

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.10.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.10.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10054036**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/12292**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/036104**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1486

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/46

A 61 K 31/5386

A 61 K 9/72

A 61 P 11/00

A 61 P 11/06

(71) Přihlašovatel:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH AND
CO. KG, Ingelheim am Rhein, DE;

(72) Původce:

Niklaus-Humke Barbara, Damscheid, DE;
Schmelzer Christel, Ingelheim, DE;
Barth Petra, Mainz, DE;
Drechsel Karin, Mannheim, DE;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek a jeho použití jako
inhalační roztok**

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutického prostředku, který obsahuje - jako účinnou látku sůl tiotropia o koncentraci 0,0005 až 5 % hmotn., vztaženou na tiotropium, - jako rozpouštědlo pro účinnou látku pouze vodu nebo směs voda/ ethanol, - kyselinu pro nastavení hodnoty pH na 2,0 až 4,5, - farmakologicky přijatelný konzervační prostředek, - vedle konzervačního prostředku případně farmakologicky přijatelný komplexotvorný prostředek a/nebo stabilizátor a/nebo farmakologicky přijatelné pomocné rozpouštědlo a/nebo jiné farmakologicky přijatelné pomocné látky a přísady, jeho výroby a použití jako inhalačního roztoku.

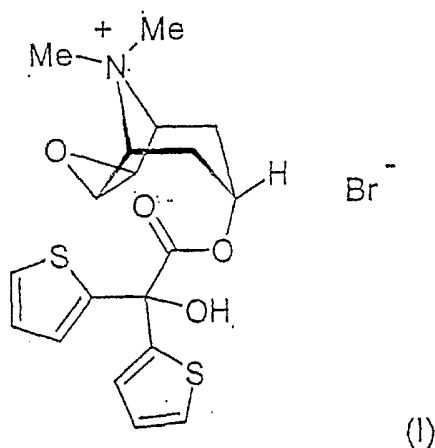
Farmaceutický prostředek a jeho použití jako inhalační roztok

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká inhalačního prostředku bez hnacího plynu farmaceuticky přijatelné soli tiotropia, rozpuštěné ve vodě nebo ve směsi voda a ethanol, a z toho vznikajících inhalovatelných aerosolů bez hnacího plynu. Prostředek podle vynálezu je vhodný pro inhalační aplikaci účinné látky, zvláště pro indikace astma a COPD.

Dosavadní stav techniky

Tiotropium, chemicky $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)-oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0]nonan, je znám jako tiotropiumbromid z evropské patentové přihlášky EP 418 716 A1. Bromidová sůl tiotropia má následující chemickou strukturu (I):



Sloučenina má cenné farmakologické vlastnosti a je známá pod názvem tiotropiumbromid. Tiotropium a jeho soli představují vysoce účinná anticholinergika a mohou se proto terapeuticky použít při léčbě astma nebo COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronické obstruktivní

onemocnění plic). Farmakologicky je rovněž zajímavý monohydrát tiotropium-bromidu.

Obě sloučeniny jsou výhodným předmětem předkládaného vynálezu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se zabývá inhalačně aplikovatelnými, kapalnými formulacemi účinné látky těchto sloučenin, přičemž kapalná formulace podle vynálezu musí mít vysoký standart kvality.

Pro dosažení optimálního rozdělení účinných látek v plicích se nabízí aplikace kapalných prostředků bez hnacího plynu pomocí inhalátorů, vhodných pro tento účel. Zvláště vhodné jsou inhalátory, které mohou malé množství kapalného prostředku ve formě terapeuticky nutné dávky během několika sekund rozprášit na terapeuticky a inhalačně vhodný aerosol. V rámci předkládaného vynálezu jsou výhodné rozprašovače, kterými se mohou již množství roztoku účinné látky menší než 100 mikrolitrů, výhodně menší než 50 mikrolitrů, nejvýhodněji menší než 20 mikrolitrů, výhodně jedním zdvihem rozprášit na aerosol se střední velikostí částic menší než 20 mikrometrů, výhodně menší než 10 mikrometrů, tak, že inhalovatelný podíl aerosolu již odpovídá terapeuticky účinnému množství.

Takové zařízení pro podávání dávkového množství kapalného farmaceutického prostředku bez hnacího plynu pro inhalační použití se rozsáhle popisuje například v mezinárodní patentové přihlášce WO 91/14468 „Atomizing Device and Methods“ a také ve WO 97/12687, obrázky 6a a 6b příslušného popisu. V takovém rozprašovači se roztok farmaceutického prostředku pomocí vysokého tlaku až 50 MPa (500 bar) převede na aerosol vhodný pro plíce a rozpráší. Na uvedené reference se vynález v rámci předkládaného popisu vynálezu výslovně v celé šíři odkazuje.

V těchto inhalátorech se roztoky formulací naplní do zásobníku. Přitom je nutné, aby použité formulace účinné látky měly dostatečnou skladovatenost a zároveň se chovaly tak, aby se podle lékařského účelu mohly přímo aplikovat,

pokud možno bez další manipulace. Dále nesmějí obsahovat žádné složky, které by se s inhalátorem vzájemně ovlivňovaly tak, že by se mohl poškodit inhalátor nebo farmaceutická kvalita roztoku a nebo vzniklého aerosolu.

Pro rozprášení roztoku se používá speciální tryska, kterou popisuje například WO 94/07607 nebo WO 99/16530, na které se vynález výslovně odkazuje.

WO 98/27959 zveřejňuje roztoky formulací pro výše popsany inhalátor, které jako přísadu obsahují disodnou sůl kyseliny editinové (edetát sodný). Spis je nakloněn formulacím vodných roztoků, které se mají pomocí výše uvedeného inhalátoru rozprášit na inhalovatelný aerosol, a minimální koncentraci medetátu sodného 50 mg/100 ml, aby se zabránilo výskytu rozprašovacích anomálií. Mezi zveřejněnými příklady se nachází formulace s tiotropium-bromidem. U této formulace je účinná látka rozpuštěná ve vodě. Podíl edetátu sodného činí rovněž 50 mg/100 ml.

S překvapením se zjistilo, že formulace roztoků solí tiotropia ve vodě nebo ve směsi voda-ethanol, kde podíl přísady edetátu sodného je významně pod hodnotou 50 mg/100 ml, mají oproti formulaci s tiotropiumbromidem známé ze stavu techniky menší rozptyl uvolněného množství. Navíc je kvalita spreje velmi dobrá. Výhodně se jako rozpouštědlo používá voda. Z toho vzniklý aerosol má pro inhalační aplikaci velmi dobré vlastnosti.

Další výhodou formulace spočívá v tom, že absencí popř. snížením množství přísady edetátu sodného ve formulaci účinné látky se může hodnota pH roztoku formulace snížit. Nízké hodnoty pH jsou nutné pro dlouhodobou stabilitu formulace.

Úkolem předkládaného vynálezu je proto dosáhnout vodné formulace účinné látky s farmaceuticky přijatelnou solí tiotropia, která vyhoví vysokému standardům, které jsou nutné, aby se roztok mohl pomocí výše uvedených

inhalátorů optimálně rozprášit. Formulace účinné látky podle vynálezu musí přitom také mít dostatečnou farmaceutickou stabilitu, to znamená, že by měly být po dobu skladování několik let, výhodně alespoň jeden rok, výhodněji dva roky, farmaceuticky stabilní.

Další úkol spočívá v tom, aby se vytvořily formulace roztoků se solemi tiotropia bez hnacího plynu, které se rozpráší pod tlakem pomocí inhalátoru, přičemž množství uvolněné v generovaném aerosolu je reprodukovatelné v definovaném rozmezí.

Podle vynálezu se mohou pro formulace použít všechny farmaceuticky přijatelné soli tiotropia. Jestliže se v rámci předkládaného vynálezu používá pojem sůl tiotropia, rozumí se tím tiotropium. Tiotropium, které představuje volný amoniový kationt, odpovídá podle vynálezu tiotropiu ve formě soli (soli tiotropia), která obsahuje aniont jako opačný iont. Soli tiotropia použitelné podle předkládaného vynálezu se s výhodou rozumí sloučeniny, které kromě tiotropia jako opačný iont (aniont) obsahují chlorid, bromid, jodid, methansulfonát, para-toluolsulfonát a/nebo methylsulfát.

V rámci předkládaného vynálezu je jako sůl výhodný tiotropiumbromid. Tiotropiumbromidem se v rámci předkládaného vynálezu stále rozumí všechny možné amorfnní a krystalické modifikace tiotropiumbromidu. Mohou například v krystalické struktuře zahrnovat molekuly rozpouštědla. Ze všech krystalických modifikací tiotropiumbromidu jsou podle vynálezu výhodné ty, které obsahují vodu (hydráty). Zvláště výhodně je v rámci předkládaného vynálezu použitelný monohydrát tiotropiumbromidu. Formulace s výhodou neobsahuje žádnou další účinnou látku, která není tiotropium nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Ve formulacích podle vynálezu jsou soli tiotropia rozpuštěné v rozpouštědle. Přitom může být rozpouštědlo výlučně voda nebo směs vody a ethanolu.

Relativní podíl ethanolu k vodě není omezen, výhodně je však maximální hranice až 70 % obj., výhodněji až 60 % obj. a zvláště výhodně až 30 % objemových. Zbývající % obj. se doplní vodou. Výhodným rozpouštědlem je voda bez přídavku ethanolu.

Podle vynálezu obsahuje formulace jen jedinou sůl tiotropia. Formulace může ovšem také obsahovat směs různých solí tiotropia a solváty. S výhodou formulace neobsahuje žádnou účinnou látku odlišnou od tiotropia ve smyslu výše uvedené definice.

Koncentrace soli tiotropia vztažená na podíl tiotropia ve farmaceutickém prostředku připraveného k použití je závislá na požadovaném terapeutickém efektu. Pro mnoho onemocnění léčených tiotropiem je koncentrace tiotropia 0,0005 až 5 % hmotn., výhodně 0,001 až 3 % hmotnostních. V případě tiotropiumbromidu popř. monohydrátu tiotropiumbromidu je výhodné množství vztažené na tiotropium 0,0005 až 0,5 % hmotn., výhodněji 0,0005 až 0,25 % hmotn. a zvláště výhodně 0,001 až 0,1 % hmotnostních.

Hodnota pH formulace podle vynálezu je 2,0 až 4,5, výhodně 2,5 až 3,5 a výhodněji 2,7 až 3,3 a zvláště výhodně 2,7 až 3,2. Nejvýhodněji jsou hodnoty pH na horní hranici 3,1.

Hodnota pH se nastaví přídavkem farmakologicky přijatelných kyselin.

Příkladem těchto výhodných anorganických kyselin je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová a/nebo kyselina fosforečná. Příkladem zvláště vhodných organických kyselin je kyselina askorbová, kyselina citronová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina octová a/nebo kyselina propionová a jiné. Výhodné anorganické kyseliny jsou kyselina chlorovodíková, kyselina sírová. Mohou se také použít kyseliny, které již s účinnou látkou tvoří adiční sůl s kyselinou. Mezi organickými kyselinami je výhodná kyselina askorbová, kyselina fumarová a kyselina citronová,

přičemž kyselina citronová je nejvýhodnější. Případně se mohou použít také směsi uvedených kyselin, zvláště v případech kyselin, které kromě svých kyselých vlastností mají také jiné vlastnosti, např. jako chuťové látky nebo antioxidanty, jako například kyselina citronová nebo kyselina jablečná.

Jako anorganická kyselina se výslovně uvádí kyselina chlorovodíková.

Pro přesnou titraci hodnoty pH se také mohou případně použít farmakologicky přijatelné baze. Jako baze jsou vhodné například hydroxidy alkalických kovů a uhličitany alkalických kovů. Výhodným iontem alkalických kovů je sodík. Jestliže se použijí tyto baze, je třeba upozornit na to, že také z nich vznikající soli s výše uvedenou kyselinou, které jsou potom obsaženy v hotovém farmaceutickém prostředku, jsou farmakologicky přijatelné.

Podle vynálezu lze v předkládané formulaci upustit od přídavku kyseliny editinové (EDTA) nebo její známé soli edetátu sodného jako stabilizátoru nebo komplexního činidla.

Další forma provedení obsahuje kyselinu editinovou a/nebo její známé soli.

V této výhodné formě provedení je obsah vztažený na edetát sodný pod 10 mg/100 ml. V tomto případě se nachází výhodné rozmezí 5 mg/100 ml až méně než 10 mg/100 ml nebo jiné rozmezí více než 0 až 5 mg/100 ml.

V jiné formě provedení činí obsah edetátu sodného 10 až 30 mg/100 ml, výhodně činí maximálně 25 mg/100 ml.

Ve výhodné formě provedení se od této přísady zcela upustí.

Analogický postup, jako pro uvedený edetát sodný, platí také pro jiné srovnatelné přísady, které mají komplexotvorné vlastnosti a mohou se použít místo něj, jako například kyselina nitrilotrioctová a její soli.

Komplexotvornými látkami se v rámci předkládaného vynálezu s výhodou rozumí molekuly, které jsou schopné vytvářet komplexní vazby. S výhodou se mají těmito sloučeninami vytvářet komplexy s kationty, zvláště výhodně s kationty kovů.

K formulaci podle vynálezu se mohou kromě ethanolu také přidávat další pomocná rozpouštědla a/nebo další pomocné látky.

Výhodnými pomocnými rozpouštědly jsou rozpouštědla, která obsahují hydroxylové skupiny nebo jiné polární skupiny, například alkoholy, zvláště isopropylalkohol, glykoly, zvláště propylenglykol, polyethylenglykol, polypropylenglykol, glykoether, glycerol, polyoxyethylenalkohol a polyoxyethylen-ester mastné kyseliny, pokud již nejsou rozpouštědlem nebo suspenzním činidlem.

Pomocnými látkami a přísadami se v této souvislosti rozumí každá farmakologicky přijatelná a terapeuticky účelná látka, která není účinnou látkou, ale může se společně s účinnou látkou formulovat ve farmakologicky vhodném rozpouštědle, přičemž se zlepší kvalitativní vlastnosti formulace účinné látky. S výhodou nezpůsobují tyto látky nebo v kontextu s prováděnou léčbou žádný pozoruhodný nebo přinejmenším nežádoucí farmakologický účinek. K pomocným látkám a přísadám patří například povrchově aktivní látky, jako například sojový lecitin, kyselina olejová, ester sorbitanu, jako je trioleát sorbitanu, polyvinylpyrolidon, jiné stabilizátory, komplexotvorné látky, antioxidanty a/nebo konzervační látky, které prodlužují dobu použití hotových farmaceutických formulací, chuťové látky, vitaminy a/nebo jiné přísady známé

ze stavu techniky. K přísadám také patří farmakologicky přijatelné soli, jako například chlorid sodný.

K výhodným pomocným látkám patří antioxidanty, jako například kyselina askorbová, pokud se již nepoužívá pro nastavení hodnoty pH, vitamin A, vitamin E, tokoferol a podobné vitaminy nebo provitaminy, které se nacházejí v lidském organismu.

Mohou se použít konzervační látky, aby se formulace chránila před kontaminací s patogenními zárodky. Jako konzervační látky jsou vhodné látky známé ze stavu techniky, zvláště benzalkoniumchlorid nebo kyselina benzoová popř. benzoáty, jako je benzoát sodný v koncentraci známé ze stavu techniky.

Výhodné formulace obsahují kromě rozpouštědla vody a soli tiotropia ještě benzalkoniumchlorid a edetát sodný.

V jiné výhodné formě provedení se upouští od edetátu sodného.

Jak již bylo několikrát uvedeno, tiotropiumbromid je popsán v EP 418 716 A1, krystalický monohydrát tiotropiumbromidu lze získat způsobem výroby, který je podrobně popsán následně.

Pro výrobu krystalického monohydrátu podle předkládaného vynálezu je nutné tiotropiumbromid, který se například získal způsobem výroby zveřejněný v EP 418 716 A1, pohltit ve vodě, zahřívát, provést čištění aktivním uhlím a po odstranění aktivního uhlí za pomalého ochlazování pomalu krystalizovat na monohydrát tiotropiumbromidu.

S výhodou se postupuje následně popsaným způsobem.

V reakční nádobě s vhodnými rozměry se smíchá rozpouštědlo s tiotropiumbromidem, který se například získal způsobem výroby zveřejněným v EP 418 716 A1.

Na mol použitého tiotropiumbromidu se použije 0,4 až 1,5 kg, výhodně 0,6 až 1 kg, zvláště výhodně ca. 0,8 kg vody jako rozpouštědla.

Získaná směs se za míchání zahřívá, výhodně na více než 50 °C, zvláště výhodně na více než 60 °C. Maximální volitelná teplota se stanoví bodem varu použitelného rozpouštědla-vody.

Výhodně se směs zahřeje na teplotu v rozmezí 80 až 90 °C.

Do tohoto roztoku se přivede aktivní uhlí, suché nebo zvlhčené vodou. Výhodně se na mol použitého tiotropiumbromidu použije 10 až 50 g, zvláště výhodně 15 až 35 g, nejvýhodněji asi 25 g aktivního uhlí. Případně se aktivní uhlí před přivedením do roztoku s obsahem tiotropiumbromidu rozplaví ve vodě. Na mol použitého tiotropiumbromidu se pro rozplavení aktivního uhlí použije 70 až 200 g, výhodně 100 až 160 g, zvláště výhodně ca. 135 g vody. Jestliže se aktivní uhlí před přivedením do roztoku s obsahem tiotropiumbromidu nejdříve rozplaví ve vodě, doporučuje se promytí stejným množstvím vody.

Při konstantní teplotě se po provedeném přidání aktivního uhlí směs dále míchá 5 až 60 minut, výhodně 10 až 30 minut, zvláště výhodně asi 15 minut, a získaná směs se filtruje, přičemž se odstraní aktivní uhlí. Filtr se následně promyje vodou. Přitom se na mol použitého tiotropiumbromidu použije 140 až 400 g, výhodně 200 až 300 g, nejvýhodněji ca. 270 g vody.

Filtrát se následně pomalu ochladí, výhodně na teplotu 20 až 25 °C. Ochlazování se výhodně provádí rychlostí ochlazování 1 až 10 °C za 10 až 30 minut, výhodně 2 až 8 °C za 10 až 30 minut, zvláště výhodně 3 až 5 °C za 10 až 20 minut, nejvýhodněji 3 až 5 °C za ca. 20 minut. Případně může po ochlazení na 20 až 25 °C následovat další ochlazování na teplotu pod 20 °C, zvláště výhodně na 10 až 15 °C.

Po provedeném ochlazení se roztok opět míchá 20 minut až 3 hodiny, výhodně 40 minut až 2 hodiny, zvláště výhodně asi hodinu, do ukončení krystalizace.

Vzniklé krystaly se následně izolují filtrací nebo odsátím rozpouštědla. Jestliže je nutné získané krystaly podrobit dalšímu promývání, doporučuje se jako promývací roztok voda nebo aceton. Na mol použitého tiotropiumbromidu

se mohou na promytí získaných krystalů monohydrátu tiotropiumbromidu použít 0,1 až 1,0 l, výhodně 0,2 až 0,5 l, zvláště výhodně asi 0,3 l promývacího roztoku. Případně se může promývání provést opakovaně. Získaný produkt se suší ve vakuu nebo cirkulací horkého vzduchu, dokud se nedosáhne obsahu vody 2,5 až 4,0 %.

Aspekt předkládaného vynálezu se proto týká také formulací rozpouštědla výše uvedeného druhu, přičemž se použije krystalický monohydrát tiotropiumbromidu, který se získá výše uvedený způsobem.

Farmaceutické formulace podle vynálezu se solemi tiotropia se výhodně použijí v inhalátoru výše popsaného druhu, přičemž se tím vytvoří aerosol podle vynálezu bez hnacího plynu. Na tomto místě se proto vynález ještě jednou výslovně odkazuje na výše popsaný patentový dokument.

Jak bylo uvedeno výše, zveřejňuje se další forma provedení výhodného inhalátoru v patentovém spisu WO 97/12687 a jeho obrázku 6. Tento rozprašovač (Respimat®) lze výhodně použít pro výrobu inhalovatelných aerosolů podle vynálezu se solí tiotropia jako účinné látky. Na základě jeho válcového tvaru a ruční velikosti menší než 9 až 15 cm délky a 2 až 4 cm šířky mohou toto zařízení pacienti vždy nosit s sebou. Rozprašovač rozprašuje definovaný objem farmaceutické formulace za použití vysokého tlaku pomocí malé trysky, přičemž vznikají inhalovatelné aerosoly.

V podstatě se výhodný rozprašovač skládá z horní části pouzdra, tělesa čerpadla, trysky, uzavíracího napínacího mechanismu, pouzdra pružiny, pružiny a zásobníku, vyznačující se

- tělesem čerpadla, které je upevněno v horní části pouzdra a které je na svém konci opatřeno tělesem trysky s tryskou popř. umístěním trysky,
- dutým pístem s tělesem ventilu,

- hnací přírubou, ve které je upevněn dutý píst a který se nachází v horní části pouzdra,
- uzavíracím napínacím mechanismem, který se nachází v horní části pouzdra,
- pouzdrem pružiny s pružinou nacházející se uvnitř, které je vloženo do horní části pouzdra otočným způsobem,
- dolní částí pouzdra, která je nastrčeno na těleso pružiny v axiálním směru.

Dutý píst s tělesem ventilu odpovídá zařízení zveřejněnému v WO 97/12687. Vyčnívá do válce tělesa čerpadla a je ve válci uspořádán tak, že lze axiálně posunovat. Zvláště se vynález odkazuje na obrázky 1 až 4, zejména na obrázek 3, a příslušné části popisu. Dutý píst s tělesem ventilu působí v okamžiku uvolnění pružiny ze své strany vysokým tlakem 5 až 60 MPa (asi 50 až 600 bar), výhodně 10 až 60 MPa (asi 100 až 600 bar) na tekutinu, na odměřené množství roztoku s účinnou látkou. Přitom jsou výhodné objemy 10 až 50 mikrolitrů, zvláště výhodné jsou objemy 10 až 20 mikrolitrů, nejvýhodnější je objem 15 mikrolitrů na zdvih.

Těleso ventilu je výhodné umístit na konci dutého pístu, který je přivrácen k tělesu trysky.

Tryska v tělesu trysky je s výhodou mikrostrukturní, to znamená, že je vyrobena mikrotechnikou. Mikrostrukturní tělesa trysek jsou zveřejněna například v patentovém spisu WO 94/07607; na tento spis se vynález co do obsahu odkazuje, zvláště na obrázek 1 a jeho popis.

Těleso trysky se skládá například ze dvou pevně vzájemně spojených destiček ze skla a/nebo křemíku, ze kterých má alespoň jedna destička jeden nebo více mikrostrukturních kanálků, které spojují vstupní a výstupní stranu trysky. Na výstupní straně trysky je alespoň jeden kulatý nebo jiný než kulatý

otvor s hloubkou 2 až 10 mikrometrů a šířkou 5 až 15 mikrometrů, přičemž hloubka činí výhodně 4,5 až 6,5 mikrometrů a délka 7 až 9 mikrometrů.

V případě více otvorů trysek, výhodné jsou dva, mohou směry trysek v tělese trysky probíhat k sobě paralelně nebo jsou nakloněny proti sobě ve směru otvoru trysky. U tělesa trysky s alespoň dvěma otvory trysek na výstupní straně mohou směry trysek proti sobě svírat úhel 20 až 160 stupňů, výhodně úhel 60 až 150 stupňů, zvláště výhodně úhel 80 až 100 stupňů.

Otvory trysek jsou výhodně umístěny ve vzdálenosti 10 až 200 mikrometrů, výhodněji ve vzdálenosti 10 až 100 mikrometrů, zvláště výhodně 30 až 70 mikrometrů. Nejvýhodnější vzdálenost je 50 mikrometrů.

Směry proudění se podle toho setkají v okolí otvorů trysek.

Kapalný farmaceutický prostředek se dostane, jak již bylo uvedeno, se vstupním tlakem až 600 bar (60 MPa), výhodně 200 až 300 bar (20 až 30 MPa) na těleso trysky a rozpráší se otvory trysek na inhalovatelný aerosol. Výhodné velikosti částic aerosolu jsou až 20 mikrometrů, výhodně 3 až 10 mikrometrů.

Uzavírací napínací mechanismus obsahuje pružinu, výhodně válcovou šroubovitou tlačnou pružinu, jako zásobník mechanické energie. Pružina působí na hnací přírubu jako pružinový díl, jehož pohyb je určen polohou blokovacího členu. Dráha hnací příruby se dokonale omezí horním a dolním dorazem. Pružina se výhodně napíná mechanismem poměru síly dodané vůči využitě, např. šroubovým mechanismem, vnějším točivým momentem, který se vytváří při otáčení horního dílu pouzdra proti tělesu pružiny v dolním dílu pouzdra. V tomto případě obsahují horní díl pouzdra a hnací příruba jedno- nebo více stupňový klínový mechanismus.

Blokovací člen se zasouvacími uzavíracími plochami je uspořádán kruhově okolo hnací příruby. Skládá se například z radiálně elasticky vytvarovaného kroužku z plastické hmoty nebo z kovu. Kroužek je umístěn v rovině kolmo k

ose rozprašování. Po napnutí pružiny se posunou uzavírací plochy blokovacího členu v dráze hnací příruby a zabraňují uvolnění pružiny. Blokovací člen se uvolní tlačítkem. Uvolňovací tlačítko je spojeno s blokovacím členem. Pro uvolnění uzavíracího napínacího mechanismu se uvolňovací tlačítko posune paralelně k rovině kroužku a sice výhodně do rozprašovače; přitom se tvarovatelný kroužek vytvaruje v rovině kroužku. Konstrukční detaily uzavíracího napínacího mechanismu jsou popsány v patentovém spisu WO 97/20590.

Dolní díl pouzdra se v axiálním směru posune přes pouzdro pružiny a překryje uložení, náhon vřetene a zásobník kapaliny.

Při uvedení rozprašovače v činnost se horní díl pouzdra otáčí proti spodnímu dílu pouzdra, přičemž spodní díl pouzdra s sebou vezme těleso pružiny. Přitom se pružina stlačí šroubovým mechanismus a napne a blokovací mechanismus samovolně zaskočí. Úhel otočení je výhodně celočíselná část z 360 stupňů, např. 180 stupňů. Zároveň s napnutím pružiny se hnací díl v horním dílu pouzdra posune o příslušnou dráhu, dutý píst se ve válci v tělese čerpadla stáhne zpět, čímž se dílčí množství kapaliny nasaje ze zásobníku do prostoru s vysokým tlakem před trysku.

V rozprašovači se případně může postupně nasunout a používat více zaměnitelných zásobníků obsahujících rozprašovanou kapalinu. Zásobník obsahuje vodný aerosolový přípravek podle vynálezu.

Proces rozprašování se zahájí snadným stlačením uvolňovacího tlačítka. Přitom blokovací zařízení uvolní dráhu pro hnací díl. Napnutá pružina posune píst do válce tělesa čerpadla. Tekutina vystupuje z trysky rozprašovače v rozprášené formě.

Další konstrukční detaily jsou zveřejněny v přihlášce PCT WO 97/12683 a WO 97/20590, na které se vynález co do obsahu odkazuje.

Stavební díly rozprašovače jsou z vhodného materiálu, který odpovídá funkci. Pouzdro rozprašovače a - tak, jak funkce dovoluje - také ostatní díly jsou výhodně vyrobeny z plastické hmoty, např. způsobem vstřikováním. Pro lékařské účely se používají fyziologicky přijatelné materiály.

Na obrázcích 1a/b, které jsou identické s obrázky 5 a/b WO 97/12687, je popsán rozprašovač (Respimat®), kterým se může vodný aerosolový prostředek podle vynálezu s výhodou inhalovat.

Obrázek 1a zobrazuje podélný řez rozprašovačem při napnuté pružině, obrázek 1b zobrazuje podélný řez rozprašovačem při uvolněné pružině.

Horní díl pouzdra 51 obsahuje těleso čerpadla 52, na jehož konci je umístěn držák 53 pro rozprašovací trysku. V držáku se nachází těleso trysky 54 a filtr 55. Dutý píst 57 upevněný v hnací přírubě 56 uzavíracího napínacího mechanismu vyčnívá částečně do válce tělesa čerpadla. Na svém konci nese dutý píst těleso ventilu 58. Dutý píst je utěsněn těsněním 59. Uvnitř horního dílu pouzdra se nachází doraz 60, na který doléhá hnací příruba při uvolnění pružiny. Na hnací přírubě se nachází doraz 61, na který doléhá hnací příruba při napnuté pružině. Po napnutí pružiny se posune blokovací člen 62 mezi doraz 61 a opěrku 63 v horním dílu pouzdra. Uvolňovací tlačítko 64 je s blokovacím členem spojeno. Horní díl pouzdra končí v náustku 65 a je uzavřen nasaditelnou ochrannou zátkou 66.

Těleso pružiny 67 s tlačnou pružinou 68 je západkami 69 a otočným uložením otočně uložen na horním dílu pouzdra. Přes těleso pružiny je nasunut dolní díl pouzdra 70. Uvnitř tělesa pružiny se nachází vyměnitelný zásobník 71 pro rozprašovanou kapalinu 72. Zásobník je uzavřen zátkou 73, kterou dutý píst

vyčnívá do zásobníku a svým koncem je ponořen do kapaliny (zásoba roztoku účinné látky).

V plášti tělesa pružiny je umístěno vřeteno 74 pro mechanické počítadlo. Na konci vřetena, které přiléhá k hornímu dílu pouzdra, se nachází hnací pastorek 75. Na vřetenu sedí jezdec 76.

Výše popsaný rozprašovač je vhodný pro rozprašování aerosolových prostředků na aerosol vhodný pro inhalaci.

Jestliže se formulace podle vynálezu rozprašuje pomocí výše popsané techniky (Respimat®), mělo by vytlačené množství při alespoň 97 %, výhodně alespoň 98 % všech uvedení inhalátoru k činnosti (zdvih) odpovídat definovanému množství s rozmezím tolerance maximálně 25 %, výhodně 20 % tohoto množství. Výhodně se zdvihem vytlačí 5 až 30 mg formulace jako definovaného množství, zvláště výhodně 5 až 20 mg.

Formulace podle vynálezu se však může také rozprašovat jinými než výše popsanými inhalátory, například inhalátory Jet-Stream.

Příklady provedení vynálezu

I. Příklad syntézy monohydrátu tiotropiumbromidu

Ve vhodné reakční nádobě se do 25,7 kg vody přivede 15,0 kg tiotropiumbromidu. Směs se zahřeje na 80 až 90 °C a za stálé teploty se míchá tak dlouho, až vznikne čirý roztok. Aktivní uhlí (0,8 kg), navlhčené vodou, se rozplaví ve 4,4 kg vody, tato směs se přivede do roztoku s obsahem tiotropiumbromidu a následně promyje 4,3 kg vody. Takto získaná směs se alespoň 15 minut míchá při teplotě 80 až 90 °C a následně filtruje přes zahřátý filtr v zařízení předeheřtém na teplotu pláště 70 °C. Filtr se promyje 8,6 kg vody. Obsah zařízení se ochlazuje rychlostí 3 až 5 °C za minutu na teplotu 20 až 25 °C. Chlazením studenou vodou se zařízení dále ochladí na 10 až 15 °C a alespoň jednohodinovým mícháním se zcela dokončí krystalizace. Krystalizát se izoluje filtrací na nuči, izolovaná krystalová kaše se promyje 9 l studené vody (10 až 15 °C) a studeným acetonem (10 až 15 °C). Získané krystaly se suší 2 hodiny v proudu dusíku při teplotě 25 °C.

Výtěžek: 13,4 kg monohydrátu tiotropiumbromidu (86 % teoretického výtěžku)

II. Příklady formulace

100 g farmaceutického prostředku obsahuje:

Příklad	Množství tiotropium- bromidu s podílem vztaženým na tiotropium	Množství monohydrátu tiotropium- bromidu s podílem vztaženým na tiotropium	Množství benzalkonium- chloridu	Množství edetátu sodného	Hodnota pH nastavená HCl (1N)
1	0,099 g	---	10 mg	25 mg	3,0
2	0,006 g	---	10 mg	25 mg	3,0
3	0,099 g	---	10 mg	10 mg	3,0
4	0,006 g	---	10 mg	10 mg	3,0
5	---	0,099 g	10 mg	25 mg	3,0
6	---	0,006 g	10 mg	25 mg	3,0
7	---	0,099 g	10 mg	10 mg	3,0
8	---	0,006 g	10 mg	10 mg	3,0

Zbývající složkou je voda.

Seznam vztahových značek

51	Horní díl pouzdra
52	Těleso čerpadla
53	Držák
54	Těleso trysky
55	Filtr
56	Hnací příruba
57	Dutý píst
58	Těleso ventilu
59	Těsnění
60	Doraz
61	Doraz
62	Blokovací člen
63	Opěrka
64	Uvolňovací tlačítko
65	Náustek
66	Ochranné víčko
67	Pouzdro pružiny
68	Tlačná pružina
69	Západky
70	Dolní díl pouzdra
71	Zásobník
72	Kapalina
73	Zátka

- 74 Vřeteno
- 75 Hnací pastorek
- 76 Jezdec

~~Zastupuje:~~

Patentové nároky

1. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje
 - jako účinnou látku sůl tiotropia o koncentraci 0,0005 až 5 % hmotn., vztaženou na tiotropium,
 - jako rozpouštědlo pro účinnou látku jen vodu nebo směs voda/ethanol,
 - kyselinu pro nastavení hodnoty pH na 2,0 až 4,5,
 - farmakologicky přijatelný konzervační prostředek,
 - kromě konzervačního prostředku případně farmakologicky přijatelný komplexotvorný prostředek a/nebo stabilizátor a/nebo farmakologicky přijatelné pomocné rozpouštědlo a/nebo jiné farmakologicky přijatelné pomocné látky a přísady.
2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že solí tiotropia je sůl s HBr, HCl, HJ, esterem kyseliny monomethylsírové, kyselinou methansulfonovou a/nebo kyselinou p-toluen-sulfonovou.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná látka je tiotropiumbromid.
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná látka je monohydrát tiotropiumbromidu.
5. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo je pouze voda.

6. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo je směs voda/ethanol výhodně až s 70 % obj. ethanolu, zvláště výhodně až s 60 % obj. ethanolu a nejvýhodněji až s 30 % obj. ethanolu.
7. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že neobsahuje žádný komplexotvorný prostředek.
8. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že neobsahuje žádný stabilizátor.
9. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sůl kyseliny editinové v množství větším než 0 až 25 mg/100 ml, výhodně 5 až menším než 10 mg/100 ml.
10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že solí kyseliny editinové je edetát sodný.
11. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hodnota pH je 2,5 až 3,5, výhodně 2,7 až 3,3 a zvláště výhodně 2,7 až 3,0.
12. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace vztažená na tiotropium činí 0,001 až 3 % hmotn., výhodně 0,0005 až 0,5 % hmotn., zvláště výhodně 0,0005 až 0,25 % hmotn. a nejvýhodněji 0,001 až 0,1 % hmotnostních.

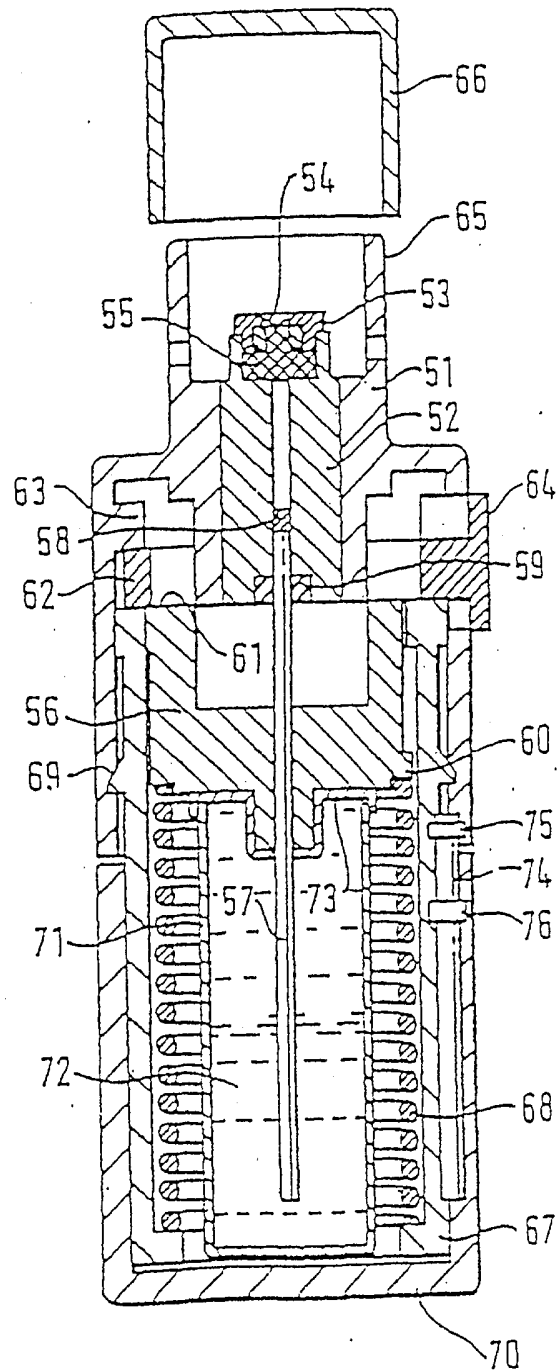
13. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako konzervační prostředek obsahuje benzalkoniumchlorid.
14. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se kromě konzervačního prostředku používají farmakologicky přijatelné pomocné látky a přísady.
15. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako pomocnou látku obsahuje antioxidant.
16. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se kromě konzervačního prostředku nepoužívají žádná pomocná rozpouštědla a/nebo farmakologicky přijatelné pomocné látky a přísady.
17. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje vodu, 0,1 % hmotn. tiotropiumbromidu, 0,01 % hmotn. benzalkoniumchloridu, 0,05 % hmotn. edetátu sodného, přičemž se hodnota pH nastaví kyselinou chlorovodíkovou na 3,0.
18. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 17 pro použití jako léčivo pro inhalativní aplikaci.

19. Použití farmaceutického prostředku podle některého z nároků 1 až 17 pro rozprášení v inhalátoru podle WO 91/14468 nebo v inhalátoru popsaném na obrázcích 6a a 6b WO 97/12687.
20. Použití farmaceutického prostředku podle některého z nároků 1 až 17 pro rozprášení v inhalátoru, který rozpráší definovaná množství farmaceutického prostředku za použití tlaků 10 až 60 MPa (100 až 600 bar) tryskou s alespoň jedním otvorem trysky o hloubce 2 až 10 mikrometrů a šířce 5 až 15 mikrometrů na inhalovatelný aerosol.
21. Použití podle nároku 20, přičemž alespoň jeden otvor trysky jsou alespoň dva otvory trysky, které ve směru otvoru trysky vzájemně svírají úhel 20 stupňů až 160 stupňů.
22. Použití podle nároku 20 nebo 21, přičemž definovaná množství činí 10 až 50 mikrolitrů.
23. Použití podle některého z nároků 19 až 22, přičemž inhalátor má délku 9 až 15 cm a šířku 2 až 4 cm.
24. Použití podle některého z nároků 20 až 23, přičemž vytlačené množství prostředku je při alespoň 97 % všech zdvihů inhalátoru 5 až 30 mg s tolerancí 25 %.
25. Použití podle nároku 24, přičemž vytlačené množství prostředku je při alespoň 97 % všech zdvihů inhalátoru 5 až 30 mg s tolerancí 20 %.

26. Použití podle některého z nároků 24 nebo 25, přičemž se vytlačeného množství dosáhne při alespoň 98 % všech zdvihů inhalátoru.
27. Použití farmaceutického prostředku podle některého z nároků 1 až 17 jako léčivo, zvláště pro léčbu astma a/nebo COPD.
28. Způsob léčby astma a/nebo COPD, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 17, zvláště v inhalátoru podle některého z nároků 19 až 26.
29. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle některého z nároků 1 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jednotlivé složky smíchají.

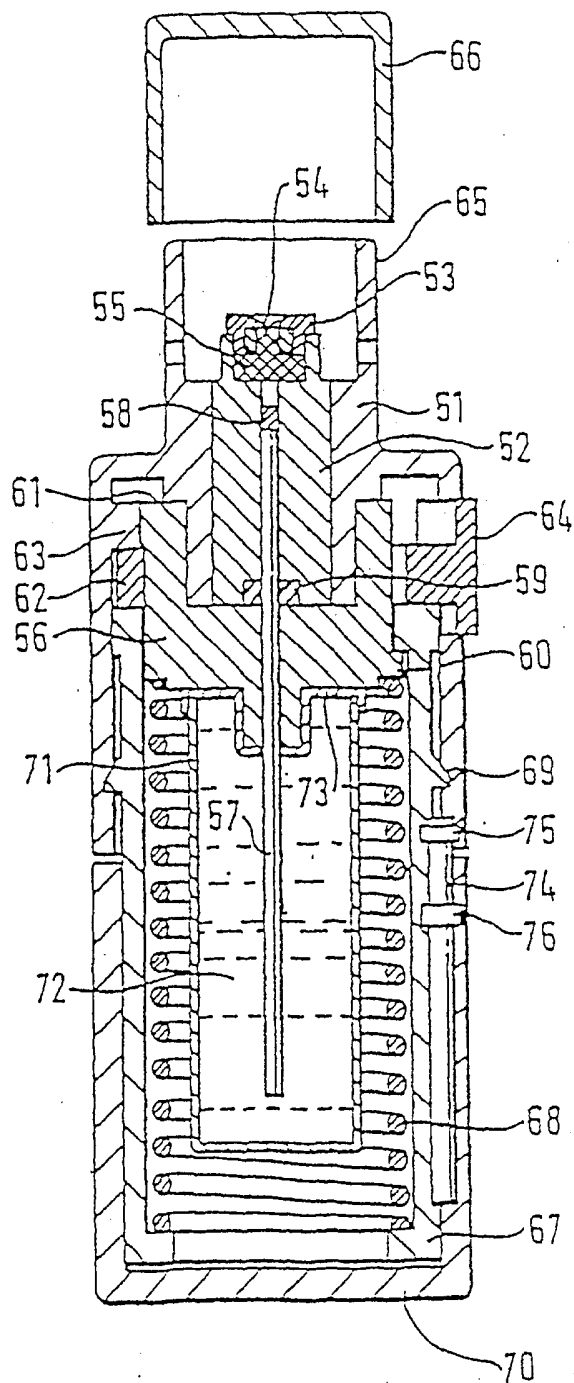
Zastupuje:

1/2



Obr. 1a

2/2



Obr. 1b