

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146974 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5357/74

(51) Int.Cl.³: A 61 K 9/72

(22) Indleveringsdag: 11 okt 1974

(24) Løbedag: 09 aug 1972

(41) Alm. tilgængelig: 11 okt 1974

(44) Fremlagt: 05 mar 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 3928/72

(30) Prioritet: 10 aug 1971 GB 37456/71

(71) Ansøger: *FISONS LIMITED; London, GB.

(72) Opfinder: Donald Ross *Macarthur; GB, David Ernest *Smith; GB.

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et pulver til inhalation af dinatriumsaltet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af et pulver til inhalation af dinatriumsaltet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol.

Det er kendt, at pulverpræparater kan administreres ved inhalering, f.eks. under anvendelse af et apparat som det, der er beskrevet i engelsk patentbeskrivelse nr. 1.122.284.

Selv om sådanne apparater er anvendelige, er deres evne til at tilvejebringe den ønskede eller optimale mængde partikler i det størrelsesområde, der er i stand til at trænge ned i lungerne, ofte proportional med strømningshastigheden for luft gennem apparatet. Således er der tendens til, at de patienter, der varierer deres inhaleringsmønster, (f.eks. sådanne som er for svagelige eller for unge til at modtage en hurtig luftstrøm) modtager en variabel eller lav dosering af partikler af den ønskede størrelse. Det er således ønskeligt, at mængden af par-

DK 146974 B

partikler af den ønskede størrelse varierer så lidt som muligt ved forskellige hastigheder for luftstrømmen gennem apparatet. Endvidere vil en forøgelse af andelen af partikler af den ønskede størrelse, der afgives fra apparatet medføre, at doseringen af medikamentet i kapslen, der monteres i apparatet, kan formindskes, hvilket medfører indlysende fordele.

Det har nu vist sig, at et inhalationspræparat indeholdende dinatriumsaltet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol giver en dosering af dette dinatriumsalt, som i særlig høj grad er uafhængig af lufthastigheden i inhalationsapparatet, hvis dinatriumsaltet har en partikelstørrelse svarende til en gennemsnitlig diameter mellem 2 og 4 mikron.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er i overensstemmelse hermed ejendommelig ved, at man udkrystalliserer saltet og enten nedmaler det direkte til en partikelstørrelse svarende til en gennemsnitlig diameter i området mellem 2 og 4 mikron eller foretager en partikelstørrelsesklassificering til opnåelse af dinatriumsaltet med en sådan partikelstørrelse eller udfører begge de sidstnævnte foranstaltninger.

En foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden er ifølge opfindelsen ejendommelig ved, at dinatriumsaltet bibringes en gennemsnitlig diameter i området fra 2,5 til 3,5 mikron, da uafhængigheden af lufthastigheden er størst i dette tilfælde.

Pulveret, som fremstilles efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen, anvendes fortrinsvis i et præparat, hvori det er opblandet med en fast bærer, der kan accepteres til indsugning i lungerne, og som har en partikelstørrelse i området fra 30 til 150 mikron. Præparatet er fortrinsvis praktisk taget uden indhold af partikler i størrelsesområdet 11 til 29 mikron.

Det bemærkes, at det i beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 3090/72 er foreslået i inhalationspræparater at anvende det aktive lægemiddel, som ifølge nævnte ansøgning også kan være dinatriumsaltet af 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yl-oxy)propan-2-ol, med en partikelstørrelse i området 0,01 til 10 mikron, fortrinsvis 1 til 10 mikron, idet hensigtsmæssigt mindst 50 vægt-% har en partikelstørrelse i området 2 til 6 mikron, sammen med en bærer med en partikelstørrelse i området 80 til 150 mikron. Som det sandsynliggøres af nedenstående forsøgsresultater er der imidlertid særlige fordele ved at anvende intervallet 2 til 4 mikron fremfor f.eks. intervallet 4 til 6 mikron.

De partikelstørrelser, der her er anført for dinatriumsalte, er de der måles med et passende kommercielt tilgængeligt centrifugalsedimentometer, f.eks. en "Simcar" Centrifugal Particle Size Analyser (Simcar centrifuge), fra Simon Carves Ltd., Stockport, England, og for bæreren er partikelstørrelsen målt ved sigtning, f. eks. med en "Alphine" Air-Jet Sieve.

Ved måling af partikelstørrelsen med en Simcar-centrifuge dispergeres prøven, der skal analyseres, i en passende væske og centrifugeres i en flad tallerken-centrifuge. Prøver af den sedimenterende suspension udtages fra et fast punkt i suspensionen på tidspunkter i fast geometrisk sekvens, f.eks. efter centrifugering i 1, 2, 4, 8, 16 etc. minutter. Koncentrationen af analyseprøven i hver af disse prøver sammenlignes med koncentrationen i suspensionen før centrifugering. Den partikelstørrelse, hvortil hver af prøverne svarer, kan beregnes under anvendelse af Stokes' ligning modificeret til sedimentation under centrifugalkraft, og yderligere matematisk behandling (efter "C. Slater og L. Cohen, A Centrifugal Particle Size Analyser, Journal of Scientific Instruments, bind 39 side 614-617, december 1962") anvendes på disse resultater til frembringelse af kurven for partikelstørrelsesfordelingen og således den gennemsnitlige diameter for analyseprøven.

Det faste fortyndingsmiddel eller bærer i præparatet er sædvanligvis et ikke-toksisk vandopløseligt materiale, der er kemisk indifferent i forhold til dinatriumsaltet og som er acceptabelt til inhalering. Bæreren har en partikelstørrelse i området 30 til 150 mikron, fortrinsvis fra 30 til 80 mikron, mere foretrukket fra 30 til 70 mikron og specielt fra 30 til 60 mikron. Eksempler på faste fortyndingsstoffer eller bærere, der kan anvendes i præparatet omfatter uorganiske salte, f.eks. natriumchlorid eller calciumcarbonat, organiske salte, såsom natriumtartrat eller calciumlactat, organiske forbindelser, såsom urinstof eller propyliodon, monosaccharider, såsom lactose eller dextrosemonohydrat, disaccharider, såsom maltose eller sucrose, samt polysaccharider, såsom stivelse, dextriner eller dextraner. Et særligt fortrukket fortyndingsmiddel eller bærestof er lactose, f.eks. krystallinsk lactose.

Som nævnt er det særligt ønskeligt at midlet er uden væsentligt indhold af partikler med en størrelse i området fra 11 til 29 mikron. Udtrykket i det væsentlige uden indhold af anvendes her for at angive, at præparatet indeholder mindre end 15 vægt%, fortrinsvis mindre end 10 vægt%, partikler med en størrelse i området 11 til 29 mikron.

Den partikelstørrelsesklassificering som kan komme i betragtning ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan f. eks. være en luftklassificering og sigtning. Overfladekarakteristikken for de enkelte partikler af pulveret, og eventuelt også af den bærer, med hvilken de blandes ved anvendelsen, kan modificeres efter kendt teknik, f. eks. krystallisation, forstøvningstørring og precipitation.

De præparater, som kan fremstilles under anvendelse af det pågældende pulver, er egnede til profylaktisk behandling af allergisk astma hos mennesker.

Opfindelsen illustreres nærmere ved hjælp af følgende eksempel:

Eksempel

Kommercielt tilgængelig nedmalet krystallinsk lactose med en effektiv partikelstørrelse mellem 1 og 100 mikron (mindre end 30 vægt% af partiklerne større end 60 mikron, højst 30 vægt% mindre end 30 mikron) blev ledt gennem et luftklassificeringsapparat indstillet til fjernelse af materiale med en partikelstørrelse mindre end 30 mikron. Produktet fra luftklassificeringsapparatet indeholdt mindre end 4 vægt% materiale med en størrelse mindre end 32 mikron. Dette produkt blev derpå sigtet gennem en sigte med en maskevidde på 63 mikron til frembringelse af et lactoseprodukt indeholdende mindre end 10 vægt% partikler med en størrelse mindre end 32 mikron, og mindre end 20 vægt% partikler med en størrelse over 63 mikron, bestemt på en "Alpine" luftstrømsigte.

Dinatriumsaltet blev nedmalet i en "fluid energy mill" indtil produktet havde en gennemsnitlig diameter indenfor det ønskede område ved måling med Simcar-centrifugen.

Præparater indeholdende den ønskede andel af de grove og fine materialer blev sammenblandet i en planetblander og blandingen blev derpå passeret gennem en 30 mesh sigte til fjernelse eller opbrydning af agglomererede partikler.

Præparatet blev derpå emballeret i gelatinekapsler indeholdende 20 mg af dinatriumsaltet og 20 mg lactose. De fyldte kapsler blev derpå monteret i en kapselholder i en pulverinhalator, som den der er beskrevet i engelsk patentbeskrivelse nr. 1.122.284, og gennemstukket. Den tilsyneladende partikelstørrelsefordeling for dinatriumsaltet i den sky, der blev leveret fra inhalatoren blev bestemt under anvendelse af en modificeret version af den i engelsk patentbeskrivelse nr. 1.081.881 beskrevne flertrinsvæske-"impinger" (dvs. et instrument til opsamling af prøver af partikler suspenderet i luft ved at lade en strøm af suspensionen støde mod væsken). De modifikationer, der blev anvendt i nærværende tilfælde var tilføjelse af et ekstra kollisionstrin og et glasrør med en retvinklet bøjning omtrent midt på dets længde. Det ekstra kollisionstrin blev tilføjet før de tre trin, der er beskrevet i engelsk patentbeskrivelse nr. 1.081.881 og bestod i det væsentlige af en dyse med en indre diameter på 2,5 cm og en opsamlingsplade med en diameter på 5 cm konstrueret til at give en effektiv afskæring ved ca. 12 mikron ved en luftstrømningshastighed på 60 l pr. minut. Glasrøret, der også havde en indre diameter på 2,5 cm, stødte op til den ydre ende af dysen i det ekstra trin og var overtrukket indvendigt med en film af polyethylenglycol 400 til opnåelse af en tilbageholdende overflade for de kolliderende partikler. Inhalatoren blev indsat i den øvre horisontale ende af glasrøret, og der blev trukket luft igennem i mængder på 60, 80, 100 eller 120 l pr. minut i 30 sekunder. 5 kapsler blev behandlet på denne måde ved hver luftstrømningshastighed. Vægten af dinatriumsalt, der blev opsamlet ved hvert af "impinger"ens trin, på glasrøret og på et filterpapir anbragt efter det sidste trin blev bestemt spektrofotometrisk efter opløsning i et passende volumen.

destilleret vand. Der blev tegnet en kurve, hvor den kumulative vægt%-mæssige overstørrelse blev afsat mod den aerodynamiske diameter ved at afsætte vægtprocenten af dinatriumsalt ved hvert trin og samtlige følgende trin mod 50 %'s afskæringsdiameteren for dette trin. Vægtprocenten af dinatriumsaltet der blev afgivet med en aerodynamisk diameter mindre end 6,7 mikron blev aflæst fra denne kurve og den faktiske vægt af dinatriumsaltet med en aerodynamisk diameter mindre end 6,7 mikron blev beregnet ud fra dette tal og den totale vægt, der blev udvundet fra flertrins"impinger"en.

Resultaterne af dette forsøg er vist i nedenstående tabel:

Tabel							
Luft- strøm- ningshas- tighed (l pr. minut)	Gennemsnitlig diameter af dinatriumsalt (mikron)	1,3	2,8	3,0	3,4	3,9	6,5
60		2,2	8,2	5,4	7,4	6,8	3,0
80		4,1	5,4	6,2	8,0	6,9	
100		6,9	6,6	6,9	5,9	6,0	
120		6,9	6,5	6,3	6,2	4,2	7,0

Tallene i tabellen gengiver vægten i mg af det dinatriumsalt med en aerodynamisk diameter mindre end 6,7 mikron, der blev afgivet fra inhalatoren.

Det fremgår af tabellen, at der ved anvendelse af en partikelstørrelse inden for det i krav 1 definerede område fås en større uafhængighed af luftens hastighed for doseringsmængden end ved anvendelse af partikelstørrelser uden for dette område. Endvidere fremgår det, at ved lave lufthastigheder er den totale mængde, som doseres, større, når partikelstørrelsen ligger i det omhandlede område, hvilket er af betydning, ved behandling af svækkede patienter og børn.

Partikler med en aerodynamisk diameter på mindre end 6,7 mikron, bestemt med flertrinsvæske-"impinger"en er de, der har størst evne til at trænge ned i patientens lunger.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et pulver til inhalation af dinatriumsaltet af 1,3-bis-(2-carboxychromon-5-yloxy)propan-2-ol, k e n d e t e g n e t ved at man udkrystalliserer saltet og enten nedmaler det direkte til en partikelstørrelse svarende til en gennemsnitlig diameter i området mellem 2 og 4 mikron eller foretager en partikelstørrelsesklassificering til opnåelse af dinatriumsaltet med en sådan partikelstørrelse eller udfører begge de sidstnævnte foranstaltninger.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at dinatriumsaltet bibringes en gennemsnitlig diameter i området fra 2,5 til 3,5 mikron.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 3090/72 (PL §2.2.3) (patent nr. 134970)
GB patent nr. 1144905
SE fremlægelsesskrift nr. 310040.