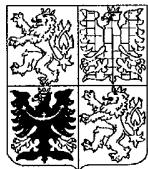


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.06.1998 19.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19827178 1998/19842963**

(33) Země priority: **DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/12785**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/65464**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4750

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/12

A 61 K 9/72

A 61 K 31/137

A 61 K 31/135

A 61 K 31/46

(71) Přihlašovatel:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC., Ridgefield, CT, US;**

(72) Původce:

**McNamara Daniel Patrick, Waterbury, CT, US;
De Stefano George A., Brookfield, CT, US;**

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Řešení se vztahuje k novému farmaceutickému prostředku pro aerosoly s nejméně dvěma nebo více aktivními látkami, k podání inhalací nebo nosní cestou. Řešení se zvláště týká farmaceutických prostředků pro aerosoly s odměřenými dávkami uvolňovanými hnacím plynem, využívajících jako hnacího plynu fluorovaného uhlovodíku (HFC), kterýžto prostředek obsahuje kombinaci aktivních látek tvořenou dvěma nebo více aktivními látkami, kde alespoň jedna aktivní látka je v rozpuštěné podobě a alespoň jedna aktivní látka v podobě suspendovaných částic.

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předložený vynález se vztahuje k novým farmaceutickým prostředkům pro aerosoly s nejméně dvěma nebo více aktivními látkami pro použití cestou inhalace nebo aplikace nosem.

Dosavadní stav techniky

V inhalátorech s hnacím plynem uvolňovanými odměřenými dávkami (MDI) se aktivní látky mohou formovat jako roztoky nebo suspenze. Převážná většina aerosolových prostředků pro MDI se připravuje v podobě suspenzí, zvláště tehdy, když prostředek obsahuje více než jednu aktivní látku. Prostředky v podobě roztoků se používají jen omezeně. V těchto případech obsahují prostředky obvykle jen jednu aktivní látku.

Je pravidlem, že chemická stálost aktivní látky je v suspenzi značně vyšší, než v roztoku. Nadto může být aktivní látka v suspenzi obsažena ve vyšší koncentraci, než v roztoku, takže suspenzní prostředek umožňuje podání vyšších dávek.

Závažnou nevýhodou suspenzních prostředků je skutečnost, že s časem (tj. během skladování) se suspendované částice spojují za tvorby větších, více nebo méně stálých, shluků, nebo vytvářejí volné vločky, usazeniny nebo pohyblivé vrstvy, nebo v nejhorším případě dochází k růstu částic, který významně zhoršuje farmaceutickou kvalitu prostředku. Rozměr vytvářených částic, nebo rychlost jejich růstu, je ovlivněn

podmínkami rozpustnosti v kapalně fázi. Přístup vlhkosti během uskladnění nebo zamýšlené zvýšení polaritu, např. přidáním dalšího rozpouštědla, může tak mít zničující účinek na kvalitu výsledného léčivého prostředku, zvláště tehdy, když suspendované částice mají polární strukturní prvky. Fyzikálně lze suspenzi stabilizovat přidáním povrchově aktivních látek, které snižují škodlivé účinky vlhkosti a/nebo růstu částic, takže se suspendované částice udržují v suspenzi po delší dobu.

Přírodní prostředky rozpustného typu nevykazují potíže s růstem velikosti částic nebo s pochody, jako je usazování nebo vločkování. Je zde však závažné riziko chemického rozkladu. Další nevýhodou je to, že omezená rozpustnost složek může bránit podávání vysokých dávek. V minulosti se jako zvláště vhodná rozpouštědla osvědčily chlorofluorované uhlovodíky (CFC), a to TG 11 (trichlorfluormethan), TG 12 (dichlordifluormethan) a TG 114 (dichlortetrafluorethan). Rozpustnost složek lze zvýšit přidáním dalších rozpouštědel. Nadto je obvykle nezbytné pomocí dalších opatření stabilizovat rozpuštěné složky chemicky.

Do současné doby se jako hnací plyny často používaly CFC, jako je například výše uvedený TG 11. Jelikož však byly CFC uvedeny do souvislosti s ničením ozonové vrstvy, byla jejich výroba a použití pozastaveny. Zamýšlena je jejich náhrada zvláštními fluorovanými uhlovodíky (HFC), které méně poškozují ozonovou vrstvu, ale mají zcela odlišné vlastnosti, pokud jde o rozpustnost. Které HFC jsou vhodné pro MDI určují např. toxikologické a fyzikálně chemické vlastnosti. V současné době jsou nejslibnější látky TG 134a

(1,1,2,2-tetrafluorethan) a TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan).

Inhalační léčení může vyžadovat prostředky se dvěma nebo více aktivními látkami. V těchto případech se aktivní látky formují v příslušných koncentracích jako roztoky nebo suspenze, což často vyvolává problémy s chemickou stálostí jednotlivých látek nebo se stupněm jejich dosažitelné koncentrace. Závažnější problémy nastávají, když jednu z aktivních látek nelze suspendovat, nebo když je v suspenzním typu přípravku nestálá, anebo když je jedna z aktivních látek nestálá chemicky nebo se v rozpustném typu prostředku nerozpouští, zvláště tehdy, když se jako hnací plyn používá HFC.

Jedním z cílů předloženého vynálezu je proto vyvinout prostředek odměřovaného aerosolu se dvěma nebo více aktivními látkami, který se vyrovná se svrchu uvedenými nevýhodami.

Podstata vynálezu

Bylo překvapivě zjištěno, že řadu aktivních látek je možno formovat jako roztok a suspenzi, spojené v jednom přípravku.

Předložený vynález se vztahuje ke stálým aerosolovým prostředkům s fluorovanými uhlovodíky, zvláště TG 134a a/nebo TG 227, jako hnacím plynem, obsahujícím dvě nebo více aktivních látek, v nichž je nejméně jedna aktivní látka formována jako roztok a nejméně jedna aktivní látka je formována jako suspenze. Farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu se používá pro inhalační podání,

zvláště pro léčení onemocnění hltanu a dýchacího ústrojí, tj. astmatických onemocnění a COPD (chronické obstruktivní plicní onemocnění, chronic obstructive pulmonary disease).

V jednom ztělesnění vynálezu je použita výhodná kombinace dvou nebo více aktivních látek, obsahující beclometason, budesonid, chromoglycinovou kyselinu, fenoterol, flunisolid, fluticason, ipratropiumbromid, nedocromil, orciprenalin, oxitropiumbromid, reproterol, salbutamol (albuterol), salmeterol, terbutalin, N-[[2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-yl]methyl]-N-hydroxyacetamid, estery, soli a/nebo solváty těchto látek. Která ze svrchu uvedených aktivních látek je v prostředku podle předloženého vynálezu formována jako roztok a která v suspenzi, závisí na příslušné kombinaci aktivních látek, což může být poměrně rychle stanoveno pokusy, týkajícími se roztoků a suspenzí.

V upřednostněném ztělesnění jsou suspendovány jedna nebo více z těchto aktivních látek: budesonid, chromoglycinová kyselina, nedocromil, reproterol a/nebo salbutamol (albuterol), nebo estery, soli nebo solváty, odvozené z těchto sloučenin; jedna nebo více dalších látek jsou v podobě roztoků : beclomethason, fenoterol, ipratropiumbromid, orciprenalin a/nebo oxitropiumbromid, N-[(2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-6-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-yl)methyl]-N-hydroxyacetamid nebo estery, soli a/nebo solváty odvozené od těchto sloučenin. Jsou upřednostněna ztělesnění se dvěma různými aktivními látkami.

Zvláště výhodné ztělesnění obsahuje ipratoriumbromid v roztoku, kombinovaný se síranem salbutamolu (sulfátem albuterolu) jako suspendovanou aktivní látkou.

Ve všech ztělesněních jsou aktivní látky přítomny v terapeuticky účinném množství, tj. v množství, které může zajistit úspěšnou léčbu. Koncentrace aktivní látky a objem, připadající na jeden výstřik spreje, jsou upraveny tak, aby množství aktivní látky, které je z léčebného hlediska nezbytné nebo doporučené, bylo uvolněno jedním výstřikem nebo několika málo výstřiky.

Jedno ztělesnění se vztahuje k prostředkům, ve kterých jsou suspendované částice stabilizovány přidáním povrchově aktivních látek nebo jiných činidel, stabilizujících suspenzi, tak, aby suspendované částice byly zajištěny před fyzikálními změnami. Výhodou je zde skutečnost, že rozměr částic bude farmaceuticky přijatelný i v průběhu delšího období, tj. během uskladnění. Výhodná je velikost částic do 20 μm , zvláště výhodná velikost částic je mezi 5 a 15 μm a nejlepší je ta, která nepřestoupí 10 μm . Výhodou těchto velikostí částic je, že částice jsou dosti malé, aby vstupovaly hluboko do plic, ale ne tak malé, aby byly opět vydechovány s vystupujícím vzduchem.

Mezi vhodné povrchově aktivní látky a činidla, stabilizující suspenzi, patří všechny farmakologicky přijatelné látky, které mají lipofilní uhlovodíkovou skupinu a jednu nebo více funkčních hydrofilních skupin, zvláště alkoholy C_{5-20} s dlouhým alifatickým řetězcem ("mastné alkoholy"), mastné kyseliny C_{5-20} , estery mastných kyselin C_{5-20} , lecithin, glyceridy, estery propylenglykolu,

polyoxyethyleny, polysorbáty, sorbitové estery a/nebo uhlovodíky. Přednost mají mastné kyseliny C_{5-20} , diestery a/nebo triglyceridy propylenglykolu a/nebo sorbáty mastných kyselin C_{5-20} ; zvláště výhodné jsou kyselina olejová a sorbitové mono-, di- a trioleáty. Jako činidel, stabilizujících suspenzi, lze také použít farmaceuticky přijatelných polymerů a blokových polymerů. Použité povrchově aktivní látky jsou buď nefluorované nebo částečně fluorované nebo perfluorované, přičemž výraz "fluorovaný" znamená výměnu vodíkového radikálu, vázaného na uhlík, za radikál fluorový. Množství povrchově aktivní látky může být až v poměru 1:1, vztaženo na hmotnostní podíl suspendované aktivní látky. Výhodná jsou množství od 0,0001:1 do 0,5:1, množství od 0,000:1 do 0,25:1 jsou zvláště výhodná.

Další výhodou povrchově aktivních látek je možnost jejich využití jako mazadel ventilů. Jedno ztělesnění vynálezu se proto vztahuje k prostředkům, kde jsou uvedené povrchově aktivní látky přidány jako mazadla ventilů.

V jiném ztělesnění je rozpustnost alespoň jedné aktivní látky, která má být rozpuštěna, zvýšena přidáním jednoho nebo více přídatných rozpouštědel. Má to tu výhodu, že aktivní látka nebo látky, které mají být rozpuštěny, mohou být formovány ve vyšších koncentracích. Přidání dalšího rozpouštědla nesmí překročit kritický práh polarit kapalně fáze, při kterém jedna z výše uvedených nevýhod začne ovlivňovat suspendované částice aktivní látky.

Vhodná přídatná rozpouštědla jsou farmakologicky přijatelné alkoholy, jako je ethanol, estery, voda, nebo jejich směsi. Koncentrace přídatného rozpouštědla může být,

vztaženo na celý přípravek, od 0,0001 do 50% hmotnostních, s výhodou od 0,0001 do 25% hmotnostních. V jiném ztělesnění je upřednostněna koncentrace od 0,0001 do 10% hmotnostních; zvláště výhodná jsou ta ztělesnění, kde je přidáno právě tolik alkoholu, aby se rozpustila aktivní látka, která má být v roztoku.

V jiném ztělesnění se k hnacímu plynu HFC přidávají jiné běžné hnací plyny. Těmito dalšími hnacími plyny mohou být, vedle jiných HFC, nasycené nižší uhlovodíky, jako je propan, butan, isobutan nebo pentan, za předpokladu, že směs je farmakologicky přijatelná.

V jednom ztělesnění se k prostředku přidávají stabilizátory s prospěšným účinkem na farmaceutickou stálost aktivní látky, a to i po dlouhou dobu, tj. v průběhu skladování. V souvislosti s předloženým vynálezem jsou jako stabilizátory označeny takové látky, které prodlužují trvanlivost a využitelnost farmaceutického prostředku tím, že odstraňují nebo zpožďují chemické změny jednotlivých složek prostředku, zvláště aktivní látky, vzniklé například následnými reakcemi nebo odbouráním, nebo takové látky, které zabraňují biologickému znečištění. Stabilizátory, používané s výhodou pro tento účel, jsou takové, které ovlivňují pH kapalně fáze, jako jsou kyseliny a/nebo jejich soli; zvláště vhodné látky jsou kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina askorbová, kyselina citronová a jejich soli. Upřednostněné baktericidní a fungicidní látky jsou dále chlorid benzalkonia a ethylendiamintetraacetát. Nejvýhodnější je kyselina citronová. Koncentrace stabilizátorů může být až 1000 částí z

miliónu (ppm), s výhodou do 100 částí z miliónu (ppm) a nejlépe 20 až 40 částí z miliónu (ppm).

Zvláště výhodné ztělesnění zahrnuje suspendovaný síran salbutamolu (síran albuterolu), rozpuštěný bromid ipratropia, ethanol jako přídatné rozpouštědlo a kyselinu citronovou jako stabilizátor.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

V roztoku zkapalněného TG 134a (89,96 g, 1 mol, 89,71 % hmotnostních) a ethanolu (10,03 g, 218 mol, 10,00 % hmotnostních) byl rozpuštěn bromid ipratropia (37 mg, 0,09 mmol, 0,037 % hmotnostních) a kyselina citronová (4 mg, 20 μ mol, 0,004 % hmotnostních), a suspendován síran salbutamolu (síran albuterolu) (210,5 mg, 0,88 mmol, 0,21 % hmotnostních), spolu s olejovou kyselinou jako povrchově aktivní látkou (50 mg, 177 mmol, 0,05 % hmotnostních).

Příklad 2

Obdobný příkladu 1, ale za použití hnacího plynu TG 227 místo TG 134a.

Příklad 3

Ve zkapalněném P134 byl suspendován chromoglykát dvojsodný a rozpuštěno malé množství ethanolu a hydrobromidu fenoterolu.

Příklad 4

Obdobný příkladu 3, ale za použití hnacího plynu TG 227 místo TG 134a.

Zastupuje :

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro inhalátory s hnacím plynem uvolňovanými odměřenými dávkami, které mají jako hnací plyn fluorovaný uhlovodík (HFC), a obsahující směs dvou nebo více aktivních látek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že alespoň jedna aktivní látka je za použití přídatného rozpouštědla přítomna v rozpuštěné formě a nejméně jedna další aktivní látka ve formě suspendovaných částic.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje dvě aktivní látky.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hnacím plynem je TG 134a, TG 227, nebo jejich kombinace.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přídatné rozpouštědlo zahrnuje jeden nebo více farmakologicky přípustných alkoholů, farmakologicky přípustný ester, vodu, nebo jejich směs.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přídatným rozpouštědlem je ethanol.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, 4, nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přídatné rozpouštědlo je přítomno v koncentraci do 25% hmotnostních, vztaženo na množství zkapalněného hnacího plynu.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, 4, 5, nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přídatné rozpouštědlo je přítomno v koncentraci až do 10% hmotnostních, vztaženo na množství zkapalněného hnacího plynu.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že směs je stabilizována stabilizátorem.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stabilizátor obsahuje jednu nebo více kyselin a/nebo solí.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stabilizátor(y) obsahuje (obsahují) kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, kyselinu fosforečnou, kyselinu askorbovou, chlorid benzalkonia, kyselinu ethylendiamintetraoctovou, sole těchto látek nebo jejich kombinace.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 8 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stabilizátorem je kyselina citronová.

12. Farmaceutický prostředek podle jednoho z předcházejících nároků 8 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stabilizátor je přítomen v množství až do 100 částí z milionu.

13. Farmaceutický prostředek podle jednoho z předcházejících nároků 8 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stabilizátor je přítomen v množství až do 40 částí z milionu.

14. Farmaceutický prostředek podle jednoho z předcházejících nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek obsahuje povrchově aktivní látku nebo činidlo, stabilizující suspenzi.

15. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že povrchově aktivní látka obsahuje C_{5-20} alkoholy s dlouhým alifatickým řetězcem, C_{5-20} mastné kyseliny, C_{5-20} estery mastných kyselin, lecithin, glyceridy, estery propylenglykolu, polyoxyethany, polysorbáty, sorbitové estery, uhlovodíky nebo kombinace takových látek.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že povrchově aktivní látka obsahuje C_{5-20} mastné kyseliny, jejich estery nebo kombinace těchto látek.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že povrchově aktivní látka obsahuje kyselinu olejovou, sorbitový mono-, di- nebo trioleát nebo kombinace těchto látek.

18. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že povrchově aktivní látka obsahuje kyselinu olejovou.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že povrchově aktivní látka nebo
činidlo stabilizující suspenzi zahrnují toxikologicky
přijatelný polymer, blokový polymer nebo kombinace těchto
látek.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že kombinace aktivních látek
obsahuje beclomethason, budesonid, chromoglycinovou kyselinu,
fenoterol, flunisolid, fluticason, ipratropium, nedocromil,
orciprenalin, bromid oxitropia, reprotrol, salbutamol,
salmeterol (albuterol), terbutalin, N-[[2,2-dimethyl-4-
-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-yl]methyl]-N-hydroxyacetamid, estery, soli, solváty nebo
kombinace těchto látek.

21. Farmaceutický prostředek podle jednoho z nároků 1
až 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kombinace
aktivních látek obsahuje síran salbutamolu (síran albuterolu)
a bromid ipratropia.

~~Zastupuje :~~