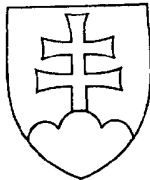


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285806

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

C07H 15/00
A61K 9/12
A61K 9/72
A61K 31/7028
A61K 47/02

- (21) Číslo prihlášky: **1643-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **14. 6. 2002**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **2. 8. 2007**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2007**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **01116071.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **2. 7. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **30. 7. 2007**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/06544**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/004005**

(73) Majiteľ: **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Parma, IT;**

(72) Pôvodca: **Malvolti Chiara, Parma, IT;**
Garzia Raffaella, Parma, IT;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Aerosólový prostriedok a spôsob jeho výroby**

(57) Anotácia:
Opisuje sa aerosólový prostriedok obsahujúci 75 mg/ml tobramycínu rozpusteného v 0,45 % hmotn./objem vodnom roztoku chloridu sodného s pH medzi 4,0 a 5,5 a s osmolaritou medzi 205 a 450 mOsm/l. Je opísaný aj spôsob výroby aerosólového prostriedku.

SK 285806 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka prostriedkov s obsahom tobramycínu na podávanie vo forme aerodisperzie a spôsob ich výroby.

Doterajší stav techniky

Hoci tlakové inhalátory s odmeranou dávkou (MDI) a inhalátory suchých práškov (DPI) predstavujú najčastejšie dodávacie systémy používané na inhaláciu liečiv, nebulizéry sa na liečenie obštrukcie pľúc stávajú neustále obľúbenejšími, najmä u malých detí s astmou a u pacientov s ťažkou astmou alebo obštrukciou prietoku vzduchu. Nebulizéry na vytvorenie aerodisperzných kvapôčok v rozmedzí respirabilnej veľkosti (1 až 5 μm) z tekutín, zvyčajne vodných roztokov alebo suspenzií liečiv, používajú ultrazvuk alebo stlačený plyn. Oproti MDI a DPI majú výhodu v tom, že liečivo možno inhalovať počas normálneho dýchania cez náustok alebo tvárovú masku. Preto ich možno použiť na dodávanie liečiva vo forme aerosólu pacientom, akými sú napríklad deti, ktorí majú pri použití iných nástrojov ťažkosti.

Nebulizérmi možno dodávať niekoľko druhov terapeuticky vhodných liečiv, vrátane β 2-agonistov, kortikosteroidov, anticholinergik, antialergik, mukolytik a antibiotik. Hlavnou klinickou oblasťou, kde sa liečba aerodispergovannými antibiotikami vyskúšala, je liečenie pacientov s cystickou fibrózou (CF).

CF je vo všeobecnosti genetickým ochorením, ktoré sa vyznačuje zápalom a progresívnym rozpadávaním pľúcneho tkaniva. Oslabenie pľúc u pacientov s cystickou fibrózou súvisí s hromadením hnisavého spúta vytvoreného ako následok endobronchiálnych infekcií spôsobených najmä *Pseudomonas aeruginosa*. Táto je hlavnou príčinou chorobnosti a úmrtnosti u pacientov s CF.

Tobramycín je aminoglykozidové antibiotikum špecificky účinné proti *Pseudomonas aeruginosa*. Slabo penetruje do endobronchiálnych výlučkov (spútum), čo si vyžaduje veľké intravenózne dávky, aby sa v mieste infekcie dosiahla účinná koncentrácia. Tieto vysoké dávky predstavujú pre pacienta riziko nefrotoxických a ototoxických účinkov. Priame dodávanie tobramycínu do dolných dýchacích ciest podávaním vo forme aerodisperzie je žiaduce, pretože vytvára vysoké koncentrácie antibiotika v mieste infekcie. Vzhľadom na ohraničenú absorpciu do cirkulácie, by bolo podávanie tobramycínu vo forme aerodisperzie spojené s minimálnou systémovou toxicitou. Toto by umožnilo vyvinutie bezpečnejšej dlhodobej liečby.

V tejto súvislosti v prípade dostatočne veľkej terapeuticko-vej dávky sa nebulizácia javí ako výrazne pohodlná, pretože tobramycín nie je možné upraviť do MDI a DPI.

Klinické štúdie u pacientov s CF uvedené v literatúre poukazujú na protirečivé výsledky v zmysle prospešnosti tobramycínu vo forme aerodisperzie. Rozdielnosť v týchto štúdiách by mohla čiastočne byť výsledkom rôznorodosti populácie pacientov, terapeutických modalít, nebulizérov, prostriedkov a ich spôsobu podávania. Okrem toho, väčšina štúdií sa uskutočňuje s použitím komerčne dostupných in-jekčných roztokov extempore. Tieto prostriedky bežne obsahujú antioxidant a konzervačné látky, ktoré sú známe tým, že spôsobujú paradoxné reakcie, ako je napríklad bronchospazmus a kašeľ (Nikolaizik a ďalší: Eur J Pediatr 1996, 155, 608-611; The Lancet, júl 23., 1988, 202).

Zo všetkých týchto dôvodov vzniká pre pacientov s CF potreba štandardizovaných postupov na zlepšenie podáva-

nia antibiotika, akým je napríklad tobramycín vo forme aerodisperzie.

Preto vzhľadom na všetky zdôraznené problémy, by bolo veľmi výhodné poskytnutie prostriedku s obsahom tobramycínu v terapeuticky vhodnej koncentrácii, ktorý možno dodávať vo forme aerodisperzie do endobronchiálneho priestoru, ktorý: i) by bol účinne nebulizovaný v relatívne krátkom čase s použitím tak dýzových, ako aj ultrazvukových nebulizérov; ii) umožňoval by tvorbu aerodisperzie, ktorá je pacientmi dobre znášaná; iii) bol by schopný vytvárať aero-disperzné častice, ktoré účinne dosiahnu cieľovú terapeutickú oblasť; iv) bol by bez látok (konzervačných látok a iných látok), ktoré môžu zvyšovať nežiaduce vedľajšie účinky; v) zaručoval by čo najdlhšiu dobu uchovávanía, najmä pri izbovej teplote.

Na základe tohto na získanie optimalizovaného prostriedku na podávanie tobramycínu vo forme aerodisperzie je potrebné starostlivo upraviť nasledovné parametre:

- pomer dávka/objem. Prostriedok na dodávanie aerodisperzie musí obsahovať čo najmenšie množstvo tobramycínu, ktoré je účinné, upravené v najmenšom možnom objeme roztoku. V skutočnosti čím je menší objem, tým je kratší čas nebulizácie. Krátky čas nebulizácie je zasa dôležitým faktorom určujúcim komplianciu pacienta a v nemocniciach ovplyvňuje nárok na čas zdravotníckeho personálu (Mc Callion a ďalší, Int J Pharm 1996, 130, 1-11).

Osmolarita

Je dobre známe, že vedľajšie účinky inhalačnej liečby môže spôsobovať hypo- alebo hyper-osmolarita roztokov liečiv. Naopak, izotonické roztoky odstraňujú riziko paradoxnej bronchokonstrikcie a kašľa (The Lancet 1988, Mann a ďalší, Br Med J 1984, 289, 469). Osmolarita ovplyvňuje aj výkonnosť nebulizérov v zmysle rýchlosti a granulometrického zloženia častíc (vide ultra).

Granulometrické zloženie častíc pri nebulizácii

Účinnosť klinickej aerodisperzie závisí od jej schopnosti penetrovať do dýchacích ciest. Na penetráciu aerodisperzie do periférnych oblastí sa vyžaduje veľkosť častíc od 0,8 do 5 μm , pričom na alveolárnu depozíciu je výhodná veľkosť približne 3 μm . Častice menšie ako 0,5 μm sa najčastejšie vydychnu. Okrem terapeutických dôvodov je veľkosť aero-disperzných častíc dôležitá v súvislosti s vedľajšími účinkami liečiv. Väčšie kvapôčky deponované v horných dýchacích cestách sa z tracheo-bronchiálneho traktu skutočne rýchlo uvoľnia procesom mukociliárneho klirensu, následkom čoho sa liečivo stáva vhodným na systémovú absorpciu a pre možné vedľajšie účinky. Niekoľko autorov (Newman a ďalší, Thorax 1988, 43, 318 až 322; Smaldone a ďalší, J Aerosol Med, 1988, 1, 113 až 126; Thomas a ďalší, Eur Respir J 1991, 4, 616 až 622) navrhlo, že je potrebné venovať dôraz na veľkosť kvapôčok liečiva vo forme aerodisperzie, keďže penetrácia do periférnych dýchacích ciest je zvlášť žiaduca.

pH prostriedku

Dôležitou požiadavkou na prijateľný prostriedok je jeho primeraná doba uchovávanía, vhodná na výrobu, distribúciu, skladovanie a použitie. Vo všeobecnosti intravenózne roztoky tobramycínu obsahujú fenol alebo iné konzervačné látky a antioxidanty na udržiavanie účinku a minimalizáciu vzniku degradačných produktov, ktoré by mohli roztok sfarbovať. Ako však už bolo spomenuté, uvedené zlúčeniny by mohli u pacientov s pľúcnymi ochoreniami, ako je napríklad CF navodzovať nežiaduce reakcie. Stabilita tobramycínu striktne závisí od pH. Preto pH pro-

striedku s obsahom tobramycínu je treba starostlivo upraviť, aby sa tvorba degradačných produktov spomalila alebo aby sa jej zabránilo bez pridania konzervačných látok a/alebo antioxidantov; bolo by tiež výhodné upraviť pH tak, aby sa v najvyššej miere zabránilo novej zmene sfarbenia, hoci intenzita sfarbenia nie je spoľahlivým indikátorom rozsahu oxidácie. Prostriedky s primeranou dobou uchovávaní za podmienok skladovania v prostredí (izbová teplota a podľa možnosti chránenie pred svetlom) by boli zvlášť výhodné, keďže stabilita súčasných prostriedkov pri izbovej teplote je skôr nedostatočná. Počas používania by prostriedok vyrobený podľa EP 734249 predávaný pod obchodným názvom Tobix® mohol byť uchovávaný pri izbovej teplote skutočne iba 28 dní.

Úlohou vynálezu je poskytnúť prostriedok v nebulizovanej forme vhodnej na dobré znášanie a účinné dodávanie tobramycínu do endobronchiálneho priestoru na liečenie bakteriálnych infekcií spôsobených *Pseudomonas aeruginosa* a/alebo inými citlivými baktériami, súvisiacich s pľúcnymi ochoreniami, ako je napríklad CF.

Úlohou predkladaného vynálezu je predovšetkým poskytnutie prostriedku vo forme vodného roztoku na podávanie nebulizáciou, kde koncentrácia tobramycínu, tonicita a pH boli optimalizované na zabezpečenie lepšej kompliance pacientov, maximálnej znášanlivosti a účinnosti a čo najdlhšej doby uchovávaní pri izbovej teplote.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je prostriedok s obsahom tobramycínu na podávanie vo forme aerodisperzie v podobe izotonického roztoku bez aditíva, ktorého pH sa optimalizuje tak, aby sa zabezpečila primeraná doba uchovávaní pri izbovej teplote.

Uvedený prostriedok možno výhodne použiť na liečenie a profylaxiu akútnych a chronických endobronchiálnych infekcií najmä tých, ktoré sú zapríčinené baktériou *Pseudomonas aeruginosa* a súvisia s ochoreniami pľúc, ako je napríklad cystická fibróza.

Podľa predkladaného vynálezu sa poskytuje prostriedok, ktorý obsahuje 7,5 % hmotn./objem. tobramycínu v 0,45 % hmotn./objem. vodnom roztoku chloridu sodného s pH medzi 4,0 a 5,5 a osmolaritou medzi 205 a 450 mOsm/l (približne ekvivalentné mOsm/kg).

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu prostriedok obsahuje 300 mg tobramycín sulfátu v 4 ml poloslaného vodného roztoku (0,45 %-ného chloridu sodného), aby mal osmolaritu v rozmedzí od 280 do 350 mOsm/l a jeho pH bolo 5,2.

Doteraz bolo navrhnutých niekoľko prostriedkov s obsahom tobramycínu na liečenie pacientov s CF a infekciami spôsobenými *Pseudomonas aeruginosa*.

Väčšina komerčne dostupných roztokov tobramycínu na injekčné použitie pri použití na inhaláciu extempore môže zapríčiniť významnú bronchiálnu obštrukciu, pretože nie sú bez konzervačných látok, ale obsahujú antioxidanty, ako je napríklad sodná soľ EDTA a/alebo metabisulfit sodný a konzervačné látky, ako je napríklad fenol.

Wall a ďalší (The Lancet, 1983, 11. júna, 1325) uviedli výsledok klinickej štúdie s inhaláciou 80 mg tobramycínu a 1 g tikarcilínu 2x denne z ručného nebulizátora. Podľa názoru samotných autorov jednu z nevýhod takéhoto režimu je čas potrebný na inhalovanie (približne 30 min.).

Ramsey a ďalší (New England J Med 1993, 328, 1740 až 1746) uskutočnili veľkú štúdiu na hodnotenie bezpečnosti a účinnosti tobramycínu vo forme aerodisperzie. Na

dosiahnutie cieľovej koncentrácie ($\geq 400 \mu\text{g}$ na gram spúta) použili 600 mg tobramycín sulfátu bez pridania konzervačných látok, rozpusteného v 30 ml polovičného riedenia fyziologického roztoku, upraveného na pH 6,85 až 7,05. Vyžadoval sa veľký objem pre ultrazvukový nebulizátor (De Vilbiss). Okrem dlhého času potrebného na inhaláciu, ani pH nebolo optimálne. Z hľadiska stability je známe, že pri približne neutrálnom pH tobramycín rýchlo oxiduje, hoci je veľmi stabilný proti hydrolyze (Brandl a ďalší Drug Dev Ind Pharm 1992, 18, 1423 až 1436). Bežné kompendiá (Martindale, Physician Desk Reference) skutočne navrhujú udržiavať roztok tobramycínu pri pH približne 3,0 až 6,5.

EP 734249 opisuje nároky na prostriedok obsahujúci 200 mg až 400 mg aminoglykozidu rozpusteného v približne 5 ml roztoku s obsahom 0,225 % chloridu sodného ($\frac{1}{4}$ normálneho fyziologického roztoku) s pH medzi 5,5 a 6,5. Podľa vynálezcov prostriedok obsahuje minimálne ešte účinné množstvo aminoglykozidu v najmenšom možnom objeme fyziologicky prijateľného roztoku s kyslosťou upravenou tak, aby bola možná tvorba aminoglykozidovej aerodisperzie, ktorá je pacientmi dobre znášaná, ale zabraňuje vzniku sekundárnych nežiaducich účinkov, ako sú bronchospazmus a kašeľ (str. 4, riadky 51 až 55). Výhodný prostriedok s obsahom tobramycínu obsahujúci $\frac{1}{4}$ NS so 60 mg tobramycínu v 1 ml $\frac{1}{4}$ NS (čo sa rovná 6 % hmotn./objem) má pH približne 6,0 a osmolaritu v rozmedzí 165 až 190 mOsm/l. Podľa vynálezcov je rozmedzie osmolarity v rámci bezpečného rozmedzia aerodisperzií podávaných pacientom s cystickou fibrózou a ďalšia výhoda štvrtinového normálneho fyziologického roztoku, t. j. fyziologického roztoku obsahujúceho 0,225 % chloridu sodného so 60 mg/ml tobramycínu je v tom, že prostriedok je účinnejšie nebulizovaný ultrazvukovým nebulizérom v porovnaní s tobramycínom upraveným do 0,9 % normálneho fyziologického roztoku (str. 5, riadky 50 až 54). Vynálezcovia prehlasujú, že koncentrovanejší roztok (v porovnaní so 60 mg v 1 ml) zvýši osmolaritu roztoku, teda zníži uvoľňovanie prostriedku tak z dýchového, ako aj ultrazvukového nebulizátora. Alternatívne koncentrovanejší roztok v menšom objeme je výhodný kvôli objemu bežného mŕtveho priestoru v nebulizátoroch (1 ml): to znamená, že posledný 1 ml roztoku sa stráca, pretože nebulizátor nepracuje naplno (str. 6, riadky 35 až 38). pH uvedené v nárokoch sa ukázalo ako optimálne vzhľadom na skladovanie a dlhšiu dobu uchovávaní (str. 7, riadky 2 až 3), ale skutočne umožňuje dosiahnuť úplne stabilné roztoky pri izbovej teplote počas 6 mesiacov; okrem toho nárokovany prostriedok ostáva v prijateľnom rozmedzí sfarbenia počas skladovania v obale (je tak chránený pred svetlom), ale o jeho správaní mimo obalu nie sú žiadne údaje.

pH medzi 5,5 a 6,5 je uvedené v nárokoch, pretože podľa názoru vynálezcov akákoľvek aerodisperzia s pH menej ako 4,5 zvyčajne u citlivého jedinca navodí bronchospazmus a aerodisperzie s pH medzi 4,5 a 5,5 môžu tiež spôsobiť tento problém (str. 5, riadok 58 až str. 6, riadok 1). Le Brun a ďalší Int J Pharm 1999, 189, 205 až 214 opisali 10 % hmotn./objem. roztok tobramycínu na inhaláciu s pH 7,5. Tí istí autori (Int J Pharm 1999, 189, 215 až 225) v ďalšej štúdiu zameranej na vyvinutie vysoko koncentrovaných roztokov sledovali aerodispergačné vlastnosti niekoľkých roztokov tobramycínu v rozmedzí od 5 do 30 % hmotn./objem. Všetky roztoky opísané v tomto článku majú pH približne neutrálne a vykazujú osmolaritu ďaleko vzdialenú od izotonického hodnoty (282 mOsm/l).

V žiadnom zo spomenutých dokumentov nie sú opísané vlastnosti prostriedku podľa predkladaného vynálezu a žiadny z nich úplne neuvádza súvislosti s riešením, na

ktoré je tento vynález zameraný, na poskytnutie koncentrovaného roztoku, ktorý má dodávať aerodisperziu v malom objeme, s tonicitou blízkou fyziologickej hodnote.

Použitie koncentrovanejšieho roztoku vzhľadom to, čo bolo doteraz opísané ako optimálna koncentrácia (7,5 % vs 6,0 % hmotn./objem.), umožňuje použiť ampuly s menším objemom, čo spätne dovoľuje znížiť čas nebulizácie. Hoci je pravdou, že niektoré nebulizéry majú objem mŕtveho priestoru 1 ml, iné majú tento objem menší (0,5 ml alebo menej), takže strata pri použití ampúl 4 ml by bola približne iba 10 % alebo menej.

Podľa vynálezu je osmolarita prostriedku v takom rozmedzí ako pri roztokoch, ktoré sa považujú za izotonické, kým obidva prostriedky EP 734249 a Ramsey a ďalší majú osmolaritu 165 až 190 mOsm/l, ktorá je typická pre roztoky, ktoré sa považujú za hypotonické (Derbracher a ďalší Atemwegs und Lung 1994, 20, 381 až 382). Hoci prostriedky používané doteraz sa ukázali byť bezpečnými, iba izotonické roztoky môžu úplne zabráňovať riziku paradoxnej bronchokonstrikcie. Navyše, výsledky uvedené v príklade 2 naznačujú, že prostriedky s osmolaritou v rozmedzí uvedenom v nárokoch, na rozdiel od údajov v EP 734249, sú účinne nebulizované napriek ich vyššej koncentrácii.

Zistilo sa, že pH medzi 4,0 a 5,5, výhodne 5,2 je optimálne v zmysle skladovania a doby uchovávania pri izbovej teplote. Štúdie dlhodobej stability ukazujú, že tobramycín v prostriedku podľa predkladaného vynálezu je stabilný dlhšie ako 9 mesiacov. Okrem toho, po celý ten čas sa jeho farba výrazne nezmení a ostáva v prijateľnom rozmedzí, dokonca i vtedy, ak sa neskladuje vo fóliovom obale.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynálezu sa poskytuje aj spôsob výroby takéhoto prostriedku, ktorý zahŕňa kroky:

- prípravu vodného roztoku obsahujúceho 0,45 % hmotn./objem chloridu sodného;
- úpravu pH koncentrovanou silnou kyselinou;
- pridanie účinnej zložky a zmiešanie po úplné rozpustenie;
- opätovnú úpravu pH na požadovanú hodnotu;
- naplnenie roztoku do vhodných zásobníkov, výhodne predtým sterilizovaného filtráciou.

Prostriedky vo forme aerodisperzie sa vzťahujú na 7,5 % hmotn./objem vodné roztoky tobramycínu a jeho soli na liečenie pľúcnych infekcií spôsobených gramozitívnymi a gramnegatívnymi baktériami pri pľúcnych ochoreniach, ako je napríklad cystická fibróza, ne-CF bronchiektázie infikované *Pseudomonas aeruginosa* a iné chronické pneumopatie, výhodne vo fáze zhoršenia, ako sú bronchiektázie, COPD a bronchiálna astma.

Osmolarita prostriedku má byť medzi 250 a 450 mOsm/l, výhodne medzi 260 a 400, najvýhodnejšie medzi 280 a 350 mOsm/l; môže sa upraviť použitím akejkoľvek fyziologicky prijateľnej soli neprchavých zlúčenín; výhodne sa tobramycín rozpustí v 0,45 % hmotn./obj. vodnom roztoku chloridu sodného.

pH možno upraviť použitím akejkoľvek koncentrovanej silnej kyseliny, výhodne kyseliny sírovej a má byť v rozmedzí od 4,0 po 5,5, výhodne od 5,0 po 5,4.

Prostriedky podľa vynálezu možno distribuovať vo vhodných zásobníkoch, ako sú viacdávkové ampuly 2 alebo 4 ml, v závislosti od terapeutickú indikácie; inak, ampuly možno naplniť aj použitím „blow, fill and seal“ technológie. Naplnenie sa výhodne uskutočňuje v inertnej atmosfére. Prostriedky vo forme roztokov možno výhodne sterilizovať filtráciou.

Vynález je ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Výroba 7,5 % hmotn./objem. roztoku tobramycínu s pH 5,2 a štúdie stability

Prostriedok predstavuje 1 dávková ampula (2 ml)

Zložka	Množstvo
tobramycín	150 mg
chlorid sodný	9 mg
kyselina sírová 2N	q.s. po pH 5,2 ± 0,2
hydroxid sodný 1M*	q.s. po pH 5,2 ± 0,2
purifikovaná voda	q.s. do 2 ml

* pridané iba v prípade potreby

Chlorid sodný sa rozpustí v 40 l purifikovanej vody (miešať 15 min., aby sa zabezpečilo úplné rozpustenie NaCl). Potom sa k fyziologickému roztoku pridá 30 l kyseliny sírovej (2N H₂SO₄) počas postupu sa monitoruje teplota roztoku. Keď je teplota roztoku približne 25 až 30 °C, N₂ sa inšufuje, aby sa dosiahla hladina rozpusteného O₂ nižšia ako 1 mg/l. Potom sa pridá tobramycín a mieša sa do úplného rozpustenia (nie kratšie ako 15 min.) pri udržiavaní teploty nižšej ako 25 až 30 °C. Zistí sa hodnota pH, v prípade potreby sa pridá 2N kyselina sírová alebo 1M hydroxid sodný, aby sa získala hodnota pH 5,2 ± 0,2. Keď je teplota roztoku 25 °C ± 2 °C, pridá sa purifikovaná voda, na dosiahnutie konečného objemu. Vzniknutý roztok sa mieša 15 min. Opäť sa skontroluje hodnota pH, v prípade potreby sa pridá 2N kyseliny sírová alebo 1M hydroxid sodný, aby sa získala hodnota pH 5,2 ± 0,2. Roztok sa prefiltruje cez jeden 0,45 µm nylonový filter a cez dva 0,2 µm nylonové filtre.

Roztok sa distribuuje v 2 ml polyetylénových bezfarebných jednodávkových ampulách vypláchnutých dusíkom.

Stabilita ampúl sa hodnotila za dlhodobých (25 °C, 60 %-ná relatívna vlhkosť) a za zrýchlených podmienok (40 °C, 75 %-ná relatívna vlhkosť). Výsledky sú uvedené v tabuľkách 1 a 2. Stanovenia tobramycínu a jeho hlavných príbuzných zlúčenín (degradačných produktov) sa uskutočnili pomocou HPLC. Zvyškový kyslík, pH a osmolarita sa tiež stanovili. Osmolarita sa merala s použitím osmometra pri znížení teploty mrazu.

Prostriedok podľa vynálezu sa ukázal ako stabilný najmenej počas 9 mesiacov pri izbovej teplote a počas 6 mesiacov za zrýchlených podmienok. pH a osmolarita ostávajú za obidvoch podmienok v podstate nezmenené. Pri izbovej teplote sa sfarbenie prostriedku podstatne nemení a ostáva v prijateľnom rozmedzí dokonca i vtedy, ak sa prostriedok neuchováva vo fóliovom obale.

Tabuľka 1

Stabilita za dlhodobých podmienok (25 °C, 60 %-ná relatívna vlhkosť)

Analýza	Technologické kontroly			Chemické kontroly		
	vzhľad roztoku	kyslík mg/l	osmolarita mOsm/l	tobramycín mg/ml (%)	pH	príbuzné látky (%)
	svetlozltý roztok	(a)	260 - 350	67,5 - 82,5	4,5 - 5,5	(a)
t = 0	svetlozltý roztok	2,8	321	75,8 (100)	5,2	6,39
t = 3 mesiace	svetlozltý roztok	2,9	314	76,6 (101)	5,2	6,35

Analýza	Technologické kontroly			Chemické kontroly		
	vzhľad roztoku	kyslík mg/l	osmolarita mOsm/l	tobra-mycín mg/ml (%)	pH	príbuzné látky (%)
t = 6 mesiacov	svetložltý roztok	3,0	304	75,4 (99,5)	5,0	5,84
t = 9 mesiacov	svetložltý roztok	2,8	293	76,5 (100,9)	5,1	6,27

(a) nestanovené

Tabuľka 2

Roztok z príkladu 1 - Stabilita za zrýchlených podmienok (40 °C, 75 %-ná relatívna vlhkosť)

Analýza	Technologické kontroly			Chemické kontroly		
	vzhľad roztoku	kyslík mg/l	osmolarita mOsm/l	tobra-mycín mg/ml (%)	pH	príbuzné látky (%)
špecifikácia rozmedzia	svetložltý roztok	(a)	260 - - 350	67,5 - - 82,5	4,5 - - 5,5	(a)
t = 0	svetložltý roztok	2,8	321	75,8 (100)	5,2	6,39
t = 1 mesiac	svetložltý roztok	2,7	n. d.	78,3 (103,3)	5,1	6,42
t = 3 mesiace	svetložltý roztok	2,8	311	75,3 (99,3)	5,1	5,48
t = 6 mesiacov	svetložltý roztok	3,2	292	77,1 (101,7)	4,7	6,17

(a) nestanovené

(n. d.) neurčené

Príklad 2

Účinnosť nebulizácie roztoku na inhaláciu z príkladu 1, vyjadrená v % nebulizovanej účinnej látky, sa hodnotila s použitím komerčného dýzového nebulizátora (PARI-BOY) pre čas nebulizácie 5 minút. Veľkostný profil kvapôčok vytvorených nebulizáciou roztoku, vyjadrený ako priemer (μm), pod ktorým je zahrnutých 10 %, 50 % a 90 % kvapôčok, bol charakterizovaný Malvernovou analýzou.

Prostriedok vyrobený podľa znenia výhodného usku-točnenia EP 734249, t. j. obsahujúci 60 mg účinnej látky v mililitri 0,225 % vodného roztoku chloridu sodného a jeho pH je približne 6 sa nebulizoval na porovnanie. Obidva prostriedky sa naplnili do 2 ml jednodávkových ampúl. Výsledky uvádza tabuľka 3 ako priemer dvoch hodnotení.

Tabuľka 3

Osmolarita (mOsm/l)		Malvernova analýza (μm)			Účinnosť (%)
		10 %	50 %	90 %	
Prostriedok z príkladu 1	295	1,61	6,26	13,46	47,4
Prostriedok z EP 734249	222	1,78	6,24	13,46	42,2

Výsledky naznačujú, že prostriedok podľa príkladu 1 s osmolaritou blízkou izotonicitu je účinne nebulizovaný.

Veľkostný profil kvapôčok vyrobených nebulizáciou je prakticky rovnaký.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Aerosólový prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 75 mg/ml tobramycínu rozpusteného v 0,45 % hmotn./obj. vodnom roztoku chloridu sodného s pH medzi 4,0 a 5,5 a osmolaritou medzi 205 a 450 mOsm/l.

2. Aerosólový prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že, pH je 5,2 a osmolarita je medzi 280 a 350 mOsm/l.

3. Spôsob výroby aerosólového prostriedku podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa:

i) prípravu vodného roztoku obsahujúceho 0,45 % hmotn./objem. chloridu sodného; ii) úpravu pH koncentrovanou silnou kyselinou; iii) pridanie účinnej zložky a zmiešanie po úplné rozpustenie; iv) opätovnú úpravu pH na požadovanú hodnotu; v) naplnenie roztoku do vhodných zásobníkov, výhodne predtým sterilizovaného filtráciou.

Koniec dokumentu