

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 398 B

(21) A bejelentés száma: 850/92
(22) A bejelentés napja: 1992. 03. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
0781/92 1991. 03. 14. CH

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 9/72

(40) A közzététel napja: 1992. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 10. 28. SZKV 93/10

(72) Feltalálók:

dr. Keller, Manfred, Bad Krozingen (CH)
Herzog, Kurt, Bazel (CH)

(73) Szabadalmasok:

CIBA-GEIGY Ag., Bazel (CH)
JAGO Pharma Ag., Muttensz (CH)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54)

Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyag(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket – mely szubsztituátlan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb – töltenek, ezután a keveréket homo-

genizálják, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő adagolóba töltik.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy nemionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid tenzidet alkalmaznak.

A találmány szerinti eljárással a környezetet nem károsító klórmentes gyógyászati aerosolkészítmények állíthatók elő inhalációs vagy topikus adagolásra.

A találmány tárgya eljárás klórmentes hajtógázt tartalmazó gyógyászati aerosolkészítmény előállítására.

A hatóanyagok aerosolok formájában való adagolása egyre nagyobb jelentőségű, a légzőszervek megbetegedéseinek, például az asztmának vagy az allergiás rhinitisnek (szénanátha) főként inhalációs adagolható aerosolokkal végzett kezelésénél. Egy ilyen aerosollal a hatóanyag hatásos dózisát a tényleges felhasználási helyre – például a kishörgőkbe (bronchiolusokba) – lehet juttatni anélkül, hogy az egész szervezetet terhelné, mint ahogy az például perorális adagolás esetén történik.

Az aerosol egy olyan anyagkeverék, mely egy gáz alakú diszpergálószerből és folyékony vagy szilárd diszperz alkotórészekből áll [ABC Chemie, 1. kötet, 23. oldal, 2. kiadás (1974), Verlag Harri Deutsch, D-6000 Frankfurt/Main].

A gáz alakú diszpergálószer hajtógáznak nevezik, mely egy hajtógázból vagy több hajtógáz keverékéből állhat. Gyógyászati alkalmazás esetén a diszperz alkotórészek folyékony vagy szilárd hatóanyagok, és ennek alapján por- vagy szuszpenzió-aerosolokat (szilárd/gáz alakú) és emulzió- vagy folyadék-aerosolokat (folyékony/gáz alakú) különböztetnek meg. Az aerosolok ezenkívül további segédanyagokat, például tenzideket tartalmazhatnak.

Aerosolok alatt főként olyan nyomástartó edényekből (szórópalack) adagolható anyagkeverékeket értenek, melyek a gáz alakú diszpergálószer szobahőmérsékleten túlnyomás alatt folyékony állapotban tartalmazzák. A nyomástartó edény adagolószeleppel van lezárva. Adagolásnál az adagolószelep működtetésével a túlnyomás alatt lévő edényből a diszpergált hatóanyagot, például a hajtógázban diszpergált szilárd részecskéket vagy cseppecskéket tartalmazó tényleges aerosol távozik.

A légköri ózonréteg fluor-klór-szénhidrogének (FCKW) alkalmazása következtében létrejött károsodására vonatkozó viták és vizsgálatok oda vezettek, hogy sok országban a törvényhozás szabályozta ezeknek az anyagoknak szórópalackokban hajtógázként való műszaki felhasználását. Különböző kutatásokból ismert, hogy az ózonréteg károsodásáért csak az FCKW-k klóratomjai és az ezekből képződő reakcióképes csoportok felelősek.

Éppen ezért műszaki, nem gyógyászati, célokra egyre inkább úgynevezett alternatív hajtógázokat vagy hatóanyagokat, például telített szénhidrogéneket, úgy mint propánt vagy n-butánt, vagy klórmentes fluor-szénhidrogéneket (HFKW vagy FKW), például tetrafluor-etánt, vagy ezeknek a hajtógázoknak a keverékét alkalmazzák. Ökológiai szempontból azonban az is sürgető, hogy gyógyászati felhasználásra is helyettesítsük az ózonréteget potenciálisan károsító FCKW-ket környezetbarát, „alternatív” hajtógázokkal.

Gyógyászati felhasználásra, illetve gyógyászati aerosolok hajtógázaiként vagy hatóanyagaiként való felhasználásra olyan hajtógázok megfelelőek, melyek nyomás alatt szobahőmérsékleten cseppfolyósíthatók, inhalációs vagy topikus adagolás esetén toxicitásuk elhanyagolható és nincs mellékhatásuk.

Az inhalációs felhasználás esetében különösen nagy az igény olyan aerosolokra, melyekben a hajtógázban diszpergált szilárd részecskék vagy cseppecskék átmérője előnyösen körülbelül 0,5–6 µm. A szuszpenzióknak a hatóanyagot lehetőleg homogén eloszlásban kell tartalmazniuk úgy, hogy az felrázás után lehetőleg hosszú ideig finoman diszpergált állapotban maradjon. A szuszpenzió-aerosoloknál a hatóanyagot nem célszerű a hajtógáz/segédanyag keverékben feloldani, hogy a részecskék méreteloszlása ne változzon meg.

A 372 777 számú európai szabadalmi leírásban olyan aerosolkészítményeket ismertetnek, melyek „alternatív” hajtóanyagként tetrafluor-etánt (134a) tartalmaznak. Az ilyen cseppfolyósított hajtóanyaggal készített szuszpenziók stabilitásának növelése érdekében egy nemionos tenzid – például SPAN-típusú szorbitánsírsav-észter, így SPAN 85 (szorbitán-trioleát) – alkalmazását javasolják szuszpendáló segédanyagként. Az ilyen tenzideknek a cseppfolyósított (134a) hajtóanyagban való, nem kielégítő oldhatósága miatt egy olyan oldószert – például etanolt – is adagolnak, mely nagyobb polaritású, mint maga a hajtóanyag.

A találmány célkitűzése az volt, hogy az aerosolkészítmények hatóanyagaihoz olyan speciális szuszpendáló segédanyagot találjunk, mely a cseppfolyósított „alternatív” hajtógázban jobban oldódik, mint az eddig az erre a célra használt szuszpendáló segédanyagok. A feladat megoldásánál meglepő módon azt találtuk, hogy a monoacetilezett vagy diacetilezett monogliceridek csoportjához tartozó nemionos tenzidek az említett „alternatív” hajtógázokban, főként a heptafluor-propánban (227) jól oldhatók és kedvezőbbé teszik a homogén szuszpenziók előállítását, ezenkívül az adagoló szelep számára kiváló kenőanyagként is szolgálnak.

A találmány szerinti, gyógyászati aerosolkészítmények előállítására szolgáló eljárás során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyagkombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyag(oka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket – mely szubsztituálatlan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb – töltünk, ezután a keveréket homogenizáljuk, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő adagolóba töltjük; a találmány szerinti megoldást az jellemzi, hogy nemionos tenzidként az aerosolkészítmény összítőmégére számítva 0,0001–5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid tenzidet alkalmazunk.

Egy különösen előnyös megvalósítási mód szerint az aerosol alternatív hajtógázként heptafluor-propánt (227) tartalmaz. Ennek a hajtógáznak előnye a körülbelül 4 bar értékű alacsonyabb gőznyomás a tetrafluor-etán (134a) alternatív hajtógázzal szemben, melynek gőznyomása ugyanazon a hőmérsékleten nagyobb, körülbelül 5,7 bar.

A „gyógyászati aerosolkészítmény” meghatározás egy olyan anyagkeveréket jelöl, mely aerosolként különböző felhasználásokra, előnyösen inhalációra, de

embereknél és állatoknál, különösen embereknél topikus adagolásra is alkalmas, és különböző megbetegedések, például asztma vagy allergiás rhinitis kezelésére használható.

Az aerosol fogalmát már az előzőekben definiáltuk. Az aerosol létrehozására alkalmazott nyomástartó edény a hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt szilárd alakban szuszpenzióként vagy folyékony alakban emulzióként vagy oldatként tartalmazza, és az edényben egy komprimálással cseppfolyósított hajtógáznak vagy hajtógázkeveréknek is jelen kell lennie. A szakirodalomban előfordul, hogy a töltött és adagolószeleppel ellátott nyomástartó edényeket „adagoló aerosol”-nak nevezik. Leírásunkban az adagoló aerosol elnevezés alatt a nyomástartó edénynek csak a töltete értendő.

A hajtógázt vagy hajtógázkeveréket úgy választjuk meg, hogy az körülbelül 20 °C hőmérsékleten folyékony halmazállapotú, és minimálisan körülbelül 1 bar-nál nagyobb és maximálisan körülbelül 6 bar túlnyomású legyen. Erre a célra olyan hajtógázok vagy hajtógázkeverékek megfelelőek, melyek az adagoló edényben annak teljes kiürüléséig állandó belső nyomást tartanak fenn, és az előzőekben említett környezeti problémák elkerülésére nem rendelkeznek lehasítható klóratomokkal.

Ilyen hajtógázok vagy hajtógázkeverékek önmagukban ismeretesekek gyógyászati aerosolkészítmények előállítására; ilyenek például a helyettesítetlen telített szénhidrogének, így az n-propán, n-bután vagy az izobután vagy ezek keverékei, vagy részlegesen vagy teljesen fluorozott (perfluorozott) szénhidrogének.

A részlegesen fluorozott szénhidrogének olyan alifás szénhidrogénekből származnak, amelyek előnyösen 1–4 szénatomosak, például metán, etán, propán, n-bután vagy izobután, vagy olyan cikloalifás szénhidrogének származékai, amelyek előnyösen 3 vagy 4 szénatomot tartalmaznak, így ciklopropán vagy ciklobután; a fluorozott szénhidrogénekben legalább egy és előnyösen legalább két hidrogénatomot fluoratom helyettesít úgy, hogy a molekulában még legalább egy hidrogénatom, és ezáltal egy szénhidrogén kötés maradjon.

A teljesen fluorozott (perfluorozott) szénhidrogének az említett 1–4 szénatomos alifás szénhidrogénekből és az említett 3 vagy 4 szénatomos cikloalifás szénhidrogénekből vezethetők le úgy, hogy a hidrogénatomokat fluoratomokra cseréljük.

Megfelelő részlegesen vagy teljesen fluorozott szénhidrogének például az 1–4 fluoratomot tartalmazó metán-, az 1–6 fluoratomot tartalmazó etán-, az 1–8 fluoratomot tartalmazó propán-, az 1–10 fluoratomot tartalmazó n-bután-, az 1–6 fluoratomot tartalmazó ciklopropán- és az 1–8 fluoratomot tartalmazó ciklobután-származékok. Ezekben a részlegesen vagy teljesen fluorozott szénhidrogénekben a hidrogénatom(ok) a szénhidrogénváz különböző helyzeteiben található(k). Részlegesen fluorozott szénhidrogéneknél a következő izomériák fordulhatnak elő:

Amennyiben csak egy hidrogénatom van a molekulában, ez a propán- és bután-származékokban végállású

lehet vagy a szénlánc egy közbelső tagjához kapcsolódhat.

Az etán-, propán-, n-bután-, ciklopropán- és ciklobután-származékokban, valamint a még több szénatomot tartalmazó szénhidrogénekben, amelyekben egy-nél több hidrogénatom van, további izomériák is lehetségesek. A hidrogénatomok egy része vagy mindegyikük lehet végállású, és egy részük vagy mindegyikük elhelyezkedhet a szénlánc egy közbelső tagján vagy különböző közbelső tagjain. Lehetségesek „kevert” izomériák is, így az alifás származékokban a hidrogénatomok eloszlása különböző lehet a végállású szénatomon és a szénlánc közbelső egy vagy több szénatomja között, vagy cikloalifás származékok esetén ugyanannál vagy különböző gyűrűszénatomoknál találhatók.

A szokásos nomenklatura rövidítése és az említett részlegesen fluorozott szénhidrogének, valamint a következőkben említett teljesen fluorozott szénhidrogének megkülönböztetése céljából azok a kódok ismertek és szokásosak, melyeket a Pharmazeutische Technologie [H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser (kiadók), Thieme Verlag, D-7000 Stuttgart 1978] 735. oldalán írnak le és a FCKW-nél szintén alkalmazhatók. Az említett számos izomer esetre kiegészítő jelölésként szokásosan az a, b... stb. betűket használjuk.

Részlegesen fluorozott szénhidrogénekként a tetrafluor-etán (134 és 134a), trifluor-etán (143a), difluor-etán (152 és 152a) és a heptafluor-propán (227) előnyös.

A monoacetilezett vagy diacetilezett monogliceridek csoportjához tartozó nemionos tenzid egy monoglicerid (egy telített vagy telítetlen zsírsavval észterezett glicerint), mely a zsírsav acilcsoportja mellett még előnyösen egy vagy akár két acetilcsoportot is tartalmazhat. Az acilcsoport előnyösen egy olyan telítetlen zsírsavból vezethető le, mely tíznél több, de páros számú szénatomot tartalmaz. Egy olyan monoglicerid előnyös, mely monoacetilezett vagy diacetilezett monogliceridek keverékéből a szokásos elválasztási módszerek segítségével, például frakcionált desztillálással nyerhető.

Az acetilezett monoglicerid egy telített zsírsav acilcsoportjaként például egy 10–20 szénatomos, ezen belül páros számú szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportot, például n-dodekanoil-, n-tetradekanoil-, n-hexadekanoil-, n-oktadekanoil- vagy n-ikozanoilcsoportot tartalmaz.

Az acetilezett monoglicerid egy telítetlen zsírsav acilcsoportjaként előnyösen egy 10–20 szénatomos, ezen belül páros számú szénatomot tartalmazó alkenoilcsoportot, például 9-cisz-dodecenoil-, -tetradecenoil- vagy -hexadecenoilcsoportot, 6-cisz- vagy 6-transz-oktadecenoilcsoportot, 9-cisz- vagy 9-transz-oktadecenoil- vagy 11-cisz-oktadecenoilcsoportot tartalmaz.

Különösen előnyösek az olyan folyékony acetilezett monogliceridek, melyek a kereskedelemben MYVACET (Eastman) védjeggyel kaphatók és a közegészségügyi hatóságok (például az FDA az Amerikai Egyesült Államokban) által engedélyezett feldolgozott élelmiszerek adalékanyagaiként. A MYVACET-

sorhoz tartozó acetilezett monoglicerideket kenőanyagokként, lágyítóanyagokként, nemionos emulgeátorokként és oldódást elősegítő anyagokként használják. Különösen előnyösek a kereskedelemben MYVACET 5-07, 7-00, 7-07, 9-08, 9-40 és 9-45 védjeggyel kapható termékek.

Mindenekelőtt a folyékony acetilezett monogliceridek, például a MYVACET 9-40 és MYVACET 9-45 K előnyösek, melyek jellemzői a következők:

Dermedéspont	7-8 °C
Sűrűség 20 °C-on	0,98-0,99 (g/cm ³)
Hidroxil-szám	15
Sav-szám	3
Jód-szám	40-51
Elszappanosítási szám	370-380

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a folyékony MYVACET-típusú anyagok alkalmazásával, hatóanyagként főként a béta-szimpatomimetikumok csoportjához tartozókat, például salbutamolt vagy formoterolfumarátot használva az említett alternatív, az ózonréteget nem károsító cseppfolyósított hajtógázzal vagy hajtógázkeverékkel különösen homogén és stabil szuszpenziók állíthatók elő. Ugyancsak meglepő módon úgy találtuk, hogy poláros oldószer, például etanol hozzáadásával a nyomástartó edény falára történő adhézió elkerülhető. Ezenkívül azt tapasztaltuk, hogy a MYVACET és etanol kombinációjával más kémiai osztályokba tartozó hatóanyagok is homogén és könnyen rediszpergálható szuszpenziókká alakíthatók hajtógázokkal, például (227 vagy 134a) jelűekkel és n-butánnal, és így aerosolkészítményekként használhatók.

Az aerosolkészítmény a nemionos tenzidet 0,0001-5,0, előnyösen körülbelül 0,001-0,5 tömeg%-ban tartalmazza.

Aerosolkészítmények előállításához elvileg minden olyan hatóanyag vagy hatóanyag-kombináció megfelelő, mely a hajtógázkomponenssel és a nemionos tenzid komponenssel, valamint a jelen levő további segédanyagokkal szemben közömbös. A hatóanyag kiválasztása az indikációtól és a kitűzött feladattól függően történik, és a kiválasztott hatóanyagot, illetve hatóanyag-kombinációt aerosolkészítményként előnyösen inhalációval adagoljuk, de adagolhatjuk topikusan is.

Megfelelő hatóanyagok például a következők:

alkaloidok: bromocriptin, ergotamin, atropin;

antiallergikumok: azelastin, cetirizin, epinastin, nedocromil, nátrium-króm-glikát, ketotifen, pemirolast, traxanost, amlexanox, protopin, tepoxalin, midaglizol, picumast, quazolast, repirinast, suplast;

antibiotikumok: fufesungin, gentamycin, neomycin, minocyclin, erythromycin, streptomycin, ofloxacin, ciprofloxacin, cephalixin, cefatrizin, cefaclor, ceftriaxon;

antimikotikumok: clotrimazol, ketoconazol, amorfolin, bifonazol;

béta-szimpatomimetikumok: bambuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, pirbuterol, carbuterol, clenbuterol, reproterol, rimiterol, hexprenalin, fenoterol, bitolterol, terbutalin, mabuterol, tulobuterol;

anticholinergetikumok: ipratropiumbromid, oxitropiumbromid, telenzepin, troventol;

káliumcsatorna felszabadítók: cromakalim, lemakalim;

5 kortikoidok: budesonid, flunisolid, beclometason, fluticason, triamcinolon, fluocortinbutyl, butixocort, cloprednol, fluticason, mometason, tipredan;

mukolitikumok: acetylcystein, ambroxol, carbocystein, furosemid, amilorid;

10 foszfodiészteráz-inhibitorok: teofilin, isbuphyllin, zandaverin, enprophyllin;

tromboxán-inhibitorok: vapiprost, ozagrel;

leukotrién-inhibitorok: bunaprolast, ibudilast;

15 vérlemezeke-aggregációs-faktor (PAF) antagonisták, például ginkgolide vagy mequitamium;

antiinfektikumok: pantamidin, hydroxychloroquin;

citosztatikumok: methotrexat.

Különösen előnyösek az olyan hatóanyagok, melyek az inhalációs gyógyászatban a hörgőelzáródások, például asztma profilaktikus és/vagy akut kezelésére alkalmasak, így például a salbutamol, formoterol, salmeterol, dinátrium-króm-glikát, nedocromil, oxitropium, ipratropium, budesonid, beclometason, flunisolid és triamcinolon.

25 Az említett hatóanyagok, amennyiben egy sóképző csoportot tartalmaznak, az aerosolban szabad alakban vagy valamely gyógyászatiilag elfogadható sójuk alakjában fordulhatnak elő.

Az aerosol 0,0001-5,0 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,001-2,5 tömeg% hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt tartalmaz.

A gyógyászati aerosolkészítményhez például olyan szokásos gyógyászati segédanyagokat keverhetünk, melyek alkalmasak aerosolkészítmények előállítására.

35 Így például olyan oldószert keverhetünk hozzá, melynek nagyobb a polaritása, mint az aerosolban lévő cseppfolyósított hajtógáz komponensé. Mivel a hajtógázok vagy hajtógázkeverékek kevésbé polárosak, adalékként számos más polárosabb oldószer, például etanol, izopropanol, propilénglikol, dimetil-éter, valamint ezeknek az oldószereknek a keverékei alkalmazhatók, melyeket tetszőleges koncentrációban, például körülbelül 0,1-körülbelül 30 tömeg% koncentrációban adagolhatunk.

45 Egyéb adalékanyagokat is használhatunk, így további nemionos tenzideket is adagolhatunk, melyek a gyógyászati hatóanyagok nedvesítését és diszpergálhatóságát még tovább növelik és/vagy mint kenőanyagok a mechanikus szelepműködést javítják, valamint a nyomástartó edény belső felületén abszorpció következtében létrejövő szilárdanyag-lerakódást kiküszöbölik.

Ilyen további nemionos tenzidek például a szorbitán-zsír-sav-észterek, így a szorbitán-trioleát, -szeszkvioleát, -monooleát vagy -monolaurát, melyek például SPAN védjeggyel a kereskedelemben kaphatók, ilyen például a SPAN 85, 80 és 20, továbbá a polioxi-etilén-szorbitán-észterek, például a polioxi-etilén(20)-szorbitán-monolaurát vagy -monooleát, például a kereskedelemben TWEEN védjeggyel kapható észterek, így például TWEEN 20, 40, 60 és 80, oleil-, sztearil- vagy

lauril-polioxi-etilén-észterek, melyek a kereskedelem-
ben BRIJ vagy GENAPOL védjeggyel kaphatók, pél-
dával a BRIJ 92, 72, 30 vagy a GENAPOL 0-020,
valamint a tömb-kopolimerek, melyek a kereske-
delemben SYNPERONIC védjeggyel kaphatók.

További segédanyagok például gyógyászatilag el-
fogadható olajok, például növényi eredetű olajok, így a
kukorica-, olíva-, gyapotmag-, repce- vagy napraforgó-
olaj, foszfolipidek, például a szintetikus lecitin vagy a
természetes lecitinszármazékok, melyek a kereskede-
lemben EPIKURON védjeggyel kaphatók, továbbá a
dietylénglikol-oleát, tetrahidrofurfuril-oleát, etil-oleát,
izopropil-mirisztát, gliceril-trioleát, gliceril-monolau-
rát, -oleát vagy -ricinoleát, cetil-alkohol, polietilén-
glikol 400, poliol-zsír-sav-észter vagy cetil-piridínium-
klorid. Segédanyagokként ezenkívül ízesítőanyagokat,
például szacharint, aszpartámot, valamint aromaanya-
gokat, például dentomintot adagolhatunk.

Az említett segédanyagokat a gyógyászati készí-
tményekhez azok össztömegére számítva körülbelül
0,0001–10 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,001–1 tö-
meg% mennyiségben adagolhatjuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósí-
tási módja esetén a következő összetételű gyógyászati
aerosolkészítményt állítjuk elő:

– a hajtógáz vagy hajtógázkeverék a következők
közül kerül ki: propán, n-bután, izobután, di-, tri- vagy
tetrafluor-etán (134a) és heptafluor-propán (227),

– a nemionos tenzid egy monoacetilezett monogli-
cerid, a gyógyászati aerosolkészítmény teljes tömegére
számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

– a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombi-
náció a következők közül kerül ki: antiallergetikumok,
például dinátrium-króm-glikát vagy nedocromil, béta-
szimpatomimetikumok, például salbutamol, salmeterol
vagy formoterol, anticholinergikumok, például oxitro-
pium- vagy ipratropium-bromid, és kortikoidok, példáu-
l budesonid, flunisolid, beclometason vagy triamcino-
lon, és adott esetben

– d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállí-
tásánál szokásos segédanyag(ka)t tartalmaz.

A találmány szerinti eljárás egy további előnyös
megvalósítási módja esetén a következő összetételű
gyógyászati aerosolkészítményt állítjuk elő:

– a hajtógáz vagy hajtógázkeverék a következők
közül kerül ki: propán, n-bután, izobután, tetrafluor-
etán (134a) és heptafluor-propán (227),

– a nemionos tenzid egy monoacetilezett monogli-
cerid, a gyógyászati aerosolkészítmény teljes tömegére
számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

– a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombi-
náció a következők közül kerül ki: dinátrium-króm-gli-
kát, salbutamol, salmeterol, formoterol, oxitropiumbro-
mid, ipratropiumbromid, budesonid, flunisolid, beclo-
metason és triamcinolon, és adott esetben

– d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállí-
tásánál szokásos segédanyag(ka)t tartalmaz.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös
megvalósítási módja esetén a következő összetételű
gyógyászati aerosolkészítményt állítjuk elő:

– a hajtógáz heptafluor-propán (227),

– a nemionos tenzid egy monoacetilezett monogli-
cerid, a gyógyászati aerosolkészítmény teljes tömegére
számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

5 – a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombi-
náció a következők közül kerül ki: dinátrium-króm-gli-
kát, salbutamol, salmeterol, formoterol, oxitropiumbro-
mid, ipratropiumbromid, budesonid, flunisolid, beclo-
metason és triamcinolon, és adott esetben

10 – d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállí-
tásánál szokásos segédanyag(ka)t tartalmaz.

Amennyiben a hatóanyag vagy hatóanyagok szí-
lárd, például kristályos alakúak, ezeket aprítani, elő-
nyösen mikronizálni kell. Az átlagos részecskénagyság
felső határa topikus adagolás esetén átlagosan
15 100 mikrométernél kisebb részecskeátmérő, inhalációs
készítményeknél a légzőszervekbe juttatás céljából
10 mikrométernél kisebb átlagos részecskeátmérő. In-
halációs készítményeknél körülbelül 0,1–5 mikrométer
részecskénagyság előnyös. Ezt a részecskénagyságot a
szokásos aprítási eljárások segítségével, például légsu-
gármalomban őrölve érhetjük el.

Az előállítás során előnyösen úgy járunk el, hogy
egy nyomástartó edény nyitott feltételébe, mely keverő
és homogenizáló berendezéssel van ellátva, bemérjük
25 a hatóanyagot vagy a hatóanyag-kombinációt, és a for-
málási előírás szerint a mindenkori megfelelő sorrend-
ben betöltjük a nemionos tenzidet, és adott esetben a
szokásos segédanyagokat, például az etanolt. A nyo-
mástartó edényt ezután lezárjuk és belevezetjük a haj-
tógázt vagy hajtógázkeveréket. A hatóanyagot a hajtó-
gáz-segédanyag keverékben a szokásos módszerekkel,
30 például keveréssel, rázással vagy ultrahangos kezelé-
ssel homogenizáljuk. Az ismert töltési eljárásokkal a
nyomástartó edény tartalmát a szelepen át adagoló tar-
tályba, például egy nyomástartó horganyzott vagy alu-
míniumból készült tartóba töltjük, melyet a köznyelv-
ben általában szórópalackként vagy spray-ként említe-
nek, és amely szokásos módon adagolószeleppel van
ellátva. Ezen a nyomásálló szelepen keresztül inhaláci-
ós adagoláskor körülbelül 25–100 mikroliter aerosol
távozik.

A találmány szerinti előállított gyógyászati aerosol-
készítmények felhasználása olyan terápiás eljárások-
ban történik, amelyekben azok hatóanyag-tartalmuk
alapján az indikációt figyelembe véve alkalmazhatók.
Elsősorban a légutak allergiás megbetegedéseinek, pél-
dával az asztmának vagy az allergiás rhinitisnek (széna-
nátha) inhalációs kezelésére alkalmazhatók, ha az aero-
solkészítmény hatóanyaga formoterol, dinátrium-
króm-glikát vagy salbutamol. Embereknek a kezelést
előnyösen orális vagy nazális inhalációval végezhet-
jük.

A következő példák közelebből mutatják be a ta-
lálmányt:

Egy nyomástartó edényre szerelt, előre kiszárított
feltétbe 6 mikrométernél kisebb részecskeméretűre
mikronizált hatóanyagot mérünk be az előírás szerint,
majd hozzáadjuk a hajtógázt vagy hajtógázkeveréket,
60 adott esetben segédanyagként etanolt, ezenkívül a

MYVACET védjegyű, nemionos tenzidet, valamint adott esetben további segédanyagokat tartalmaz, minden esetben az előírás szerinti koncentrációban. Keverés és homogenizálás után a nyomás alatt lévő szuszpenziót adott esetben hajtógázzal hígítjuk, és a szokásos nyomó-töltő eljárással egy adagolószeleppel lezárt alumínium- vagy üvegpalackba töltjük, körülbelül 20 ml mennyiségben. A példákban a beméréseket minden esetben tömeg%-ban adjuk meg:

Példa száma	1	2	3	4	5
formoterol-fumarát	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017
ipratropium-bromid			0,086	0,086	0,086
MYVACET 9-40	0,030	0,030	0,043	0,086	0,0152
MYVACET 9-45					
Span 85					
etanol					
n-bután		69,953	69,946		69,745
tetrafluor-etán		30,0	30,0		30,0
heptafluor-propán	99,953			99,810	

Példa száma	6	7	8	9	10
formoterol-fumarát	0,017	0,017	0,017	0,017	0,03
ipratropium-bromid					
MYVACET 9-40					0,03
MYVACET 9-45	0,017	0,034	0,008	0,034	
Span 85					
etanol	5,0	5,0	2,6		
n-bután					69,0
tetrafluor-etán				99,949	30,94
heptafluor-propán	94,947	94,949	97,375		

Példa száma	11	12
formoterol-fumarát	0,017	0,03
ipratropiumbromid	0,086	0,154
MYVACET 9-40		
MYVACET 9-45	0,017	0,153
Span 85		
etanol		
n-bután		

Példa száma	11	12
tetrafluor-etán		69,7
heptafluor-propán	99,88	29,963

5

Példa száma	13	14	15	16	17
salbutamol-bázis	0,143	0,143	0,143		
dinátrium-króm-glikát				1,5	1,5
budesonid					
MYVACET 9-40	0,014	0,014		0,15	0,1
MYVACET 9-45			0,14		
etanol	5,0	5,0	1,0	5,0	5,0
n-bután		64,843			65,1
tetrafluor-etán		30,0			33,3
heptafluor-propán	94,843		98,843	98,35	

10

15

20

25

Példa száma	18	19	20
salbutamol-bázis	0,142		
salbutamolszulfát		0,142	
dinátrium-króm-glikát			
ipratropiumbromid			0,029
beclomethasondipropionat			
budesonid			
MYVACET 9-45	0,021	0,021	0,001
TWEEN 60	0,142	0,142	
etanol	5,642	5,642	0,735
n-bután			
heptafluor-propán	94,053	94,053	99,235

30

35

40

45

Példa száma	21	22	23
salbutamol-bázis			
salbutamol-szulfát			
dinátrium-króm-glikát	1,587		
ipratropiumbromid			
beclomethasondipropionat		0,367	
budesonid			0,312
MYVACET 9-45	0,039	0,001	0,039
TWEEN 60	0,158		1,171
etanol	11,00	0,183	11,50
n-bután			
heptafluor-propán	87,216	99,449	86,978

50

55

60

A fenti példák alapján könnyen újradiszpergálható szuszpenziós aerosolokat állíthatunk elő. A jobb homogenizálás elérése és az adszorpció elkerülésére a készítményhez előnyösen etanolt adunk 0,5–20%, különösen előnyösen 0,5–12% mennyiségben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket – mely szubsztituátlan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb – töltünk, ezután a keveréket homogenizáljuk, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő

adagolóba töltjük, *azzal jellemezve*, hogy nemionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid tenzidet alkalmazunk.

5 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nemionos tenzidként monoacetilezett monogliceridet alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként vagy hatóanyag-kombinációként formoterol-fumarátot, ipratropium-bromidot, salbutamol bázist, dinátrium-króm-glikátot, budesonidot, vagy ezek kombinációit alkalmazzuk.

10 4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hajtógázként vagy hajtógázkeverékként tetrafluor-etánt (134a) és/vagy heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk elő.

15 5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hajtógázként heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk elő.

20