

ELJÁRÁS RÉSZECSKÉK AMORF ÉS/VAGY METASTABIL KRISTÁLYOS RÉGIÓI-
NAK KRISTÁLYOS ÁLLAPOTBA ALAKÍTÁSÁRA

ASTRAZENECA AB, Södertälje, Svédország

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A bejelentés napja: 1999. 11. 22.

Elsőbbsége: 1998. 11. 23. (9804000-9, SE)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE99/02154

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/30614

K i v o n a t

A találmány tárgya eljárás részecskék amorf és/vagy meta-
stabil kristályos régióinak kristályosítására oly módon, hogy a
részecskéket szuperkritikus vagy szubkritikus körülmények kö-
zött egy ellen-oldószerrel és egy oldószerrel kezelik.

A találmány továbbá az így előállított részecskékre, azok
felhasználására, és az azokat tartalmazó - például szájon vagy
orron át inhalálható - készítményekre vonatkozik.

TK

P01 4182

A2

Képviselő: Dr.Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Tóth-Urbán László ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

158/1175

ELJÁRÁS RÉSZECSKÉK AMORF ÉS/VAGY METASTABIL KRISTÁLYOS RÉGIÓI-
NAK KRISTÁLYOS ÁLLAPOTBA ALAKÍTÁSÁRA

ASTRAZENECA AB, Södertälje, Svédország

Feltalálók:

BISRAT Mikael, Astra Arcus AB, S-151 85 Södertälje, SE,

MOSHASHEE Saeed, Astra Arcus AB, S-151 85 Södertälje, SE,

NYQVIST Hakan, Astra Arcus AB, S-151 85 Södertälje, SE,

DEMIRBÜKER Mustafa, Microdim, Högbывägen 76, S-175 46 Järfalla,
SE

A bejelentés napja: 1999. 11. 22.

Elsőbbsége: 1998. 11. 23. (9804000-9, SE)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE99/02154

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/30614

A találmány tárgya eljárás részecskék amorf és/vagy meta-
stabil kristályos régióinak kristályos állapotba alakítására.
Az így kapott részecskék például szájon vagy orron át inhalál-
ható készítményekben használhatók.

A gyógyszeriparban egyre növekvő mennyiségben gyártanak és használnak finom eloszlású porokat, aminek hatására komoly igény merült fel olyan megoldások iránt, amelyek megbízhatóan az előírt fiziko-kémiai és kezelhetőségi jellemzőkkel rendelkező porokat szolgáltatnak. A porlasztva szárítással, fagyasztva szárítással, gyors oldószeres kicsapással vagy szabályozott kicsapással kapott részecskék gyakran amorf és/vagy metastabil kristályos szerkezetűek. A kristályos anyagokból az aprítási műveletek (például mikronizálás) során amorf régiókat tartalmazó részecskék képződnek.

Az amorf és/vagy metastabil kristályos részecskék felhasználhatóságának korlátot szab azok termodinamikai instabilitása. Ezek a részecskék például nedvesség jelenlétében összetapadásra hajlamosak, és nehezen feltörhető, kemény agglomerátumokat képeznek. Az amorf és/vagy metastabil kristályos részecskék térfogattömege gyártási tételről tételre jobban ingadozik, mint a kristályos részecskéké. Ez a jelenség az adagolási pontosság romlásához vezet, ami például a légzési rendellenességek kezelésére szánt inhalátorok használatakor okozhat nehézségeket.

Célszerű tehát az amorf vagy metastabil kristályos részecskéket kristályos (tehát stabilabb) formára hozni.

Amorf vagy metastabil kristályos részecskék kristályos részecskékké alakítására több megoldás ismert; amelyek közül példaként az 5 709 884 és 5 562 923 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban közöltek említjük meg. Ezek az ismert megoldások azonban gyakran időtrabló műveletek, és térfogati igényük is igen nagy. Szükség van tehát olyan megoldásra, amellyel a nagy tárolási stabilitású kristályos részecskék az eddiginél hatékonyabban állíthatók elő.

A találmány tárgya eljárás részecskék (például egy korábbi mikronizálási műveletben kapott részecskék) amorf és/vagy metastabil kristályos régióinak kristályosítására oly módon, hogy a részecskéket szuperkritikus vagy szubkritikus körülmények között egy ellenoldószerrel és egy oldószerrel kezeljük.

Ellenoldószer/oldószer párként előnyösen szén-dioxidot és vizet használunk.

A kristályosítást előnyösen olyan körülmények között végezzük, hogy az ellenoldószer oldószerrel való relatív telítettsége (az adott hőmérséklethez és nyomáshoz tartozó teljes telítettséghez viszonyítva) 15-50 %-os legyen.

A találmány szerinti eljárás végrehajtására használt kísérleti berendezést az 1. ábrán szemléltetjük vázlatosan.

A találmány tárgya tehát eljárás előregyártott részecskék amorf és/vagy metastabil kristályos régióinak lényegében kristályos állapotba hozására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy

(a) az előregyártott részecskéket szuperkritikus vagy szubkritikus körülmények fenntartására alkalmas készülékbe helyezzük,

(b) a részecskéket egy ellenoldószerrel és egy oldószerrel tartalmazó szuperkritikus vagy szubkritikus folyadékkal kezeljük, és

(c) a lényegében kristályos részecskéket elkülönítjük.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a fenti eljárással az előregyártott részecskék amorf és/vagy metastabil kristályos régiói jelentős mértékben csökkenthetők, ugyanakkor azonban a részecskék mérete lényegében változatlan marad.

Anélkül, hogy a találmányt bármiféle elméleti megfontoláshoz kívánnánk kötni, megjegyezzük, hogy a szuperkritikus vagy szubkritikus ellenoldószer az adott körülmények között - amikor a diffúzióképesség rendkívül megnő - kitűnő hatékonyságú hordozóanyagként viselkedik. Így az oldószer molekulái gyorsan és mélyen behatolhatnak az előregyártott részecskék amorf és/vagy metastabil kristályos régióiba.

A találmány szerinti eljárást tehát az amorf és/vagy metastabil kristályos részecskéket eredményező művelet (például mikronizálás, porlasztva szárítás vagy fagyasztva szárítás) után közvetlenül végrehajthatjuk.

A találmány értelmében az előregyártott részecskéket anélkül kondicionáljuk, hogy azokat feloldanánk egy oldószerben. A találmány szerinti eljárás során ugyanis a részecskék amaorf és/vagy metastabil kristályos régiói az ellenoldószert és oldószert tartalmazó szuperkritikus vagy szubkritikus folyadék hatására közvetlenül kristályos állapotba alakulnak át.

A "szuperkritikus folyadék" megjelölésen kritikus nyomású (P_c) vagy annál nagyobb nyomású és ugyanakkor kritikus hőmérsékletű (T_c) folyadékot értünk. A "szuperkritikus folyadék" megjelölés a "közel szuperkritikus folyadék"ot is magában foglalja; az utóbbiak nyomása és hőmérséklete a kritikus értéket meghaladó, de ahhoz közel eső érték. A "szubkritikus folyadék" megjelölésen a kritikus értéknél (P_c) nagyobb nyomású és a kritikus értékhez (T_c) közel eső hőmérsékletű folyadékot értünk.

Ellenoldózereként olyan folyadékokat használhatunk, amelyekben az adott részecskék lényegében oldhatatlanok. Így a találmány szerinti eljárás során a részecske-veszteséget minimumra szoríthatjuk.

Ellenoldószerként például a következő anyagokat vagy azok kombinációit használhatjuk: szén-dioxid, nitrogén-oxid, kén-hexafluorid, etán, etilén, propán, n-pentán, xenon, trifluor-metán, klór-trifluor-metán, fluorozott szénvegyületek, klórozott-fluorozott szénvegyületek, nitrogén és víz. Ellenoldószerként különösen előnyösen használhatunk szén-dioxidot.

A találmány szerinti eljárásban felhasznált ellenoldószer az ellenoldószerrel elegyíthető oldószert tartalmaz. Oldószerként például rövidszénláncú alkil-alkoholokat (így metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, szek-butanolt vagy terc-butanolt), aldehideket, ketonokat, észtereket, bázisokat (így ammóniát vagy piridint) vagy ezek bármilyen összetételű elegyeit használhatjuk, feltéve, hogy az ellenoldószer és az oldószer a részecskékkel való érintkeztetés során kizárólag egyetlen fázis formájában van jelen. Oldószerként előnyösen poláris oldószert, célszerűen vizet használunk.

Az ellenoldószer oldószerral való relatív telítettsége a részecskék kondicionáló térben való kezelését közvetlenül megelőzően körülbelül 1-100 % lehet (azaz a felső határ az adott nyomáshoz és hőmérséklethez tartozó teljes telítettségnek is megfelelő). Az ellenoldószer oldószerral való relatív telítettsége közvetlenül a részecskék kondicionáló térben való kezelése előtt előnyösen 15-50 %, célszerűen 20-45 %, különösen előnyösen 25-40 % lehet (a közölt %-os értékek az adott nyomáshoz és hőmérséklethez tartozó teljes telítettségre vonatkoztatott adatok).

Különösen előnyös ellenoldószer/oldószer kombinációnak bizonyult a szén-dioxid és a víz kombinációja. Különösen előnyös

a körülbelül 20-40 %-os relatív víztelítettségű szuperkritikus szén-dioxid (RVTSS); kiemelkedően előnyös a 25-35 %-os RVTSS.

Az ellenoldószer oldószer-telítettségét például úgy állíthatjuk be a kívánt értékre, hogy egy T-idomon megfelelő sebességgel oldószermentes és oldószerrel teljesen telített ellenoldószert szivattyúzunk át úgy, hogy azok még az amorf és/vagy metastabil kristályos régiójú részecskéket tartalmazó kondicionáló térbe való belépés előtt tökéletesen összekeveredjenek egymással. Ha az oldószermentes és az oldószerrel teljesen telített ellenoldószer nyomása és hőmérséklete azonos, a kapott keverék relatív oldószer-telítettségét a két anyagáram áramlási sebességének aránya határozza meg.

Ha oldószerrel nem teljesen telített szuperkritikus vagy szubkritikus folyadékot kívánunk kialakítani, az oldószermentes és az oldószerrel teljesen telített ellenoldószer áramlási sebességének aránya például körülbelül 10:1 és körülbelül 1:10 közötti, előnyösen 8:1 és 1:5 közötti, célszerűen 6:1 és 1:1 közötti érték lehet.

A találmány szerinti eljárással kialakított lényegében kristályos (előnyösen teljesen kristályos) részecskéket egy következő lépésben oldószermentes szuperkritikus vagy szubkritikus ellenoldószerrel kezelhetjük annak érdekében, hogy kiküszöböljük a nyomáscsökkentés hatására bekövetkező oldószer-kicsapódást, és messzemenően oldószermentes részecskékhez jussunk. Oldószertartalmú és oldószermentes ellenoldószerként előnyösen egyaránt szén-dioxidot használhatunk.

A találmány szerinti eljárással kialakított részecskék egy vagy több gyógyhatású anyagot és/vagy egy vagy több gyógyászati lag alkalmazható segédanyagot tartalmazhatnak, amelyek emelő-

sők (előnyösen emberek) kezelésére használatos anyagok lehetnek.

A gyógyászatilag alkalmazható segédanyagok például hordozóanyagok, adalékanyagok és hígítószerrek lehetnek, az antioxidánsokat is beleértve. A gyógyászatilag alkalmazható segédanyagok közül példaként a következőket soroljuk fel: természetes és szintetikus szénhidrátok (így monoszaharidok, diszaharidok, triszaharidok, oligoszaharidok, poliszaharidok és poliolok), továbbá ezek gyógyászatilag alkalmazható észterei, acetáljai, sói és szolvátjai. A szolvatált szénhidrátok előnyösen hidrátok, így mono-, di- és trihidrátok lehetnek. A természetes monoszaharidok közül példaként a glükózt, fruktózt és galaktózt, a természetes diszaharidok közül példaként a szaharózt, trehalózt, maltózt, cellobiózt és laktózt említjük meg. A diszaharidok előnyös képviselője a laktóz, ami különösen előnyösen monohidrátja formájában használható. A természetes triszaharidok közül példaként a raffinózt és a melezitózt említjük meg. A poliszaharid például cellulóz, keményítő, dextrin, dextrán vagy ezek kémiai származéka lehet. A cellulóz-származékok előnyös képviselői a cellulóz-éterek, így az etil-cellulóz (EC), etil-metil-cellulóz (EMC), hidroxietil-cellulóz (HEC), etilhidroxietil-metil-cellulóz (EHMC), etilhidroxietil-cellulóz (EHEC), metil-cellulóz (MC), hidroxietil-metil-cellulóz (HMC), hidroxipropil-cellulóz (HPC), hidroxipropil-metil-cellulóz (HPMC) és karboxietil-metil-cellulóz (CMC); az utóbbi például nátriumsója formájában is felhasználható. A poliolok előnyösen cukoralkoholok lehetnek, amelyek például különféle monoszaharidok redukálásával alakíthatók ki. Ezek közül példaként a glükóz redukálá-

sával kapott szorbitot és a mannóz redukálásával kapott mannitot említjük meg.

A találmány szerinti eljárásban felhasználható gyógyhatású anyagok közül példaként a következőket említjük meg: β -agonisták, köztük rövid hatástartamú és hosszú hatástartamú β_1 és β_2 agonisták, glükokortikoszteroidok, antikolinerg hatóanyagok, leukotrién antagonisták, továbbá fehérjék és peptidek (elsősorban inhalálható fehérjék és peptidek), és ezek tetszőleges összetételű és arányú keverékei.

A találmány szerinti eljárásban felhasználható β -agonisták például a következők lehetnek: formoterol, salbutamol, rimite-rol, fenoterol, reproterol, pirbuterol, bitolterol, salmeterol, clenbuterol, procaterol, bruxaterol, picumeterol, mabuterol, terbutalin, izoprenalin, orciprenalin, adrenalin, a felsoroltak gyógyászatiilag alkalmazható észtereik, acetáljai, sói és szolvátjai, továbbá a felsoroltak tetszőleges összetételű és arányú keverékei.

A találmány szerinti eljárásban felhasználható glükokortikoszteroidok előnyösen gyulladásgátló glükokortikoszteroidok lehetnek, amelyek közé tartoznak például a szájon vagy orron keresztül inhalálható anyagok, továbbá a bélrendszeri betegségek, így gyulladásos bélbetegségek (IBD), Crohn-kór vagy ulceratív kolitisz kezelésére alkalmas szerek. A találmány szerinti eljárásban felhasználható glükokortikoszteroidok közül példaként a következőket soroljuk fel: betametazon, flutikazon (például propionátja formájában), budezonid, tipredán, dexametazon, beklometazon (például dipropionátja formájában), prednizolon, fluocinolon (például acetonidja formájában), triamcinolon (pél-

dául acetamidja formájában), mometazon (például furoátja formájában), rofleponid, flumetazon, flunizolid, ciklezonid, deflazakort, kortivazol, $16\alpha, 17\alpha$ -butilidén-dioxi- $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- $11\beta, 21$ -dihidroxi-pregna- $1, 4$ -dién- $3, 20$ -dion, $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -butilidén-dioxi- 17β -(metil-tio)-androszt- 4 -én- 3 -on, $16\alpha, 17\alpha$ -butilidén-dioxi- $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- 3 -oxo-androszta- $1, 4$ -dién- 17β -tiokarbonsav-S-metil-észter, 9α -klór- 6α -fluor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 3 -oxo- 17α -propionil-oxi-androszta- $1, 4$ -dién- 17α -karbonsav-metil-észter, $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 3 -oxo- 17α -propionil-oxi-androszta- $1, 4$ -dién- 17β -tiokarbonsav-S-(2 -oxo-tetrahidrofuran- 3 -il)-észter, az optikailag aktív vegyületek tiszta izomerjei, és/vagy a felsorolt vegyületek gyógyászatilag alkalmazható észterei, acetáljai, sói és ezek szolvátjai. Előnyösen használhatunk például mometazon-furoátot, beklometazon-dipropionátot, flutikazon-propionátot, továbbá aszimmetrikus acetál-szerkezetű (például $16\alpha, 17\alpha$ -butilidén-dioxi-csoportot tartalmazó) glükokortikoszteroidokat, így butezonidot vagy rofleponidot, valamint a felsoroltak szolvátjait.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagokként felhasznált előregyártott részecskék a gyógyhatású anyago(ka)t egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható segédanyaggal előre összekevert vagy egyesített formában is tartalmazhatják. Ez a megoldás különösen előnyös akkor, ha a gyógyhatású anyag erős hatású szer, vagy ha a gyógyhatású anyagon a hatóanyag felszabadulásának szabályozására külső segédanyag-réteg helyezkedik el. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy közvetlenül a hatóanyag-

-részecskéket hozzuk kristályos formára a találmány szerinti eljárással, és ezeket utóbb keverjük össze az alkalmas segédanyagokkal. Az utóbbi esetben a segédanyag-részecskék is a találmány szerinti módon kezelt részecskék lehetnek, azonban más alkalmas módszerekkel előállított segédanyag-részecskéket is felhasználhatunk. Eljárhatunk továbbá úgy is, hogy a találmány szerinti eljárással egy vagy több segédanyagot tartalmazó kristályos részecskéket alakítunk ki, és ezeket utóbb keverjük össze egy vagy több hatóanyagot tartalmazó részecskékkel. Ebben az esetben a hatóanyagtartalmú részecskéket is a találmány szerinti eljárással alakíthatjuk ki, azonban más alkalmas módszerekkel előállított hatóanyagtartalmú részecskéket is felhasználhatunk.

A kristályosság fokát különböző analitikai módszerekkel mérhetjük. A kristályosság mérésére előnyösen használható, érzékeny analitikai mérési módszer az izoterm mikrokalorimetria. Ezzel a módszerrel a részecskék energiatartalmát határozzuk meg úgy, hogy a részecskéket oldószertartalmú (rendszerint víztartalmú) atmoszférába helyezzük, és az amorf és/vagy metastabil kristályos régiók által a kristályosodás során leadott hőt mérjük. A Thermal Activity Monitor 2277 készülékkel (gyártja: Thermometrics AB, Svédország) így mért hőt TAM-értéknek nevezzük [lásd: Buckton G. és Darcy P.: *Int. J. Pharmaceutics* 123, 265-271 (1995) és az 5 709 884 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 5-6. hasábján].

A találmány szerinti eljárással drasztikusan csökkenthető a részecskék energiatartalma, ami a TAM-érték hasonló csökkenésében nyilvánul meg. A részecskék kondicionálás előtt és után mért TAM-értéke közötti osztótényező 5-nél nagyobb, előnyösen

10-nél nagyobb, célszerűen 100-nál nagyobb, különösen előnyösen 1000-nél nagyobb lehet.

A találmány szerinti eljárással tehát olyan, lényegében kristályos részecskéket is kialakíthatunk, amelyek TAM-értéke körülbelül 3 J/g-nél kisebb, előnyösen 1 J/g-nél kisebb, célszerűen 0,5 J/g-nél kisebb. Ezek egyik jellemző példája a lak-tóz-monohidrát, amelynek TAM-értéke 0,1-1 J/g lehet (lásd a 3. táblázatot).

A találmány szerinti eljárással rendszerint körülbelül 500 μm -nél kisebb, előnyösen 200 μm -nél kisebb, célszerűen 1 μm és 80 μm közötti MMD-értékű (tömeg szerinti leggyakoribb átmérő; mass median diameter) részecskéket állítunk elő.

Ha gyógyhatású anyagot tartalmazó részecskéket állítunk elő, ezek előnyösen finomszemcsés anyagok lehetnek, amelyek MMD-értéke (Coulter-számlálóval meghatározva) körülbelül 20 μm -nél kisebb, célszerűen 10 μm -nél kisebb, különösen előnyösen 1 μm és 6 μm közötti érték. A részecskék ultrafinom-szemcsés (például 1,0 μm -nél kisebb MMD-értékű) anyagok is lehetnek.

Ha egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható segédanyagot tartalmazó részecskéket állítunk elő, ezek MMD-értéke (Coulter-számlálóval meghatározva) például körülbelül 100 μm -nél kisebb, előnyösen 50 μm -nél kisebb, célszerűen 20 μm -nél kisebb, különösen előnyösen 10 μm -nél kisebb lehet.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagokként felhasználható finom eloszlású (azaz lényegében körülbelül 10 μm -nél kisebb MMD-értékű részecskékből álló) részecskéket szokásos módszerekkel, például mikronizálással vagy közvetlen ki-

csapással állíthatjuk elő. A mikronizálásról például Lachman, Liebermann és Klang: "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" (2. kiadás, Lea and Febiger, Philadelphia, USA, 1976) c. szakkönyvében található részletes ismertetés.

A találmány szerinti eljárást szuperkritikus vagy szubkritikus körülmények között hajtjuk végre. A pontos műveleti körülmények többek között a felhasznált ellenoldószer jellegétől függően változnak. Az eljárás során alkalmazott nyomást és hőmérsékletet úgy célszerű megválasztanunk, hogy a részecskék a kondicionálási lépés után is lényegében megtartsák kiindulási kémiai tisztaságukat és fizikai formájukat. Az 1. táblázatban egyes ellenoldószeresek kritikus nyomását (P_c) és kritikus hőmérsékletét (T_c) közöljük.

1. táblázat

Ellenoldószer	P_c , bar	T_c , °C
Szén-dioxid	74	31
Nitrogén-monoxid	72	36
Kén-hexafluorid	37	45
Etán	48	32
Etilén	51	10
Xenon	58	16
Trifluor-metán	47	26
Klór-trifluor-metán	39	29

A gyakorlatban esetenként előnyös lehet a kondicionáló térben uralkodó nyomást jóval az irányadó P_c nyomás fölött, a hőmérsékletet pedig ugyanakkor enyhén az irányadó T_c hőmérséklet fölött tartani. A nyomás tehát az irányadó P_c nyomásnál rendszerint körülbelül 10-300 barral előnyösen 20-200 barral, célsze-

rűen 30-100 barral nagyobb érték lehet. A hőmérséklet az irányadó T_c hőmérsékletnél rendszerint körülbelül 5-50°C-kal, előnyösen 10-40°C-kal, célszerűen 15-30°C-kal magasabb lehet.

Szén-dioxid felhasználásakor a nyomás körülbelül 80-400 bar, előnyösen 100-250 bar, célszerűen 110-150 bar, a hőmérséklet pedig körülbelül 35-80°C, előnyösen 40-70°C, célszerűen 45-60°C lehet.

Az ellenoldószer és oldószer tartalmazó szuperkritikus vagy szubkritikus folyadékot annyi ideig kell a kondicionáló téren keresztül szivattyúzni, ami elegendő a kívánt jellemzőkkel rendelkező részecskék kialakulásához. A kezelési idő a nyomás, a hőmérséklet és/vagy az áramlási sebesség változtatásával szabályozható. Az ellenoldószer és oldószer tartalmazó szuperkritikus vagy szubkritikus folyadékot rendszerint körülbelül 5 percen - 48 órán át, előnyösen 15 percen - 24 órán át, célszerűen 30 percen - 12 órán át szivattyúzzuk a kezelő téren keresztül.

A találmány szerinti eljárást rendszerint egyirányú műveletként hajtjuk végre, azaz a szuperkritikus vagy szubkritikus folyadékot csak egyszer vezetjük keresztül a kezelő téren. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy a szuperkritikus vagy szubkritikus folyadékot visszavezetjük; ekkor a folyadék relatív oldószer-telítettségét a kezelő térbe való újbóli belépés előtt lényegében a kiindulási értékre állítjuk vissza.

A találmány szerinti eljárásban kezelő térként felhasználható berendezésnek a szuperkritikus vagy szubkritikus körülményeknek megfelelő hőmérséklet és nyomás hatásával, valamint a szuperkritikus vagy szubkritikus ellenoldószer/oldószer eleggyel szemben ellenállónak kell lennie.

A találmány tárgyát képezik továbbá azok az egy vagy több gyógyhatású anyagot és egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható segédanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények, amelyekben a gyógyhatású anyagok és segédanyagok legalább egyike a találmány szerinti eljárással készült. A segédanyagok például a következők lehetnek: hordozóanyagok, így szénhidrátok (például szolvatált állapotban), adalékanyagok, így antioxidánsok, és hígítószeresek. A hatóanyag(ok) előnyösen a következő(k) lehet(nek): β -agonista anyagok, glükokortikoszteroidok, antikolinerg anyagok, leukotrién antagonisták, fehérjék, peptidek és ezek tetszőleges arányú és összetételű keverékei.

A találmány tárgyát képezik továbbá az egy vagy több gyógyhatású anyagot, éspedig β -agonistát, glükokortikoszteroidot, antikolinerg anyagot, leukotrién antagonistát, fehérjét és/vagy peptidet egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható segédanyaggal összekeverve vagy egyesítve tartalmazó gyógyászati készítmények légzőszervi rendellenességek (például allergiás és/vagy gyulladásos orr- vagy tüdőbetegségek, így krónikus obstruktív tüdőbetegség /COPD/, orrnyálkahártya-gyulladás vagy asztma) vagy bélbetegségek (így gyulladásos bélbetegségek /IBD/, Crohn-kór vagy ulceratív kolitisz) kezelésében való felhasználásra, amelyekben a gyógyhatású anyagok és segédanyagok legalább egyike a találmány szerinti eljárással készült.

A találmány tárgya továbbá eljárás az orr vagy a tüdő allergiás és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére, amelynek során a kezelést igénylő emlősöknek (célszerűen embereknek) egy vagy több gyógyhatású anyagot, éspedig β -agonistát, glükokortikoszteroidot, antikolinerg anyagot, leukotrién antagonistát,

fehérjét és/vagy peptidet egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható segédanyaggal összekeverve vagy egyesítve tartalmazó gyógyászati készítményt adunk be hatásos mennyiségben. A találmány tárgya előnyösen eljárás krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), orrnyálkahártya-gyulladás, asztma, más allergiás és/vagy gyulladásos állapotok, vagy bélbetegségek (így gyulladásos bélbetegségek /IBD/, Crohn-kór vagy ulceratív kolitisz) kezelésére, amelynek során a kezelést igénylő emlősöknek (célzerűen embereknek) egy vagy több gyógyhatású anyagot, éspedig β -agonistát, glükokortikoszteroidot, antikolinerg anyagot, leukotrién antagonistát, fehérjét és/vagy peptidet egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható segédanyaggal összekeverve vagy egyesítve tartalmazó gyógyászati készítményt adunk be hatásos mennyiségben. Ezekben a készítményekben a gyógyhatású anyagok és segédanyagok legalább egyike a találmány szerinti eljárással készült.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példával szemléltetjük.

Példa

A kristályosítási kísérleteket az 1. ábrán bemutatott berendezésben végeztük. A kísérletek során amorf laktóz-monohidrátot kristályosítottunk 20-40 %-os relatív víztelítettségű szén-dioxid felhasználásával.

A berendezés 50 ml úrtartalmú 3 kondicionáló terébe (Keystone SFE) 400-500 mg amorf laktóz-monohidrátot mértünk be.

A berendezés 1 szén-dioxid-szivattyújával a kívánt nyomás eléréséig vízmentes szuperkritikus szén-dioxidot szivattyúztunk a 3 kondicionáló térbe.

Ezután vízgőzzel teljesen telített szuperkritikus szén-dioxidot alakítottunk ki úgy, hogy 2 szén-dioxid-szivattyú segítségével vízmentes szuperkritikus szén-dioxidot vezettünk át a víztartályként használt 4 víztelítőn (Keystone SFE). A 4 víztelítőt vegytiszta szűrőpapírral béleltük, és az így kialakított papírágyba 1-3 ml vizet töltöttünk.

A 3 kondicionáló teret és a 4 víztelítőt függőlegesen helyeztük el az ábrán bekeretezéssel jelölt fűtőtérben, amelynek hőmérsékletét a kívánt értékre állítottuk be. A 3 kondicionáló térben és a 4 víztelítőben uralkodó nyomást közös 5 visszacsapó nyomásszabályozóval (gyártja: Jasco, Japán) szabályoztuk. A berendezésben uralkodó nyomás ingadozásainak csökkentésére 6 pulzuscsillapítók szolgáltak.

Miután a rendszer hőmérséklete és nyomása állandósult, a vízmentes szuperkritikus szén-dioxid és a vízgőzzel teljesen telített szuperkritikus szén-dioxid megfelelő arányban való összekeverésével kialakítottuk a 3 kondicionáló térbe töltött amorf laktóz-monohidrát kondicionálására felhasznált relatív víztelítettségű szuperkritikus szén-dioxidot.

A laktóz-monohidrát mintát 2 órán át kondicionáltuk, majd a berendezést fesztelenítettük. A kondicionált laktóz-monohidrátot összegyűjtöttük, lemértük és elemeztük.

Az egyes kísérletek között a 3 kondicionáló teret 1-1,5-szeres térfogatú vízmentes szén-dioxiddal öblítettük át.

A kísérleti körülményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

A kísérlet sor-száma	Nyomás, bar	Hőmérséklet, °C	Vízmentes:teljesen-víztelített CO ₂ áram-lási sebességaránya	Relatív víztelítettség, %
1.	120	40	16 : 4	20
2.	120	40	14 : 6	30
3.	120	70	12 : 8	40
4.	120	40	12 : 8	40

A találmány szerinti eljárással kezelt termékminták fizikai jellemzőit a 3. táblázatban közöljük. A 3. táblázatban összehasonlításként a kezeletlen minta (0. kísérlet) jellemzőit is megadjuk. A részecskeméretre és részecskeméret-eloszlásra jellemző értékeket [MMD: tömeg szerinti leggyakoribb átmérő; Dv90: az a határérték, aminél a részecskék 90 %-ának kisebb az átmérője; Dv(90-10): a Dv90 és Dv10 érték különbsége, ahol Dv10 azt a határértéket jelenti, aminél a részecskék 10 %-ának kisebb az átmérője] Coulter-számlálóval határoztuk meg. A kristályosságot a TAM-érték mérésével jellemeztük. Miként a 3. táblázat adataiból megállapítható, a találmány szerinti eljárással kezelt minták TAM-értéke kisebb, kristályossági foka tehát nagyobb a kezeletlen kiindulási mintáénál.

3. táblázat

A kísérlet sor-száma	MMD, μm	Dv90	Dv(90-10)	TAM, J/g
0.	2,7	-	3,5	9,4
1.	2,7	4,8	3,5	1
2.	2,7	4,9	3,6	0,5
3.	2,7	4,9	3,6	0,4
4.	5,48	17,2	-	0,1

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás előregyártott részecskék amorf és/vagy metastabil kristályos régióinak lényegében kristályos állapotba hozására, azzal jellemezve, hogy

(a) az előregyártott részecskéket szuperkritikus vagy szubkritikus körülmények fenntartására alkalmas készülékbe helyezünk,

(b) a részecskéket egy ellenoldószer és egy oldószer tartalmazó szuperkritikus vagy szubkritikus folyadékkal kezeljük, és

(c) a lényegében kristályos részecskéket elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ellenoldószerként szén-dioxidot használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kezelést az ellenoldószer kritikus hőmérsékleténél (T_c) körülbelül 5-50°C-kal, előnyösen 15-30°C-kal magasabb hőmérsékleten végezzük.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kezelést az ellenoldószer kritikus nyomásánál (P_c) körülbelül 10-300 barral, előnyösen 30-100 barral nagyobb nyomáson végezzük.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként poláris oldószer használunk.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy poláris oldószerként vizet használunk.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a részecskék kezelése előtt a szuperkritikus vagy szubkritikus folyadék oldószer-telítettségét az adott nyo-

máshoz és hőmérséklethez tartozó teljes oldószer-telítettség 15-50 %-ára, előnyösen 25-40 %-ára állítjuk be.

8. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható szénhidrátot, éspedig monoszaharidot, diszaharidot, triszaharidot, oligoszaharidot, poliszaharidot, polioltt vagy ezek észterét, acetálját, sóját vagy szolvátját tartalmazó részecskéket kezelünk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy diszaharidként laktóz-monohidrátot tartalmazó részecskéket kezelünk.

10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan szénhidrát-tartalmú részecskéket kezelünk, amelyek tömeg szerinti leggyakoribb átmérője (MMD) körülbelül 100 μm -nél kisebb, előnyösen 10 μm -nél kisebb.

11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 3 J/g-nál kisebb, előnyösen 1 J/g-nál kisebb, célszerűen 0,5 J/g-nál kisebb TAM-értékű részecskéket alakítunk ki.

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kezeléssel a részecskék TAM-értékét a kiindulási érték ötödrésznél, előnyösen századrésznél kisebb értékre csökkentjük.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 J/g-nál, előnyösen 0,1 J/g-nál kisebb TAM-értékű laktóz-monohidrát részecskéket alakítunk ki.

14. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy legalább egy gyógyhatású anyagot, éspedig β -agonistát, glükokortikoszteroidot, antikolinerg szert, leuko-

trién antagonistát, fehérjét, peptidet vagy azok tetszőleges összetételű és arányú keverékét tartalmazó részecskéket kezelünk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan egy vagy több gyógyhatású anyagot tartalmazó részecskéket kezelünk, amelyek tömeg szerinti leggyakrabban átmérője (MMD) 10 μm -nél kisebb, előnyösen 1 μm és 6 μm közötti értékek.

16. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépés szerint kezelt részecskéket a lényegében kristályos részecskék elkülönítése előtt egy oldószermentes ellenoldószeret tartalmazó szuperkritikus vagy szubkritikus folyadékkal kezeljük.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószermentes ellenoldószerként szén-dioxidot használunk.

18. Egy vagy több gyógyhatású anyagot és egy vagy több gyógyászati alkalmas segédanyagot tartalmazó gyógyászati összetétel, amelyben a gyógyhatású anyagok és a segédanyagok legalább egyike az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárással készült.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyászati összetétel, amely gyógyhatású anyag(ok)ként β -agonistát, glükokortikoszteroidot, antikolinerg szert, leukotrién antagonistát, fehérjét, peptidet vagy azok tetszőleges arányú és összetételű keverékét tartalmazza.

20. A 18. vagy 19. igénypont szerinti gyógyászati összetétel, amely β -agonistaként formoterolt, salbutamolt, rimeterolt, fenoterolt, reproterolt, pirbuterolt, salmeterolt, clen-

buterolt, prokaterolt, broxaterolt, pikumeterolt, mabuterolt, terbutalint, izoprenalint, orciprenalint, adrenalint, azok gyógyászatilag alkalmazható észterét, acetálját, sóját vagy szolvátját, vagy a felsoroltak tetszőleges arányú és összetételű keverékét tartalmazza.

21. A 18-20. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati összetétel, amely gyógyászatilag alkalmazható segédanyagként egy szénhidrátot, éspedig monoszaharidot, diszaharidot, triszaharidot, oligoszaharidot, poliszaharidot, poliolt, azok gyógyászatilag alkalmazható észterét, acetálját, sóját vagy szolvátját, vagy a felsoroltak tetszőleges összetételű és arányú keverékét tartalmazza.

22. A 21. igénypont szerinti gyógyászati összetétel, amely a szénhidrátot szolvatált, előnyösen hidratált formában, így monohidrát, dihidrát vagy trihidrát formájában tartalmazza.

23. A 21. vagy 22. igénypont szerinti gyógyászati összetétel, amely szénhidrátként laktóz-monohidrátot tartalmaz.

24. A 18-23. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati összetétel, amelyben a részecskék tömeg szerinti leggyakoribb átmérője (MMD) 1-80 μm .

25. A 18-24. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati összetétel felhasználása orr vagy tüdő allergiás és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállításához.

26. A 18-24. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati összetétel felhasználása krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), orrnyálkahártya-gyulladás vagy asztma kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállításához.

27. A 18.24. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati összetétel felhasználása gyulladásos bélbetegség (IBD), Crohn-kór vagy ulceratív kolitisz kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállításához.

28. Eljárás az orr vagy a tüdő allergiás és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy a kezelést igénylő emlősnek a 18-24. igénypontok bármelyike szerinti összetétel hatásos mennyiségét adjuk be.

29. Eljárás krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), orrnyálkahártya-gyulladás vagy asztma kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy a kezelést igénylő emlősnek a 18-24. igénypontok bármelyike szerinti összetétel hatásos mennyiségét adjuk be.

30. Eljárás gyulladásos bélbetegség (IBD), Crohn-kór vagy ulceratív kolitisz kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy a kezelést igénylő emlősnek a 18-24. igénypontok bármelyike szerinti összetétel hatásos mennyiségét adjuk be.

31. Lényegében kristályos állapotú részecskék, azzal *jellemezve*, hogy amorf és/vagy metastabil kristályos régiókat tartalmazó részecskékből vannak kialakítva, és az átalakítási műveletből elkülönített részecskék TAM-értéke 3 J/g-nál kisebb, előnyösen 1 J/g-nál kisebb, célszerűen 0,5 J/g-nál kisebb.

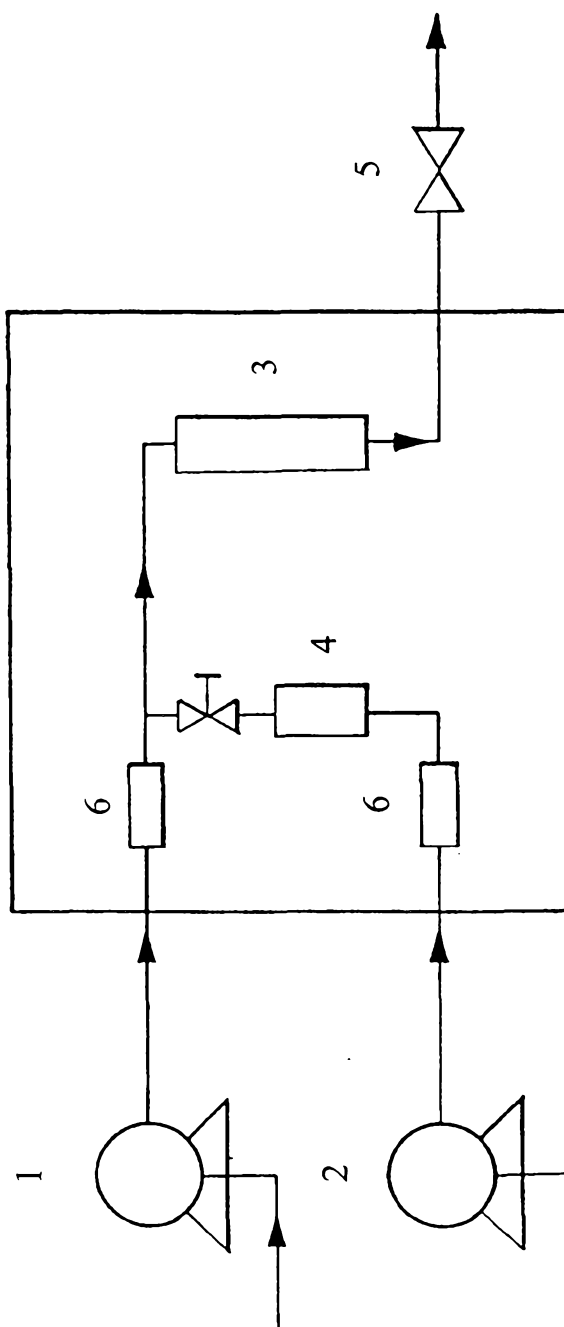
32. Lényegében kristályos állapotú laktóz-monohidrát részecskék, azzal *jellemezve*, hogy amorf és/vagy metastabil kristályos régiókat tartalmazó részecskékből vannak kialakítva, és az átalakítási műveletből elkülönített részecskék TAM-értéke 0,1-1 J/g.

A meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné

ügyvéd
1093 Budapest, Központi u. 24.
Tel.: 218-4146 Fax: 218-4506

1 oldal rajzzal
2001. 10. 31. JK



1.ÁBRA