



55.112/BE

K I V O N A T

NYOMDAPÉLDÁNY

Aeroszól hordozóanyagok

National Research Development Corporation, LONDON,

NAGY-BRITANNIA

A bejelentés napja: 1991. 01. 24.

Elsőbbsége: 1990. 01. 24. (9001635.3)

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB91/00103

A nemzetközi közzététel száma: WO 90/11179

A találmány tárgya olyan gyógyszerészeti kötőanyagok, melyek előnyösen alkalmazhatóak száraz por formájú, belélegeztetésre alkalmas - inhalációs - gyógyszerkészítményekben, és amelyeknek levegő-permeometriás eljárással mért felületi érdességi értéke legfeljebb 1,75. Az ilyen típusú hordozóanyagok alkalmazása révén fokozható a beteg szervezetébe bejutó hatóanyag mennyisége, száraz por belélegeztetésére - inhalálására - alkalmas készülék használata esetén.

Az előnyös hordozóanyagok a kristályos cukrok, például a laktóz, melyet hagyományos módon úgy állíthatók elő, hogy szabályozott kristályosítást végeznek vizes közegből.

3286/91

25005

55.112/BE

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

59821

A
25005

NSZOF: AGAK 0/72
AGAK 47/26

Macromolecules
Aeroszol hordozóanyagok és eljárás az *előkészítésre*

National Research Development Corporation, LONDON

NAGY-BRITANNIA

Feltalálók: GANDERTON David,

EXETER,

KASSEM Nuha Mohammed,

LONDON,

NAGY-BRITANNIA

A bejelentés napja: 1991. 01. 24.

Elsőbbsége: 1990. 01. 24. (9001635.3)

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB91/00103

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/11179

A találmány tárgyát olyan, különösen száraz por formájában előállított gyógyszerkészítmények készítésekor felhasználható, új hordozóanyagok képezik, melyek előnyösen alkalmazhatóak inhalációs aeroszólók formájában. A találmány tárgyát képezi továbbá az ezen hordozóanyagok előállítására szolgáló eljárás is.

A gyógyszerészeti hatóanyagok inhalációs eljárással, azaz szájon át történő belélegeztetéssel végzett adagolása értékes eljárásnak tekinthető, elsősorban a légzőrendszeri megbetegedések kezelése során. Ezen eljárás hatékonyságát az korlátozza, hogy a megfelelő dózisoknak a tüdőbe történő bejuttatása bizonyos nehézségekkel jár. A jelenleg kapható, e célra alkalmas adagoló eszközök a következők: porlasztó készülékek, túlnyomásos - meghatározott dózisok adagolására alkalmas - inhaláló készülékek és a száraz por belélegeztetésére szolgáló inhalációs berendezések. A porlasztó készülékek viszonylag hatékonyak, hátrányuk azonban a költségességük és nagy tömegük, aminek következtében főként kórházakban alkalmazzák őket. A túlnyomással működő, meghatározott dózisok adagolására alkalmas inhaláló készülékek azért okoznak számos betegnek nehézségeket, mert használatuk során ügyelni kell a készülék működtetésének és a belélegzésnek megfelelő összehangolására. További hátrányos tulajdonságuk, hogy működésükhöz valamilyen hajtógázra van szükség, mely nemkívánatos környezeti károsodásokat okozhat.

A száraz por-inhalátorok számos változatát fejlesztették már ki. Valamennyi típus közös jellemzője, hogy a beteg belélegzéskor kifejtett erőfeszítésén alapszik, miáltal finom eloszlású gyógyszerreszecskek keletkeznek, melyek könnyen jutnak be a tü-

dőbe. Számos különböző javaslat is született az ilyen inhalációs készülékekben előnyösen alkalmazható száraz por formájú gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban is, a kezelés hatékonyságának javítása érdekében. Például a WO 87/05213 nemzetközi közzétételi számú leírás egy olyan hordozóanyagot ismertet, mely olyan mikrogranulákat - mikroszemcséket - tartalmaz, melyek egy vagy több szilárd, vízben oldódó töltőanyagnak valamilyen síkosító szerrel, például magnézium-sztearáttal alkotott konglomerátumai. A gyakorlatban az a további nehézség is felmerül, hogy a szükségszerűen viszonylag kis méretű gyógyszerreszecskekre az a tendencia jellemző, hogy egymással, vagy még gyakrabban a hozzájuk kevert hordozóanyag-reszecskekkel halmazokat képeznek, agglomerálódnak. Az ilyen agglomerátumok újra történő diszpergálásával kapcsolatos nehézségek következtében a hatóanyag csak egy kis része, csupán 5 %-a jut be lényegében a szervezetbe, a tüdőn keresztül.

A találmány tárgyát olyan új anyagok képezik, melyek előnyösen alkalmazhatóak hordozóanyagként a száraz por formájában előállított, belélegeztetésre alkalmas - inhalációs - gyógyszerkészítményekhez. Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a hordozóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények esetében a hatóanyagreszecskek rediszperziója fokozódik abban az esetben, ha csökken a hordozóanyag-reszecskek felületi érdessége. Ezen anyagok felületi érdességi értékeit levegő-permeometriás (áteresztőképesség-vizsgálati) eljárással határozhatjuk meg. A fentieknek megfelelően, találmányunk egyfelől olyan, makrorészecskek-ből álló hordozóanyagot ismertet, mely előnyösen alkalmazható az 5,0-1000 mikron közötti átlagos részecskenagyságú és 1,75-nél

alacsonyabb felületi érdességű részecskékből álló gyógyszerkészítmények előállítási eljárása során. A felületi érdesség levegő-permeometriás mérése során nyert eredmények a vizsgált anyag külső felületének jellegzetes tulajdonságait tükrözik, míg az egyéb eljárásokkal végzett vizsgálatok - amilyen például a nitrogén-adszorpció -, az anyag teljes felületének tulajdonságait mutatják, beleértve tehát olyan részeket is, ahová nem jutnak el a szilárd makrorészecskék. A hagyományos kötőanyagok levegő-permeometriás módszerrel meghatározott érdessége a vizsgálatok szerint legalább 1,96 volt, általában azonban nagyobbak adódtak, mint 2,0. A hordozóanyag bármilyen kristályos, nem-toxikus anyag lehet, mely megfelelően alkalmazható a gyógyszerkészítmények előállítása során, és amely nem destabilizálja azt a gyógyszerészetileg aktív hatóanyagot, mellyel közös készítményben található, végül amely olyan formában állítható elő, melynek felületi érdességi értéke nem haladja meg az 1,75-öt. Előnyös hordozóanyagoknak azok tekinthetők, melyek jól ismert tulajdonsága, hogy előnyösen alkalmazhatóak száraz por formájú, belélegeztetésre alkalmas, inhalációs gyógyszerkészítményekben, előnyösen a következők: a monoszaccharidok, mint például a laktóz, a mannit, az arabinóz, a xilit és a dextróz, valamint ezek monohidrátjai; a diszaccharidok, mint például a maltóz vagy a szaccharóz; valamint a poliszaccharidok, mint például keményítők, dextrinek és dextránok.

A hordozóanyag előnyösen valamilyen, makroszemcsékből álló, kristályos cukrot tartalmaz, például glukózt, fruktózt, mannitot, szaccharózt vagy - legelőnyösebben - laktózt.



A hordozóanyag-részecskék átlagos mérete előnyösen az 5 és 1000 μm közötti tartományba esik, még előnyösebben 30 és 250 μm , legelőnyösebben azonban 50 és 100 μm közé. Előnyös esetben a részecskéknek legalább a 95 %-a olyan méretű, hogy a fent említett tartományba esik, de még jelentős mennyiségű, finomabb elosztású anyag felhasználása is lehetséges, bár kevésbé előnyös.

A találmány szempontjából előnyös, makrorészecskékből álló cukorkristályok előállítására hagyományos módon úgy történhet, hogy valamilyen, előnyösen vizes oldatból kristályosítjuk ki őket. A kikristályosítás körülményeit ellenőrizni kell annak érdekében, hogy elősegítsük a kívánt, alacsony érdességi értékű kristályok képződését. Általában azok a feltételek tekinthetők előnyösekknek, melyek lehetővé teszik a kristályok lassú keletkezését, míg a gyors kristályosodáshoz vezető körülmények a fentiek értelmében kevésbé előnyösek. Bármely meghatározott kristályosítási folyamat hasznosságát tapasztalati úton kell ellenőrizni, és a szakterület ismeretében módosítani kell a nem kielégítő eredményhez vezető módszereket, annak érdekében, hogy előállíthassuk az új kötőanyagok kívánt, előnyös kristályos alakját.

A találmány tárgyát képezik továbbá azok az eljárások, melyek során valamilyen cukor kicsapása történik telített vizes oldatból, valamely, legalább azonos térfogatú, vízzel nem keverődő szerves oldószer és egy olyan oldószer bizonyos mennyiségének hozzáadásával, mely mind vízzel, mindpedig a fent említett szerves oldószerrel keveredik, s amely a vizes oldat és a szerves

oldószer össztérfogatának legalább 5 térfogatszázalékát teszi ki. Az új precipitációs eljárást hagyományos módon úgy végezhetjük, hogy az oldatot és az oldószereket környezeti hőmérsékleten összekeverjük, majd ezen a hőmérsékleten tartjuk, miközben alapos keverést végzünk mindaddig, amíg cukorkristályok nem képződnek.

A telített oldat kristálycsírával történő beoltása előnyös lehet, mivel így módon csökkenthető a kristályképződéshez szükséges idő.

A makroszemcsés anyag részecskéinek nagysága és morfológiája azáltal változtatható, ha szabályozzuk azokat a feltételeket, amelyek között a kristályosodás és a kristálynövekedés történik. Pontosabban, a vízzel nem keveredő szerves oldószer és a vízzel keveredő oldószer megválasztása jelentős következményekkel járhat. Az előnyösen alkalmazható, vízzel nem keveredő oldószerekre példaként említhetjük a következőket: hexán, kloroform, ciklohexán, toluol. A vízzel keveredő oldószerek például az alábbiak lehetnek: acetón, alkoholok és acetonitril. Az a feltétel, melynek értelmében a vízzel elegyedő oldószernek legalább részben keverednie kell a vízzel nem elegyedő oldószerrel (valamint a vízzel) is, azt jelenti, hogy a vízzel nem elegyedő, valamint a vízzel keveredő oldószerek megválasztása kölcsönösen egymás függvényében történik. A laktózoldat kristályosodási folyamata esetén vízzel nem elegyedő oldószerként a hexán, míg vízzel elegyedő oldószerként az acetón tekinthető előnyös oldószernek. Az alkalmazott oldószermennyiségeket előnyösen úgy kell megválasztani, hogy biztosítható legyen a vízzel nem ele-

gyedő oldószer térfogatának túlsúlya (előnyösen legalább a telített laktózoldat térfogatának 1,25-szöröse, még előnyösebben legalább 1,5-szöröse alkalmazandó), továbbá, hogy a vízzel keveredő oldószer mennyisége viszonylag kicsi legyen, azaz 20 térfogatszázaléknál nagyobb mennyiséget ne használjunk.

Az oldószerkeverékeket előnyösen erőteljes rázásnak vetjük alá a kristályosítási és kristálynövekedési periódus teljes tartalma alatt. A kristálynövekedési fázist követően a részecskék visszanyerése szűréssel történhet, amit azután általában átmosás követ, például a vízzel keveredő oldószerrel, miáltal a szárítást megelőzően eltávolítható a feleslegben lévő kiindulási folyadék. A részecskéket ezt követően ismételten átmoshatjuk, például etanollal és etanol/víz keverékével, tisztasági fokuk javítása érdekében. Ezek az átmosások arra is szolgálnak, hogy csökkenthessük az anyagban található, igen finom részecskék mennyiségét, ami előnyös hatású lehet.

A kristályok alakjának és méretének meghatározása optikai és/vagy pásztázó elektronmikroszkópiás eljárással történhet. A részecskék felületi érdességének meghatározását végezhetjük levegő-permeometriás eljárással, melynek során az ismert porozitásúra sajtolt, porrétegen keresztülráamló levegő volumetrián meghatározott áramlási sebességét (Q) a por S_o -val jelzett belső felszínéhez viszonyítjuk. A felületi érdességet ezt követően az S_o/S_d aránnyal fejezhetjük ki, ahol S_d az elméleti felület nagyságot jelenti feltételezve, hogy a részecskék gömb alakúak. A gyakorlatban a részecskék felületének simaságát könnyen meghatározhatjuk pásztázó elektronmikroszkóp segítségével,

miáltal feleslegessé válik érdekességük fent említett módon történő meghatározása. A részecskék felületi érdekessége előnyösen nem haladja meg az 1,5-ös értéket, még előnyösebben pedig kisebb 1,3-nál.

Az új hordozóanyagokat előnyösen olyan módon alkalmazhatjuk közvetlenül a száraz port formájú inhalációs gyógyszerkészítményekben, mint egyetlen kötőanyagot. Felhasználhatóak azonban más kötőanyagokkal alkotott keverék formájában is, bár általában az tekinthető előnyösnek, ha a kötőanyag legalább a találmány szerinti új hordozóanyagok súlyának 80 %-át, előnyösen legalább 98 %-át teszi ki.

Az új kötőanyagok bármilyen megfelelő gyógyszerészeti hatóanyaggal vagy hatóanyagokkal összekeverhetők, száraz por formájú inhalációs gyógyszerkészítmény előállítására céljából. Az ilyen gyógyszerkészítmények újaknak tekinthetők, és a találmány egy további vonatkozását jelentik.

A gyógyszerészeti hatóanyag vagy hatóanyagok átlagos részecskeméretét oly módon kell megválasztani, hogy az elősegítse lejutásukat mélyre, azaz a légzőrendszer alsó részeibe. Az átlagos részecskeméretnek általában a 0,1 és 10 mikron közötti tartományban, még előnyösebben 0,5 és 5,0 mikron között kell lennie, és legalább a részecskék 95 %-ának olyan méretűnek kell lenniük, hogy a fent említett tartományba essenek.

A belélegeztetésre alkalmas, inhalációs gyógyszerkészítményekben található gyógyszerhatóanyag mennyisége általában a készítmény tömegének 0,1 és 50 %-a közé esik. Ez a mennyiség bármely adott hatóanyag alkalmazni kívánt dózisének függvénye. Az új gyógyszerkészítményeknek az az előnyük, hogy a hagyományos gyógyszerkészítményekhez képest a gyógyszerhatóanyag nagyobb há-

nagyobb hányada jut el a légzőrendszer alsóbb részeibe, miáltal bármely adott hatóanyag mennyisége csökkenthető, és pedig a készítmény tömegének felére vagy akár egynegyedére is. Az aktív hatóanyag így módon megnövekedett hozzáférhetősége azt is lehetővé teszi, hogy olyan hatóanyagok is adagolhatóak legyenek a szájon át történő belélegeztetés módszerével, vagyis inhalációval, melyeket előzőleg nem adagoltak ezzel az eljárással. Így módon a légzőrendszer megbetegedéseinek kezelésére hagyományosan felhasznált hatóanyagoktól eltérő szerek is adagolhatóakká válnak ezzel a módszerrel.

A szájon át történő belélegeztetéses, inhalációs módszerrel adagolható gyógyszerhatóanyagok például az alábbiak lehetnek: antihisztamin vagy antiallergiás hatású szerek, mint például a nátrium-kromoglikát és a ketotifen; a béta-agonista szerek; az antikolinerg szerek, mint például ipratropium-bromid, oxitropium-bromid, tiazinamid-klorid; a szimpatomimetikus hatású aminok, így például terbutalín, salbutamol, clenbuterol, pirbuterol, reproterol, procaterol, fenoterol; a szteroidok, előnyösen kortikoszteroidok, mint például a beclamethazon-dipropionát, fluorisolid, budesonid; valamint a mucolytikus hatású, azaz nyákoldó szerek, mint például az ambroxol.

A találmány szerinti, új gyógyszerkészítményekben előnyösen alkalmazható, egyéb gyógyszerhatóanyagok például az alábbiak lehetnek: altatószerek, nyugtatószerek (szedatívumok és trunkvillánsok), gyulladásgátló hatású szerek, antihisztaminok, köhögéscsillapítók, görcsgátló szerek, izomrelaxánsok, görcsoldó szerek, szív- és érrendszerre ható szerek, antibakteriális hatású szerek - például pentamidin -, antibiotikumok és vércukorszintet csökkentő szerek.

Szükség esetén a találmány szerinti gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak további aktív hatóanyagként valamilyen hörgőtágító hatású (bronchodilatátor) szert is. Bármely ilyen hörgőtágító szer mennyiségét úgy választjuk meg, hogy szokásos esetben ne lépje túl azt a dózist, amelyet általában használnak az ilyen szerek inhalációs alkalmazása esetén, sőt a dózis előnyösen alacsonyabb is lehet a szokásos adagnál. Az előnyösen alkalmazható bronchodilatátor szerek például a következők lehetnek: izoprenalin, rimiterol, efedrin, ibuterol, izoetarin, fenoterol, carbuterol, clinbuterol, hexaprenalin, salmifamol, soterenol, trimetóquinol, orciprenalin, terbutalin és salbutamol, valamint a fenti szerek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A találmány különösen előnyös vonatkozása olyan aktív hatóanyagok alkalmazása, melyek hagyományos módon nem adagolhatóak más eljárásokkal. A fentiekre sajátos példaként említhetjük az olyan peptideket, amilyen például az inzulin, a növekedési hormonok, az ACTH- és LHRH-analógok.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények az új hordozóanyagon és a gyógyszerészetileg aktív hatóanyagon, illetve hatóanyagokon kívül egyéb összetevőket is tartalmazhatnak, például színező anyagokat vagy ízesítő szereket, például olyanokat, amelyeket szokásos esetben a száraz por formájú inhalációs készítmények tartalmaznak. Az ilyen típusú összetevők előnyösen csak kis mennyiségben találhatóak meg a készítményben, például 10 %-nál kisebb mennyiségben, még előnyösebben pedig a készítmény tömegének 5 %-ánál kisebb mennyiségben. Előnyös esetben az ilyen típusú anyagok részecskénagysága is hasonló a hor-

dozóanyag megfelelő paraméteréhez, azaz 30-150 mikron közötti részecskenagyságú.

A gyógyszerkészítmények előállítását történhet az aktív hatóanyag és a kötőanyag száraz keverésével is. A készítményt a szokásos módon kapszulákba is helyezhetjük, például olyan, kemény zselatin-kapszulákba, melyek előnyösen alkalmazhatóak a könnyen hozzáférhető inhalációs készülékekben. A készítmények behelyezhetőek az aktív hatóanyag egyetlen dózisát tartalmazó kapszulákba, melyek azután egy megfelelő inhalációs berendezésbe illeszthetőek. Más esetben a kapszulákat egy nagyobb tartályba is helyezhetjük. Ezeket azután egy olyan inhalációs készülékbe teszünk, mely oly módon van kialakítva, hogy a készülék működtetésekor egy meghatározott nagyságú, egyetlen hatóanyag dózist juttasson a készülék levegő-vezetékébe. A különböző gyógyszerkészítmények bármilyen hagyományos inhalációs készülék segítségével adagolhatóak. Igen előnyös az alkalmazásuk bármilyen típusú hagyományos száraz porinhalációs készülékben. Az olyanfajta inhalációs készülékek, melyek a találmány szerinti gyógyszerkészítményt tartalmazzák, újak és a találmány további vonatkozását jelentik.

A továbbiakban a találmányt példáink segítségével ismertetjük részletesebben.

1. példa

Salbutamol-szulfátot (BP minőség) mikronizáltunk légsugaras porítógépben (Fryma JM 80 típusú légsugaras porítógép, 7,5 bar nyomáson, 5 g/perc adagolási sebesség mellett. A részecskék nagyság szerinti megoszlását mikroszkóp segítségével hatá-

roztuk meg, 500 részecske átmérőjének megméréseivel.

63-90 mikron közötti tartományba eső nagyságú laktóz-részecskéket (Lactochem Pharmaceuticals) állítottunk elő szitálás segítségével (Alpine típusú légsugaras szita).

Az eredeti laktóz kristályosításával újrakristályosított laktózt állítottunk elő, víz, hexán és aceton részben keveredő elegyében.

Ezt követően a laktózt 2:1 arányban vízben feloldottuk egy főzőpohárban, 80^oC hőmérsékleten. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtöttük le, 75 ml reagens minőségű hexánt adtunk 50 ml telített oldathoz, majd 500 ford/perc sebességgel kevertük az oldatot, négy keverőlapátos típusú keverőberendezés segítségével. Ezt követően 10 ml reagens minőségű acetont adtunk hozzá az oldathoz. A keveréket 8-12 órán keresztül ráztuk, ezen időszak folyamán végbement a laktózkristályok képződése. Ezeket azután acetonnal, abszolút alkohollal, (etanollal) vízben oldott 60 %-os etanollal és abszolút alkohollal (etanollal) átmostuk, majd megszáritottuk.

Az átkristályosított laktóz részecskenagyságát optikai mikroszkóp segítségével határoztuk meg, és 60-90 μ m közötti értékeket találtunk. A hordozóanyag felületének vizsgálatát pásztázó elektronmikroszkóp segítségével végeztük. A laktóz felületi érdességét oly módon határoztuk meg a kristályosítás előtt, illetve azt követően, hogy a pormasszát egy Fisher típusú szitás osztályozóberendezés (Fisher Sub-Sieve Sizer) cellájában fajsúlyának megfelelő, azonos porozitásúra sajtoltuk porrétegen, meghatározott nyomáskülönbség mellett történő átáramlási sebessé-

get a készülék segítségével átlagos részecskeátmérőre (dm) írtuk át. Az S_0 -val jelzett fajlagos felületet az $S_0 = \frac{6 \times 10^4}{dm \cdot p}$ egyenlet alapján számítottuk ki, ahol p a por fajlsúlyát jelöli. A kristályosítást megelőzően a felületi érdességi érték 2,36 volt, az átkristályosítást követően pedig ez az érték 1,16-ra csökkent.

Az 1:67,5 arányú hatóanyag/laktóz keverék mintáit oly módon állítottuk elő, hogy egy spatula segítségével összekevertük a mikronizált hatóanyagot és a kezelt laktózt. A keletkezett keverékek homogenitását tíz, 30 mg-os minta vizsgálatával igazoltuk. A minta tartalmának variációs koefficiense az 1,1 és 3,0 közötti tartományba esett, a vizsgált keverékek esetében. A 400 μ g salbutamolszulfátot tartalmazó keverékek 27,4 mg + 1,4 mg-nyi mennyiségét kemény zselatinkapszulákba töltöttük (3-as méret).

A beteg által történő használat szimulálása

Az 1. ábra a találmány szerinti készülék ábrázolása. Az 1 porinhalációs készüléket (Rotahaler, Allen & Hanbury'l Ltd.) mely egy kapszula formájában bevitt dózist tartalmaz, egy olyan vezetékbe illesztettük be, melyen keresztül legfeljebb 200 l/perces sebességgel számított és szűrt levegőt áramoltattunk át. A készülék működtetésekor a port a függőleges elhelyezkedésű 2 diffúzorba fújjuk, melynek hosszúsága 550 mm, belső és külső átmérője pedig 2 mm, illetve 70 mm. A 2 diffúzor középáramába az éllel kialakított, kúp alakú 3 szondát helyeztük, melynek átmérőjét oly módon számítottuk ki, illetve állapítottuk meg, hogy biztosítsa az izokinetikus mintakibocsájtást. 28,3 l/perc sebes-

séggel levegőt áramoltattunk keresztül a 4 mintavevő berendezésen (Anderson 1 CFM Ambient), melyben van egy úgynevezett előzetes elkülönítésre, szeparálásra szolgáló fázis, mely összegyűjti a 10 μm -nél nagyobb aerodinamikai átmérőjű részecskéket, ezt követően pedig hét válogatási (szeparációs) fázist végez. A 0-2 stádiumokra a körülbelül 5,5 és 10 μm -es átmérő-határértékek a jellemzőek, a 3 és 7 közötti fázisokban a készülék az 5,5 μm -nél kisebb részecskéket gyűjti össze, a végső szűrő pedig a 0,4 μm -nél kisebb részecskéket fogja fel.

A vizsgálatokat 60 és 150 l/perces sebességgel áramló levegőben végeztük, 10 kapszula felhasználásával. A lerakódást követően metanollal külön-külön átmostuk az inhalációs készüléket a kapszulákkal, az előzetes elkülönítő (szeparáló) berendezést, a 0-2 fázist végző részt, valamint a 3-7 fázist végző készüléket, továbbá a végső fázis szűrőjét. A kimosott anyagokat HPLC módszerrel vizsgáltuk, 3,9 mm i.d. oktadecilszilán-betétellátott, fordított fázisú oszlop alkalmazásával (30 cm:3,9 mm belső átmérő), mozgó fázisként pedig metanolban oldott, 35 %-os 0,013 M ammónium-acetátot alkalmaztunk, valamint egy változtatható hullámhosszú érzékelő berendezést működtettünk 276 nm-en. Kiszámítottuk az egyes fázisok során visszanyert salbutamol-szulfát teljes mennyiségét, és ezt a kibocsájtott összdózis százalékában fejeztük ki.

A salbutamol-szulfát átlagos átmérője 2,8 μm volt, 1,3-as geomteriai standard deviáció (szórás) mellett.

Az 1. táblázat a hordozóanyag felületi tulajdonságainak hatását szemlélteti a hatóanyag lerakódására.

1. táblázat

A különböző fázisok során lerakódott hatóanyag százalékos aránya, normál laktóz, valamint átkristályosított laktóz felhasználása esetén.

60 l/perces levegőáramlási sebesség esetén:

	Normál laktóz	Átkristályosított laktóz
Készülék	19,7	23,8
Előzetes elkülönítő (szeperáló)	57,9	33,6
0-2 fázis	2,8	0,6
3-7 fázis	19,6	42,0

150 l/perces levegőáramlási sebesség esetén:

	Normál laktóz	Átkristályosított laktóz
Készülék	15,2	24,4
Előzetes elkülönítő (szeperáló)	76,8	51,5
0-2 fázis	2,6	2,6
3-7 fázis	5,4	22

2. példa

Kettős vak, véletlenszerű, keresztezett vizsgálatot végeztünk annak érdekében, hogy összehasonlítsuk a kereskedelmi forgalomban kapható salbutamol-szulfátot és hagyományos laktóz hordozóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény hatását a találmány szerinti gyógyszerkészítmény hatásával, mely a fentivel azonos arányban tartalmaz salbutamol-szulfátot, továbbá az 1. példában ismertetett módon előállított, a találmány szerint módosított laktózt. A vizsgálatban tizenegy, középsúlyostól súlyos állapotúig terjedő, stabil atopiás asztmában szenvedő beteg vett részt (FEV₁ 80 % az előzetes számítás szerint; 15 % reverzibilitás; FEV = Forced Expiratory Volume = erőltetett kilégzési térfogat 1 mp alatt). A vizsgálatot hagyományos por-inhalációs készülék segítségével végeztük. A kereskedelmi forgalomban kapható vegyülettel elért, átlagos FEV₁ növekedés 21,4 % volt. A találmány szerinti készítmény hatására pedig 27,5 % átlagos emelkedés volt megfigyelhető a FEV₁ értékében. A 6,1 %-os különbség a számítások szerint szignifikánsnak adódott (páros "t"-próba; p = 0,05; konfidencia-intervallum 0,64-11,52).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Makroszemcsés - aerosol - hordozóanyag, előnyösen be-
lélegeztetésre alkalmas - inhalációs - száraz port tartalmazó
gyógyszerkészítményekhez, azzal jellemezve, hogy átlagos
részecskénagysága 5,0 és 1000 mikron között van; felületi érté-
ke pedig legfeljebb 1,75.

2. Az 1. igénypont szerinti hordozóanyag, azzal jelle-
mezve, hogy a hordozóanyag valamilyen makroszemcsés, kristályos
cukor.

3. A 2. igénypont szerinti hordozóanyag, azzal jelle-
mezve, hogy a kristályos cukor az alábbi csoportból van választ-
va: glukóz, fruktóz, mannit, szaccharóz és laktóz.

4. A 3. igénypont szerinti hordozóanyag, azzal jelle-
mezve, hogy az alkalmazott kristályos cukor a laktóz.

5. Az 1-4. igénypontok szerinti hordozóanyag, azzal
jellemezve, hogy a részecskék átlagos nagysága 30 és 250 mikron
között van.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti hordozóanyag,
azzal jellemezve, hogy a részecskék felületi érdességi értéke
legfeljebb 1,5.

7. Száraz por formájú inhalációs gyógyszerkészítmény,
amely valamilyen kötőanyagot tartalmaz legalább egy, gyógyszer-
részétileg aktív hatóanyaghoz keverve, azzal jellemezve, hogy

az alkalmazott kötőanyag az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, makroszemcsés hordozóanyag.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hordozóanyag tömegének legalább 80 %-át az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, makroszemcsés hordozóanyag teszi ki.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a kötőanyag lényegileg az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, makroszemcsés hordozóanyag.

10. A 7-9. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy 0,1-50 tömeg%-nyi mennyiségben valamilyen gyógyszerészetileg aktív hatóanyagot tartalmaz.

11. A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg aktív hatóanyag olyan, makroszemcsés részecskékből áll, melyeknek átlagos részecskenagysága 0,1 és 10,0 mikron között van.

12. A 6-11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg aktív hatóanyag valamilyen béta-agonista, valamilyen szteroid vagy nátriumkromoglikát.

13. A 6-11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg aktív hatóanyag valamilyen peptid.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal

jellemezve, hogy a gyógyszerészeti hatóanyag az alábbi csoport tagjai közül van választva: inzulin, növekedési hormonok, ACTH- és LHRH-analógok.

15. A 6-11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészeti hatóanyag valamilyen antibakteriális hatású szer.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott antibakteriális szer a pentamidin.

17. Eljárás az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, makroszemcsés - aerosol - hordozóanyag előállítására, azzal jellemezve, hogy a hordozóanyagot telített vizes oldatból csapjuk ki valamely, legalább azonos térfogatú, vízzel nem keveredő szerves oldószer és egy olyan oldószer bizonyos mennyiségének hozzáadásával, mely mind vízzel, mindpedig a fent említett - vízzel nem elegyedő - szerves oldószerrel keveredik, s amely a vizes oldat össztérfogatának legalább 5 %-át teszi ki.

18. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vízzel nem elegyedő oldószert az alábbi csoport tagjai közül választjuk: hexán, kloroform ciklohexán és toluol.

19. A 17. vagy 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vízzel elegyedő oldószert az alábbi csoport tagjai közül választjuk: acetón, etanol, propanol vagy butanol és acetónitril.

20. A 7-14. igénypontok bármelyike szerinti, kapszula

formájú, szilárd por belélegeztetésére alkalmas (inhalációs) gyógyszerkészítmény.

21. Száraz por belélegeztetésére (inhalálására) alkalmas készülék, azzal jellemezve, hogy a 7-14., illetve a 20. igénypontok bármelyike szerinti, száraz por formájú, inhalációs gyógyszerkészítményt tartalmazza.

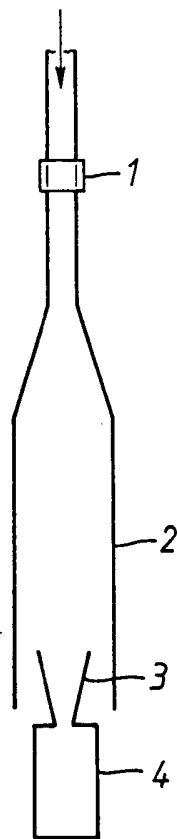
A meghatalmazott

1000 0000
 1000 0000

Alkalmazott hivatkozási jelek

- 1 por-inhalációs készülék
- 2 diffúzor
- 3 szonda
- 4 mintavevő berendezés

NYOMDAPÉLDÁNY



1. Á B R A

[Handwritten signature] *[Handwritten mark]*