- V jednotlivých stupních vícestupňového přístroje pro měření velikosti částic je možno měřit obsah frakcí o určité velikosti částic. Jak je zřejmé z tabulky 3, existuje značná shoda celkového obsahu frakcí jemných částic, které mají menší velikost než $13 \mu\text{m}$, menší velikost než $6,8 \mu\text{m}$, menší velikost než $3,1 \mu\text{m}$ a menší velikost než $1,7 \mu\text{m}$, mezi dávkou 1 a dávkou 120.

Tabulka 3

velikost částic (μm)	počáteční dávka *	střední dávka *	konečná dávka *
	1. inhalace	60. inhalace	120. inhalace
<13,0	28	26	26
<6,8	24	23	23
<3,1	15	16	16
<1,7	7	8	8

* průměry tří stanovení

- 5 Jak je konečně zřejmé z obr. 3 a 4, jsou aglomeráty podle tohoto vynálezu velmi trvanlivé. Na
 10 obr. 4 jsou znázorněny výsledky srovnávacích pokusů. V tomto případě je graficky znázorněna
 hmotnost skutečně emitované dávky, vyjádřená v procentech dávky, která měla být emitována
 pro deset inhalátorů z nichž každý emitoval 120 dávek. Těmito použitými inhalátory byly dříve
 uvedené práškové inhalátory Schering a emitovanými dávkami byl 100 μg dávky směsi mometa-
 15 sonfuroátu s bezvodou laktózou jako pojivem, vyrobené způsobem popsáním v příkladu 1. Na
 obr. 3 jsou znázorněna data pro stejně konstruované inhalátory, které byly podrobeny pádu na
 tvrdý povrch z výše 122 cm. Ze srovnání výsledků uvedených na obr. 3 a na obr. 4 vyplývá, že
 došlo jen k velmi malé změně.
- 20 Tento vynález pomáhá zajistit dosud nedosažený stupeň jednotnosti aglomerátů, který, jak bylo
 ukázáno, výrazným způsobem snižuje odchylky při dávkování. Pokud například dochází k půso-
 bení vlhkosti před nebo během aglomerace, je tím nastartován proces přeměny pevného pojiva na
 krystalickou formu. Stupeň tvorby krystalů může být u jednotlivých částíček značně odlišný.
 V důsledku toho může značnou měrou kolísat s velikostí aglomerátů pevnost vazeb mezi částíčk-
 25 kami. Navíc může být zahájen proces rozpouštění pojiva a tvorby vazeb, které jsou příliš pevné.
 Tím dochází ke vzniku odchylek ve velikosti dávek v průběhu inhalace a odchylek ve množství
 frakce uvolněných jemných částíček léčiva. Tento vynález překonává tento problém a umožňuje
 získávat účinným způsobem aglomeráty, které je možno snadno způsobem připravovat, sklado-
 vat, manipulovat s nimi a aplikovat je.

Příklady provedení vynálezu

30 Příklad 1

Aby bylo možno zajistit kvalitu a jednotnost výrobku, je třeba, aby při manipulaci a přípravě
 aglomerátů podle tohoto vynálezu byly zachovány dále uvedené podmínky, týkající se prostředí,
 ve kterém je příprava prováděna:

- 35
- mikronizace mometasonu a laktózy: $21 \pm 2^\circ\text{C}$ a $20 \pm 5\%$ relativní vlhkosti
 - skladování mikronizované laktózy: $21 \pm 2^\circ\text{C}$ a relativní vlhkost nižší než 15%
 - 40 • mísení prášku a aglomerace: $21 \pm 2^\circ\text{C}$ a $20 \pm 5\%$ relativní vlhkosti

- konverze práškových aglomerátů: 25 ± 2 °C a 50 ± 5 % relativní vlhkosti

5 Mísič Patterson–Kelley o tvaru V s tyčovým intenzifikátorem se umístí v čisté místnosti s řízenou teplotou 21 °C a s řízenou relativní vlhkostí 20 %. Do tohoto mísiče se naplní polovina mikronizované bezvodé laktózy. Dále se přidá mikronizovaný bezvodý mometasonfuroát. Potom se přidá zbytek mikronizované bezvodé laktózy.

10 Mísič se zapne na dobu 5 minut při rychlosti otáčení 24 ot./min. Potom se provádí mísení v tomto mísiči s tyčovým intenzifikátorem po dobu 3 minut, po dobu prvé minuty se míchání provádí při rychlosti 9 m/s. Postup mísení se potom opakuje.

15 Z pravé, levé a spodní části mísiče se odeberou vzorky na provádění zkoušek jednotnosti směsi za použití síta pro analýzu vzorků.

15 K provádění aglomerace této směsi se umístí v čisté místnosti s řízenou teplotou 21 °C a s řízenou relativní vlhkostí 20 % stroj se střásacími síty. Síta o velikosti ok 590 μ m, pánve a zásobníky z nerezové oceli se promyjí 70 % alkoholem a vysuší.

20 Sestaví se kombinace síto/pánve a umístí se na stroj se střásacími síty. Do každé kombinace 30,5 cm síta o velikosti ok 590 μ m s pánví se naplní 200 g směsi bezvodého mometasonu a laktózy v poměru 1 : 5,8 (léčivo:pojivo). Práškovitá směs se rozprostře na sítu tak, že povrch vrstvy směsi leží pod hranou rámu síta. Kombinace síto/pánve se umístí na desku nesoucí síto stroje se setřásacími síty. Na horní síto se umístí kryt z nerezové oceli.

25 Potom se časovací zařízení nařídí na 10 minut a zařízení se nastaví tak, že vykonává excentrické kruhové vibrace s průměrem excentrické kruhové dráhy 2,54 cm a rychlostí 280 cyklů za minutu. Průchod materiálu přes síto kombinace síto/pánve se podporuje poklepáváním o frekvenci 150 poklepání za minutu. Po ukončení této operace se obsah vícenásobných pánví sjednotí.

30 Vytvořené aglomeráty se nasypou na síto o velikosti ok 840 μ m a toto síto se vystaví mírnému poklepávání. Materiál, který zůstal na tomto síte o velikosti ok 840 μ m, se odstraní.

35 Aglomeráty, které prošly sítem o velikosti ok 840 μ m, se skladují ve vhodné nádobě.

35 Ve stavu vhodném pro přeměnu materiálu se aglomeráty rozprostřou na plochou nádobu z nerezové oceli a umístí se na dobu 24 hodin do čisté místnosti, ve které je udržována teplota na hodnotě 25 °C a relativní vlhkost na hodnotě 50 %. Aglomeráty se potom umístí do vhodné nádoby.

40 Sypná hmotnost se měří pomocí soupravy Vanderkamp Tap Density Tester set pro jedno poklepání. Distribuce velikostí aglomerátů se určuje pomocí analyzátoru velikosti částic Malvern 2605L.

45 Příklad 2

Způsobem obecně popsaným v příkladu 1 byly připraveny tři další šarže. Velikost šarží a poměry léčiva k pojivu v jednotlivých šaržích jsou uvedeny dále v tabulce 4:

50

Tabulka 4

Reprodukovatelnost aglomerátů mometason – laktóza.

celková hmotnost vzorku (kg)	poměr MMF:laktóza	celková hustota (g/cm ³)	průměrná velikost částiček (μm)	distribuce velikostí částiček maximální velikost částiček v uvedených hmotnostních frak- cích (μm)		
				10 %	50 %	90 %
0,75	1:5,8	0,35	580	420	540	790
9,60	1:5,8	0,35	540	370	510	740
0,60	1:19	0,35	570	390	540	770

- 5 Jak je zřejmé, byl dosažen vysoký stupeň reprodukovatelnosti sypné hmotnosti a distribuce velikosti částiček, přestože byly měněny poměry pojiva a léčivo, jakož i velikosti šarží. Velikost částiček se v tomto případě vztahuje spíše k velikosti aglomerátů, než k velikosti částiček pojiva a/nebo léčiva.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Způsob výroby aglomerátů, vyznačující se tím, že

- 20 a) se získají částičky alespoň jednoho prvního materiálu a částičky alespoň jednoho pevného pojiva, přičemž první materiál obsahuje farmakologicky aktivní látku a alespoň jeden z uvedeného prvního materiálu a uvedeného pevného pojiva obsahuje předem určené množství přeměnitelného amorfního podílu, který je schopen se přeměnit na krystalickou formu, poté, co byl vystaven atmosférické vlhkosti, a tento přeměnitelný amorfní podíl se zajistí v množství dostačujícím pro tvorbu aglomerátů;
- 25 b) se aglomerují částičky prvního materiálu a pevného pojiva za vzniku aglomerátů při zachování předem určeného množství přeměnitelného amorfního podílu, přičemž aglomeráty obsahují mezi 1 až 50 % přeměnitelného amorfního podílu; a následně
- 30 c) se vystaví přeměnitelný amorfní podíl obsažený v aglomerátech působení atmosférické vlhkosti za přeměny přeměnitelného amorfního podílu na krystalickou formu.

35

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že farmakologicky aktivní látka obsahuje alespoň jednu složku zvolenou ze skupiny sestávající z kortikosteroidů, β-agonistů, anticholinergik, leukotrienových antagonistů a inhalovatelných proteinů nebo peptidů.

40

3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že farmakologicky aktivní látka obsahuje alespoň jednu složku zvolenou ze skupiny sestávající z mometasonfuroátu, beklometasondipropionátu, budesonidu, flutikasonu, dexamethasonu, flunisolidu, triamcinolonu, salbutamolu, albuterolu, terbutalinu, salmeterolu, bitolterolu, ipratropiumbromidu, oxitropiumbromidu, sodné soli kromoglykátu, sodné soli nedokromilu, zafirlukastu, pranlukastu, formoterolu, eformoterolu, bambuterolu, fenoterolu, klenbuterolu, prokaterolu, broxaterolu,

(22R)-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17 α -propylmethylen-dioxy-4-pregnen-3,20-dionu, TA-2005, tipredanu, inzulinu, interferonů, kalcitoninů; hormonů příštítných tělísek a faktoru stimulujícího růst kolonií granulocytů.

5 4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že farmakologicky aktivní látka obsahuje mometasonfuroát.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že farmakologicky aktivní látka je zvolena ze skupiny sestávající z mometasonfuroátu, formoterolu a butenosidu.

10

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že farmakologicky aktivní látka je kombinací kortikosteroidu a β -agonisty.

15

7. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že průměrná velikost částecek farmakologicky aktivní látky je maximálně 10 μ m.

20

8. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že pevné pojivo obsahuje alespoň jednu složku zvolenou ze skupiny sestávající z polyhydroxyaldehydů, polyhydroxyketonů a aminokyselin.

9. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že pevné pojivo obsahuje hydratovaný nebo bezvodý sacharid.

25

10. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že pevné pojivo obsahuje bezvodou laktózu nebo hydratovanou laktózu.

11. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že pevné pojivo obsahuje bezvodou laktózu.

30

12. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že částecky pevného pojiva mají průměrnou velikost maximálně 10 μ m.

13. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že aglomerát obsahuje před přeměnou mezi 3 až 30 % přeměnitelného amorfního podílu.

35

14. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 13, **vyznačující se tím**, že aglomerát obsahuje před přeměnou 5 až 25 % přeměnitelného amorfního podílu.

40

15. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 14, **vyznačující se tím**, že dále zahrnuje krok spočívající v mísení částecek farmakologicky aktivní látky a pevného pojiva před aglomeračním krokem.

45

16. Způsob podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že částecky farmakologicky aktivní látky a pevného pojiva se mísí do získání homogenní směsi.

17. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 16, **vyznačující se tím**, že se částecky farmakologicky aktivní látky a pevného pojiva aglomerují na páni vykonávající excentrický rotační pohyb.

50

18. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 17, **vyznačující se tím**, že průměrná velikost aglomerátů je v rozmezí od 100 do 1500 μ m.

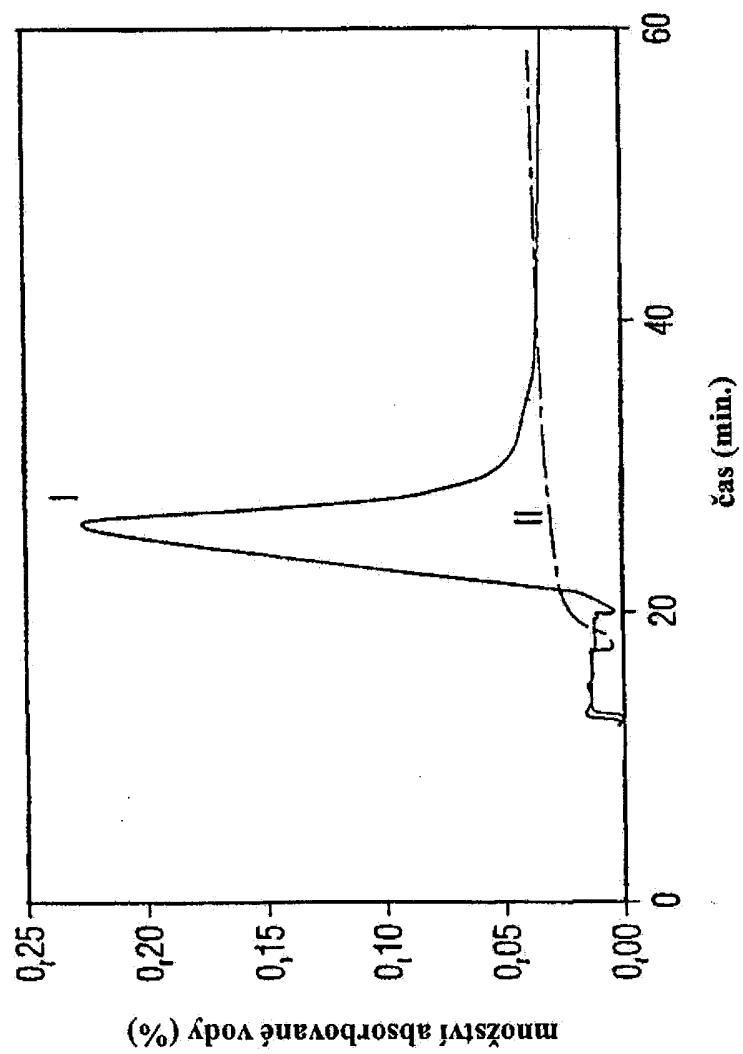
55

19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že průměrná velikost aglomerátů je v rozmezí od 300 do 1000 μ m.

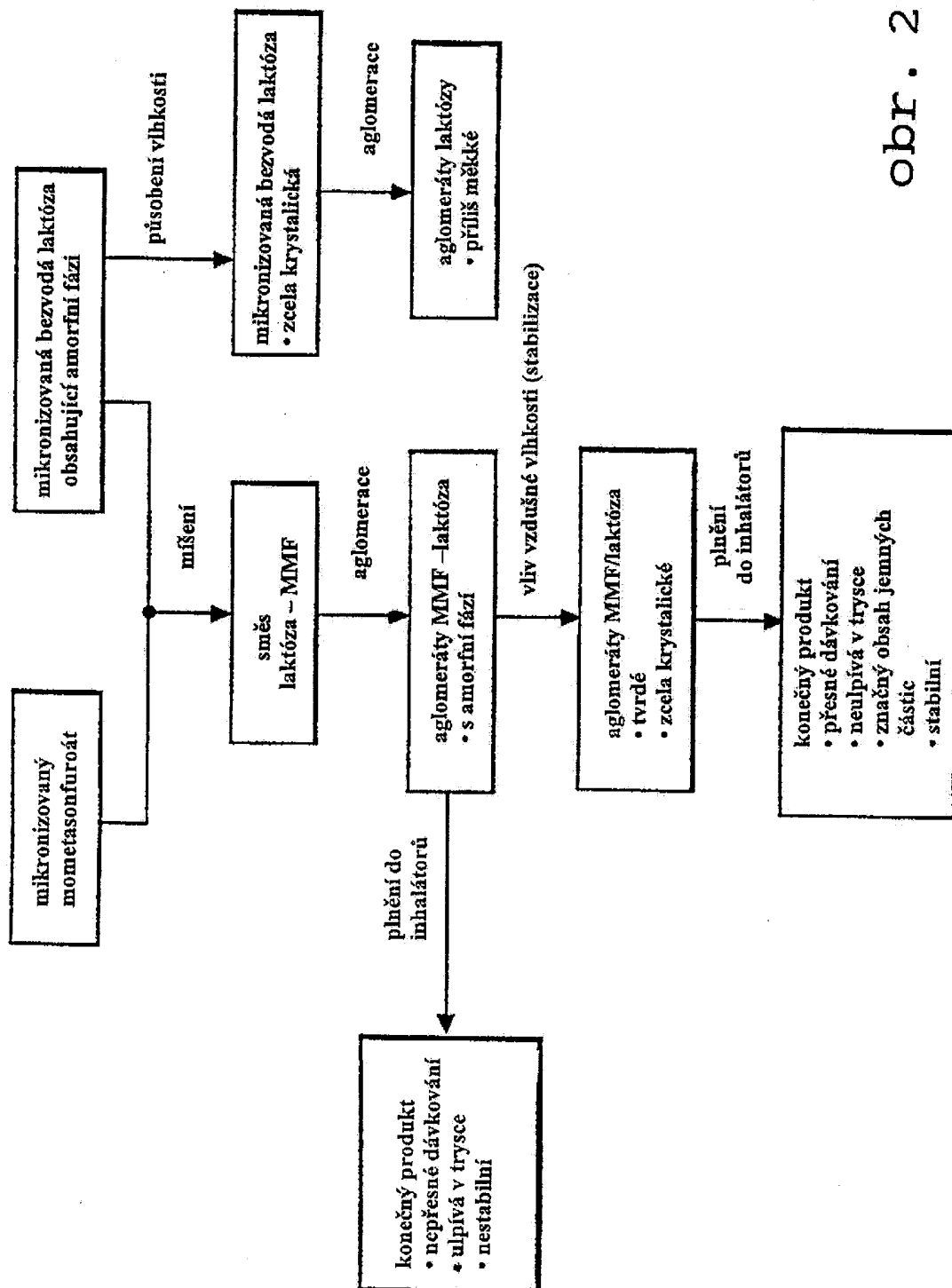
20. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že průměrná velikost aglomerátů je v rozmezí od 400 do 700 μm .
- 5 21. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 20, **vyznačující se tím**, že se pevné pojivo před krystalizací přechovává při vlhkosti odpovídající maximálně 25 % relativní vlhkosti měřené při 21 °C.
- 10 22. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 21, **vyznačující se tím**, že se pevné pojivo před krystalizací přechovává při vlhkosti odpovídající maximálně 20 % relativní vlhkosti měřené při 21 °C.
- 15 23. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 22, **vyznačující se tím**, že se dále přeměňuje přeměnitelný amorfni podíl zmíněného aglomerátu na krystalickou formu působením atmosféry s obsahem vlhkosti rovným obsahu vlhkosti v atmosféře při relativní vlhkosti 30 až 80 %, měřeno při 25 °C, na zmíněné aglomeráty.
- 20 24. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že se přeměnitelný amorfni podíl přemění na krystalickou formu působením atmosféry s obsahem vlhkosti rovným obsahu vlhkosti v atmosféře při relativní vlhkosti 40 až 60 %, měřeno při 25 °C, na aglomeráty.
- 25 25. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 24, **vyznačující se tím**, že se částčky aglomerátů po přeměně amorfniho podílu na krystalickou formu pevněji navzájem váží než před touto přeměnou.
- 30 26. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 25, **vyznačující se tím**, že aglomeráty mají po přeměně přeměnitelného amorfniho podílu odolnost proti rozdrčení v rozmezí od 50 do 5000 mg.
- 35 27. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 26, **vyznačující se tím**, že aglomeráty mají po přeměně přeměnitelného amorfniho podílu odolnost proti rozdrčení v rozmezí od 200 do 1500 mg.
- 40 28. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 27, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje před krokem získání částček krok mikronizace pevného pojiva a/nebo prvního materiálu pro dodání předem určeného množství amorfniho podílu výsledným částčkám.
- 45 29. Způsob podle nároku 28, **vyznačující se tím**, že pevné pojivo se mikronizuje tryskovým mletím za použití bezvodého plynu.
- 50 30. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 29, **vyznačující se tím**, že se farmakologicky aktivní látka a pevné pojivo mísí v hmotnostním poměru v rozmezí od 1000 : 1 do 1 : 1000.
- 55 31. Způsob podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že se farmakologicky aktivní látka a pevné pojivo mísí v hmotnostním poměru v rozmezí od 100 : 1 do 1 : 500.
32. Způsob podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že se farmakologicky aktivní látka a pevné pojivo mísí v hmotnostním poměru v rozmezí od 100 : 1 do 1 : 300.
33. Způsob podle nároku 32, **vyznačující se tím**, že se farmakologicky aktivní látka a pevné pojivo aglomerují v hmotnostním poměru v rozmezí od 20 : 1 do 1 : 20.
34. Způsob podle nároku 33, **vyznačující se tím**, že se farmakologicky aktivní látka a pevné pojivo aglomerují v hmotnostním poměru v rozmezí od 1 : 3 do 1 : 10.

35. Jednotková dávka farmakologicky aktivní látky vhodná pro podávání orálním inhalačním způsobem, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje aglomeráty částic farmakologicky aktivní látky a částic krystalického pevného pojiva uvedené v nárocích 1 až 34, přičemž částice mají maximální průměrnou velikost 10 μm a hmotnostní poměr farmakologicky aktivní látky ke krystalickému pevnému pojivu je v rozmezí od 100 : 1 do 1 : 500, a aglomeráty mají průměrnou velikost v rozmezí od 400 do 700 μm , sypnou hmotnost v rozmezí od 0,2 do 0,4 g/cm^3 a odolnost proti rozdrčení v rozmezí od 200 do 1500 mg.
36. Jednotková dávka podle nároku 35, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmakologicky aktivní látkou je mometasonfuroát.
37. Jednotková dávka podle nároku 35, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmakologicky aktivní látkou je formoterol, mometasonfuroát, nebo butenosid.
38. Jednotková dávka podle nároku 35, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmakologicky aktivní látkou je kombinace kortikosteroidu a β -agonisty.
39. Jednotková dávka podle kteréhokoliv z nároků 35 až 38, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že krystalické pevné pojivo obsahuje laktózu.
40. Jednotková dávka podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že krystalické pojivo obsahuje bezvodou laktózu.
41. Jednotková dávka podle kteréhokoliv z nároků 35 až 40, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že aglomeráty mají sypnou hmotnost v rozmezí od 0,29 do 0,38 g/cm^3 .
42. Jednotková dávka podle kteréhokoliv z nároků 35 až 41, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že aglomeráty neobsahují jiné pojivo než je pevné pojivo.

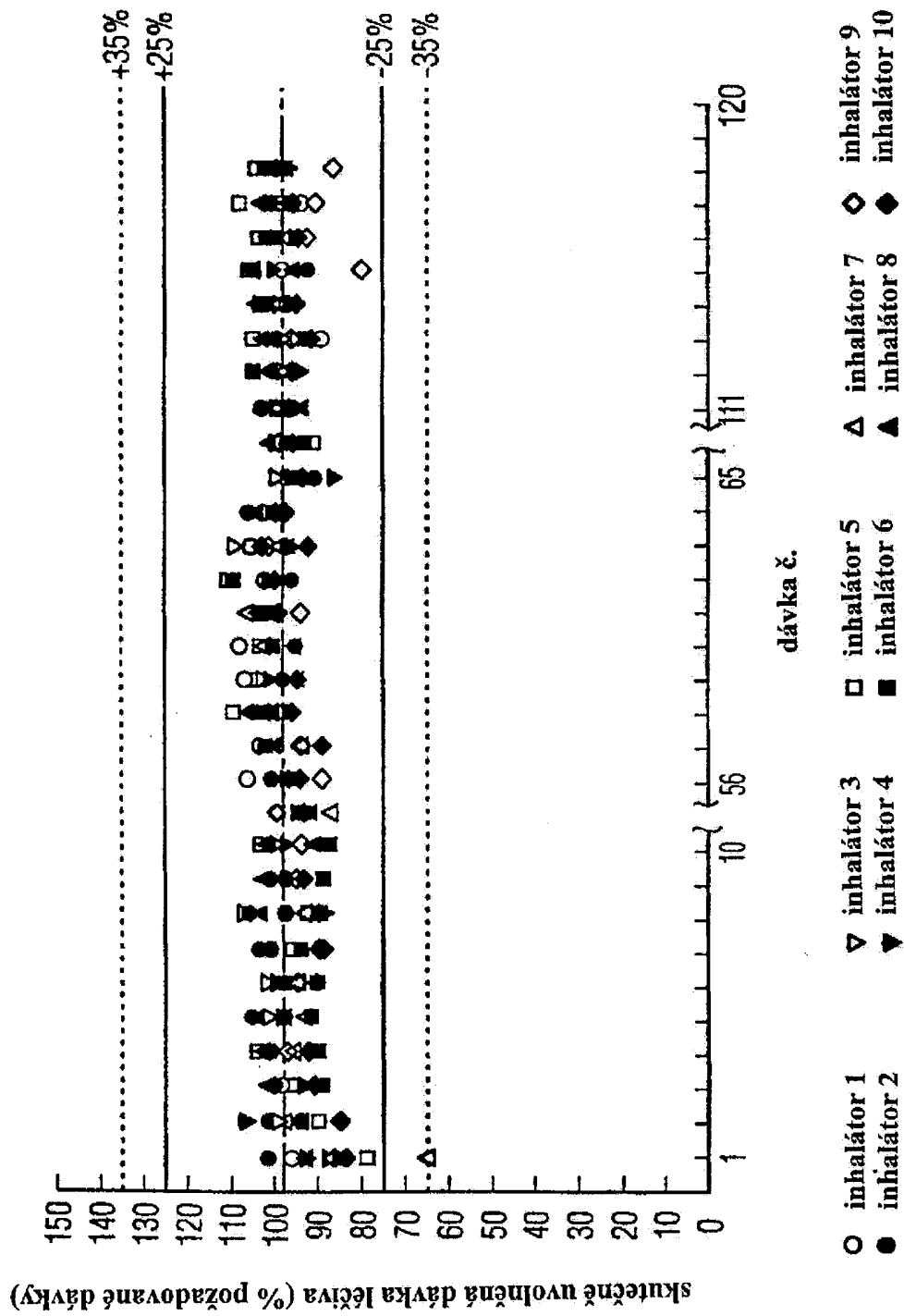
4 výkresy



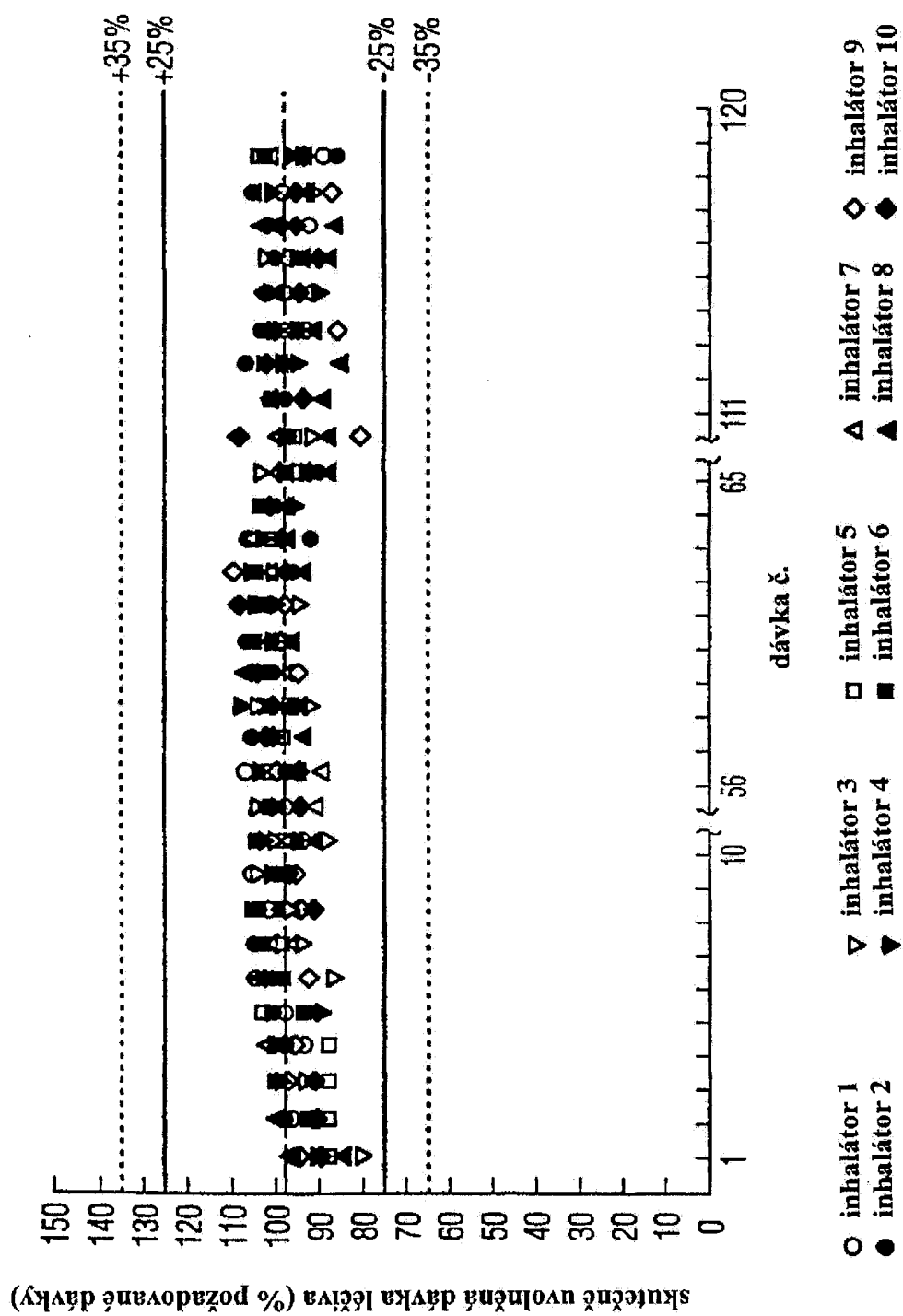
obr. 1



obr. 2



obr. 3



obr. 4

Konec dokumentu