

10873

AZ

P03 02 007

Gyógyászati célú stabil aeroszol összetétel, inhalátor az aeroszol pontos adagolásához és eljárás ennek feltöltésére

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány tárgyát képezi aeroszol készítmény, amely oxidatív és/vagy hidrolitikus reakciókra érzékeny funkciós csoportokat hordozó, amino-típusú hatóanyagot tartalmaz egy cseppfolyósított HFA-hajtóanyag (hidrofluoralkán) és egy gyógyászatilag elfogadható alkoholok közül választott társoldószer oldatában - adott esetben egy enyhén illó komponenssel együtt, amellyel növelhető az aeroszolrészecskék tömegközepes aerodinamikai átmérője (MMAD) -; az oldat pH -ja kis mennyiségű ásványi sav, így például sósav, salétromsav vagy foszforsav hozzáadásával 2,5 és 5,0 közötti értékre van beállítva.

A találmány második tárgya túlnyomásos, pontosan adagolt dózisú inhalátor aeroszol adagolására, amely tartalmaz egy tartályt, amelynek belső fémfelülete részben vagy egészében rozsdamentes acélból, vagy anódosan oxidált alumínumból készült, vagy egy inert szerves bevonattal van ellátva, és a találmány szerinti készítményt tartalmazza. A találmány eljárást is biztosít az inhalátor töltésére, amely szerint (a) előállítják egy vagy több hatóanyag egy vagy több társoldószerben elkészített oldatát, amely adott esetben megfelelő mennyiségű enyhén illó komponenst is tartalmaz; (b) az eszközt feltöltik ezzel az oldattal; (c) hozzáadnak egy előre meghatározott mennyiségű erős ásványi savat; (d) hozzáadnak egy hidrofluoralkán (HFA) tartalmú hajtóanyagot; (e) szelepeket ráperemezik és légtelenítik.

2003.02.07
AZ
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P0302007

10070

Gyógyászati célú stabil aeroszol összetétel, inhalátor az aeroszol pontos adagolásához és eljárás ennek feltöltésére

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY *Az*

A találmány tárgyát képezi stabil gyógyászati oldat aeroszolos beadáshoz megfelelő, túlnyomásos, pontosan adagolt dózisú inhalátorokhoz (MDI-k). A találmány tárgyát képezi közelebbről β_2 -agonistákat tartalmazó és gyógyászati-lag elfogadható megengedett tárolási időn belül szobahőmérsékleten stabil oldat, amely aeroszolos beadáshoz megfelelő, túlnyomásos, pontosan adagolt dózisú inhalátorokban (MDI-k) alkalmazandó.

A túlnyomásos, pontosan adagolt dózisú inhalátorok jól ismert eszközök, amelyekkel gyógyászati termékeket lehet a légutakba inhalálás útján bejuttatni.

Az általában inhalálással bejuttatott szerek közé tartoznak a bronchodilatátorok (hörgőtágítók), így például β_2 -agonisták, és az antikolinerg szerek, a kortikoszteroidok, az anti-leukotriének, az allergiaellenes szerek és más anyagok, amelyek inhalálással hatásosan adagolhatók, és így növelik a terápiás indexet és csökkentik az aktív hatóanyag mellékhatásait.

Az MDI-k egy hajtóanyag segítségével egy aeroszol formájában juttatják be a gyógyászati terméket tartalmazó cseppeket a légutakba. Az MDI-ken keresztüli aeroszol adagoláshoz megfelelő készítmények lehetnek oldatok vagy szuszpenziók. Az oldatkészítményeknek megvan az az előnye, hogy homogének és az aktív hatóanyag és az excipiensek teljesen feloldódnak a hajtóanyag hordozóban vagy annak megfe-

elő társoldószerrel, például etanollal adott keverékeiben. Az oldatkészítményekkel elkerülhetők a szuszpenziókészítményeknél előforduló fizikai stabilitási problémák is, így állandóbb, egyenletes dózis adagolást biztosítanak.

A gyógyászati alkalmazású aeroszolakban az előnyös hajtóanyagok hosszú éveken át a közönségesen freonokként vagy CFC-kként ismert klórfluor-szénhidrogénok csoportjába tartozó anyagok voltak, így például CCl_3F (freon-11 vagy CFC-11), CCl_2F_2 (freon-12 vagy CFC-12) és $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (freon-114 vagy CFC-114).

Nemrég felmerült, hogy a klórfluor-szénhidrogén (CFC) hajtóanyagok, így például a freon-11 és a freon-12 tönkreteszik az ózonréteget, így kivonták őket a forgalomból.

A hidrofluoralkánok [(HFA-k), vagy más néven hidrofluor-szénhidrogénok (HFC-k)] nem tartalmazznak klórt és kevésbé károsítják az ózonréteget, így ezeket javasolják a CFC-k kiváltására.

Elismert, hogy a legjobb nem-CFC hajtóanyag-jelöltek a HFA-k, és különösen az 1,1,1,2-tetrafluoretán (HFA-134a) és az 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán (HFA-227), és számos ilyen HFA-n alapuló hajtóanyagrendszer alkalmazó gyógyászati aeroszolkészítményt írtak le.

A HFA-hajtóanyagoknak, és különösen a HFA-134a-nak nagyobb a polaritása (a HFA-134a dielektromos állandója: $D > 9,5$), mint a CFC-hordozóknak ($D < 2,3$), így a HFA-oldat készítmények jobban ki vannak téve a kémiai stabilitással összefüggő problémáknak, mint a megfelelő CFC-készítmények.

A stabil HFA-oldatok előállítására még problematikusabb, ha a fenilalkilamino -származékok csoportjába tartozó bronchodilatátor β_2 -agonistákról van szó; az ilyen hatóanyagokat, mint például a formoterolt és a salbutamolt (alobuterol), az oxidatív körülményekkel szembeni érzékenységük miatt belső kémiai stabilitási problémák jellemzik; sőt az olyan funkciós csoportok jelenléte miatt, mint például a formamid, a hordozó nagyobb polaritása meggyorsíthatja a szolvolitikus reakciókat.

Ami a formoterolt illeti, a jelenleg forgalmazott CFC-oldat készítmény (Foradil®) eltarthatósága valóban korlátozott, hűtőszekrényben - $4 \pm 2^\circ\text{C}$ -on - 12 hónap, szobahőmérsékleten pedig csak 3 hónap.

Ami a salbutamolt illeti, jelenleg nincs forgalomban aeroszolos adagolásra alkalmazható HFA-oldatos készítmény formájában.

A fentiekben ismertetett problémák fényében nagyon előnyös lenne HFA-s oldat formájában MDI-kben adagolható olyan készítmény, amely β_2 -agonisták gyógyászati dózisait biztosítja, és amely megfelelő eltarthatósági idővel jellemezhető.

A találmány célja HFA-s oldat formájában MDI-kben adagolható készítmény biztosítása, amellyel β_2 -agonisták gyógyászati dózisaik juttathatók tüdőbetegek, így például asztmások alsó légutába, és amely megfelelő eltarthatósági idővel jellemezhető. Közelebbről a találmány célja HFA-s oldat formájában MDI-kben adagolható készítmény biztosítása, amely formoterol gyógyászati dózisait biztosítja, és

amely hosszabb eltarthatósági idővel jellemezhető, mint a piacon jelenleg kapható készítmények.

A találmány tárgyát képezi gyógyászati készítmény, amely egy cseppfolyósított HFA-hajtóanyag oldatában fenilalkilamino-származékok csoportjába tartozó β_2 -agonistát, egy gyógyászatilag elfogadható alkoholok közül kiválasztott társoldószert tartalmaz, az oldat látszólagos pH-ja kis mennyiségű ásványi sav hozzáadásával 2,5 és 5 közötti értékre van beállítva. A találmány szerinti készítményt egy túlnyomásos MDI tartalmazza, amelynek belső fémfelülete részben vagy egészében rozsdamentes acélból vagy anódosan oxidált alumíniumból készült, vagy inert szerves bevonattal van ellátva.

Ami azt illeti, felismertük, hogy egyes aktív hatóanyagok, mint például a β_2 -agonisták esetében drámai módon megnövelhető a HFA-oldatos készítményekben a kémiai stabilitásuk, ha megfelelően választjuk meg és kombináljuk az alkalmazott dobozt és a látszólagos pH-tartományt. A „látszólagos” jelzöt azért használjuk, mert a pH valójában olyan vizes folyadékok esetében jellemző, amelyekben a víz a domináns összetevő (móltört $>0,95$). A relatíve aprotikus oldószerekben, mint például az ebben a vizsgálatban használt HFA/etanol hordozókban a protonok nem hidratáltak; aktivitási koefficienseik jelentős mértékben különböznek a vizes oldatokban lévőkéitől. Bár az EMF-re vonatkozó Nerst-egyenlet alkalmazható, és a pH-mérő üvegelektrod rendszere a protonkoncentrációtól és a hordozó polaritásától függő változó millivolt eredményt generál, a leolvasott „pH” ér-

ték nem egy valódi pH-érték. A leolvasott érték egy látszólagos pH vagy savassági funkció (pH').

Amikor az aktív hatóanyagot egy kereskedelmi forgalomban kapható modell hordozó rendszerben (HFA-43-10MEE, Vertrel XF, Dupont) egy erős savval titráltuk, a pH' -profil körülbelül $pH'=5,5$ -ig egy lapos negatív görbét mutat, majd a savassági funkció ezt követően hirtelen lecsökken. A megfelelő HFA-készítmények meglepő módon jóval stabilabbak $pH'=5,5$ alatt.

Másrészről viszont az inert edények alkalmazása lehetővé teszi, hogy elkerüljük a fémionok vagy alkálifémek kioldódását, amely a készítményben lévő savnak a dobozok belső falára kifejtett hatására történik. A hagyományos alumínium- vagy üvegdobozokból származó fémionok, így például az Al^{3+} , illetve alkálifémek pedig az aktív hatóanyag gyökös oxidációs vagy egyéb kémiai reakcióit katalizálhatják, ami bomlástermékek képződéséhez vezet.

A találmány egy különleges megvalósítási módja szerint a találmány tárgyát képezi egy olyan gyógyászati készítmény is, amely tartalmaz még egy enyhén illó komponenst is, mégpedig oly módon, hogy - amellet, hogy növeli az aeroszolrészecskék tömegközepes aerodinamikai átmérőjét (MMAD) az inhalátor működtetésekor, ahogy azt a későbbiekben részletesen is ismertetjük - tovább fokozza a készítmény stabilitását. Az enyhén illó, és a társoldószerhez képest csökkentett polaritású komponens, így például egy észter alkalmazásával ténylegesen csökkenthetjük a pH beállításához alkalmazott sav mennyiségét és csökkenthetjük a kö-

zeg polaritását így korlátozva a környezetből történő vízfelvétel lehetőségét. Az olyan aktív hatóanyagok esetében, mint például a formoterol, ismert, hogy ez utóbbi (pl. a nedvességtartalom) károsan befolyásolhatja az aktív hatóanyag stabilitását a tárolás során. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi egy túlnyomásos MDI gyógyászati dózisok beadására, amely MDI tartalmaz egy anódosan oxidált alumínium tartályt, amely egy olyan gyógyászati készítménnyel van feltöltve, amely formoterol-fumarát oldatot tartalmaz HFA -134a hatóanyagban, amely társoldószerként 12 tömeg% etanolt, enyhén illó komponensként pedig 1,0 tömeg% izopropil-mirisztátot tartalmaz, és az oldat látszólagos pH-ja kis mennyiségű sósav hozzáadásával 3,0 és 3,5 közötti értékre van beállítva. A „tömeg%” kifejezés azt jelenti, hogy a készítmény teljes tömegéhez képest milyen tömegszázalékot képvisel az adott komponens.

A találmány szerinti eszközbe töltött készítmény eltarthatósága az előrejelzések szerint hűtőszekrényben (4-10°C-on) a két évet, szobahőmérsékleten pedig a három hónapot is meghaladhatja.

Technikában jártas szakember könnyedén alkalmazhatja a találmányban közölt kitanítást hidrolitikus és/vagy oxidatív reakciókra érzékeny funkciós csoportokat, így például formamidot, illetve katekolt hordozó egyéb aktív hatóanyagokat tartalmazó HFA-oldatos készítmények előállítására.

A WO 97/47286, az EP 513127, az EP 504112, a WO 93/11747, a WO 94/21228, a WO 94/21229, a WO 96/18384, a WO

96/19198, a WO 96/19968, a WO 98/05302, a WO 98/34595 és a WO 00/07567 számú iratok szuszpenzió formájú HFA-készítményeket ismertetnek, ezekben β_2 -agonistákat, így például formoterolt vagy salbutamolt említene a példákban és/vagy igényelnek.

A WO 99/65464 számú irat egy olyan HFA-készítményt ismertet, amely egy vagy több aktív hatóanyagot tartalmaz, amelyek közül legalább egy szuszpenzióban van. Az előnyös készítmények salbutamol-szulfátot tartalmaznak szuszpenzióban.

A WO 98/34596 számú iratban a bejelentő olyan oldatkészítményeket ismertet, amelyeket aeroszolos inhalátorokban lehet alkalmazni, és amelyek tartalmaznak egy aktív hatóanyagot, egy hid rofluoralkán (HFA) tartalmú hajtóanyagot, egy társoldószert, valamint egy enyhén illó komponenst az aeroszolrészecskék tömegközepes aerodinamikai átmérőjének (MMAD) növelésére az inhalátor működtetésekor. Ez a bejelentés nem foglalkozik az aktív hatóanyag kémiai stabilitásához kapcsolódó technikai problémákkal, hanem inkább a szerek tüdőbe juttatására összpontosít.

Az 1999. november 23 -án benyújtott, PCT/EP99/09002 számú nemzetközi bejelentésben a bejelentő túlnyomásos MDI-eket ismertet egy olyan oldat ad agolására, amely egy aktív hatóanyagot tartalmaz egy hidrofluor-szénhidrogén hajtóanyagban, továbbá egy társoldószert és adott esetben egy enyhén illó komponenst, amelyben az inhalátorok belső felülete részben vagy egészében rozsdamentes acélból vagy anódosan oxi dált alumíniumból készült, vagy egy inert szerves bevonattal van ellátva. A példák csak szteroidokra

bevonattal van ellátva. A példák csak szteroidokra és antikolinerg hatóanyagokra utalnak, de elsavanyított oldatokat nem irányoznak elő. Ahogy azt az ehhez a leíráshoz tartozó 1. példában bemutatjuk, a bevonattal ellátott tartályok alkalmazása még szerves savak jelenlétében sem biztosítja egy fenilalkilamino-származékból, mint például a salbutamolból készített oldatkészítmények stabilitását.

Az EP 673240 számú irat savak alkalmazását javasolja stabilizátorként, amely megakadályozza az aktív hatóanyag kémiai bomlását HFA-t tartalmazó aeroszolos oldatkészítményekben. A legtöbb példa ipratropium-bromiddal, egy antikolinerg hatóanyaggal kapcsolatos, és csak egy olyan példa van, amelyben egy β_2 -agonista, azaz a fenoterol szerepel. A salbutamol készítmények nem szerepelnek a példákban. Az ehhez a leíráshoz tartozó 1. példában bemutatott adatok alapján nyilvánvaló, hogy a salbutamolt egyáltalán nem lehet szerves savak hozzáadásával stabilizálni, még akkor sem ha bevonattal ellátott dobozokban tároljuk. Az ipratropium-bromidtól eltekintve az EP 673240 számú irat semmilyen kitanítást nem közöl arra vonatkozólag, hogy mennyi savat kell a készítményekhez hozzáadni a gyógyszerek stabilizálása érdekében anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a dobozban lévő teljes készítmény stabilitását. Az egyetlen célzás az 5. oldalon a 15-16. sorban található, melyben az szerepel, hogy egy bizonyos mennyiségű savat kell hozzáadni a készítményhez ahhoz, hogy 1 és 7 közötti pH értéket kapjunk, szóval egy igen tág és általános tartományt ad meg.

A WO 98/34596 számú irat olyan oldatkészítményeket ismertet, amelyek egy hajtóanyagot és egy fiziológiásan elfogadható polimert tartalmaznak, amely elősegítheti az aktív hatóanyag szolubilizálódását és stabilitását is.

A WO 00/06121 számú irat aeroszol dinitrogén-monoxidot és egy hidrofluoralkánt tartalmazó hajtóanyag keverékeket ismertet szuszpenzió- és oldataeroszokok előállítására. A dinitrogén-monoxid alkalmazása fokozhatja az oxidációra érzékeny aktív hatóanyagok tárolási stabilitását. Ami a β_2 -agonistákat, így például levosalbutamol-szulfátot, formoterol-fumarátot és salmeterol-xinafoátot illeti, csak szuszpenziókra utaló példákat ismertetnek.

A WO 99/65460 számú irat olyan túlnyomásos MDI-ket ismertet, amelyek egy szuszpenzióban vagy oldatban lévő β -agonista szer stabil készítményeit tartalmazzák. A példákban formoterol -fumarát oldatok szerepelnek, amelyek egy HFA-hajtóanyagot és társoldószerként etanolt tartalmaznak, és amelyeket hagyományos alumínium- vagy műanyag bevonatú üvegdobozokba töltenek.

Igen rövid ideig, egy hónapig gyorsított körülmények között (40°C, 75% relatív páratartalom) tartott mintákban körülbelül a hatóanyag 10%-a veszett el. A stabil itással kapcsolatos irányelvek alapján az aktív hatóanyag 10%-os vesztesége nem felel meg az elfogadási kritériumoknak. Ahogy az az ehhez a leíráshoz tartozó 2. példában közölt adatok alapján nyilvánvaló, a WO 99/65460 számú iratban közölt kitanítást követve nem állíthatók elő stabil formoterol oldatkészítmények. Bekjelentő igazolta, hogy az

enyhén illó komponensek jelenléte nem befolyásolja lényegesen a készítmények kémiai stabilitását, sőt egyes esetekben még fokozhatja is azt.

A találmány egy másik szempontja szerint a találmány tárgyát képező eljárás aeroszolos inhalátoroknak egy találmány szerinti készítménnyel történő feltöltésére, amelynek során:

(a) Előállítjuk egy vagy több hatóanyag egy vagy több társoldószerben elkészített oldatát, amely adott esetben megfelelő mennyiségű enyhén illó komponenst is tartalmaz.

(b) Az eszközt feltöltjük ezzel az oldattal.

(c) Hozzáadunk egy előre meghatározott mennyiségű erős ásványi savat.

(d) Hozzáadunk egy hidrofluoralkán (HFA) tartalmú hajtóanyagot.

(e) A szelepeket ráperemezzük és légtelenítjük.

A találmány szerinti aeroszolkészítményekben alkalmazható aktív hatóanyagok rövid vagy hosszú ideig ható β_2 -adrenerg agonisták, így például salbutamol, formoterol, salmeterol, TA 2005, ezek sói és szteroidokkal, így például beklometazon-dipropionáttal, flutikazon-propionáttal, budezoniddal és annak 22R-epimerjével készített kombinációi. Előnyösen alkalmazhatók más amino-típusú szerek is, amelyek funkciós csoportjai érzékenyek az oxidatív és/vagy hidrolitikus reakciókra.

A készítményt előnyösen anódosan oxidált alumíniumdobozok tartalmazzák. Alkalmazható továbbá megfelelő bevonattal ellátott eszköz is.

A nedvesség bejutásának csökkentésére előnyösen kloroprénalapú gumiból készült tömítőgyűrűkkel ellátott adagolószelepeket alkalmazhatunk, mivel - ahogy azt már említettük - a nedvesség bejutása károsan befolyásolhatja a szer stabilitását a tárolás során. Adott esetben további védelmet is biztosíthatunk, ha a terméket egy lezárt alumínium tasakba csomagoljuk.

A hidrofluor -szénhidrogén hajtóanyag előnyösen az alábbiak bármelyike: HFA-134a, HFA-227 és ezek keverékei.

A társoldószer általában alkohol, előnyösen etanol.

Az enyhén illó komponens (ha alkalmazunk ilyen) gőznyomása 25°C-on legfeljebb 0,1 kPa, előnyösen legfeljebb 0,05 kPa, és az alábbiak bármelyike: glikolok, különösen propilén-glikol, polietilén-glikol és glicerín; észterek, például aszkorbil-palmitát, izopropil-mirisztát és tokoferol-észterek.

A találmány szerinti készítmények 0,2 és 10, előnyösen 0,5 és 2 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazhatnak ilyen enyhén illó komponenst.

Előnyös enyhén illó komponensek a propilén-glikol, a polietilén-glikol, glicerín és az észterek.

Az enyhén illó komponens szerepe az aeroszolrészecskék MMAD-értékének modulálása, valamint előnyösen a készítmény stabilitásának további növelése. Ez utóbbi szempont tekin-

tetében különösen előnyös az izopropil-mirisztát alkalmazása.

Az előnyös látszólagos pH-tartomány 2,5 és 5,0 közötti, előnyösebben 3,0 és 4,5 közötti, még előnyösebben 3,0 és 3,5 közötti. A látszólagos pH beállítására előnyösen erős ásványi savakat, így például sósavat, salétromsavat vagy foszforsavat alkalmazunk.

A kívánt látszólagos pH eléréséhez szükséges sav mennyiségét - amely az aktív hatóanyag típusától és koncentrációjától függ - előre meg kell határozni a korábban megadott modellhordozóban. A formoterol esetében előnyösen körülbelül 3-3,5 µl 1,0 M sósavat kell alkalmazni.

Az alábbi példák a találmány részletesebb szemléltetését szolgálják.

1. példa

Salbutamol (100 µg/dózis) és HFA-134a tartalmú oldat stabilitása önmagában és különböző szerves savak jelenlétében

24 mg (100 µg/dózis) salbutamolt, 10-20 tömeg% etanolt és HFA-134a-t tartalmazó készítményeket különböző szerves savakkal együtt vagy azok nélkül 12 ml-es, epoxifenol gyanúval lakozott dobozokba helyeztünk, majd 40-50°C-on tároltuk.

A szer HPLC -vel meghatározott maradékának mennyiségét százalékban kifejezve kaptuk az 1. táblázatban bemutatott stabilitási eredményeket.

1. táblázat

Sav	% SALBUTAMOL	
	t = 42 nap	t = 1,5 hónap 4°C-on
-	69%	-
Olajsav	69-70%	-
Xinafoesav	70%	-
Citromsav (0,41 tömeg%)	-	40,0
Citromsav (0,02 tömeg%)	-	55,1
30%-os ecetsav (0,4 tömeg%)	-	49,6
30%-os ecetsav (0,14 tömeg%)	-	73,8

Az eredmények igazolják, hogy a szerves savak hozzáadása nem javítja a salbutamol stabilitását, még akkor sem, ha bevonattal ellátott dobozokat használunk.

2. példa

Formoterol (12µg/100µl) és HFA-134a tartalmú készítmények stabilitása epoxifenol gyantával lakkozott dobozokban

Az oldatkészítményeket úgy állítottuk elő, hogy 1,44 mg formoterol -fumarátot 15 tömeg% etanolt és 1,3 tömeg% glicerint tartalmazó HFA-134a-ban oldottunk fel. A pMDI-ket álló helyzetben, 4-50°C-on, 0 -28 napig tároltuk. A formoteroltartalmat HPLC-vel határoztuk meg, majd kiszámítottuk a maradék koncentrációnak a 12 µg/fújás névleges dózishoz viszonyított százalékos értékét. A maradék formoterol százalékos koncentrációját a 2. táblázatban ismertetjük. Származtatott Arrhenius-paraméterek segítségével megbecsültük a szobahőmérsékleten (18-25°C-on) jellemző se-

bességi állandókat és az oldatokat háztartási hűtőszekrényben (4-10°C-on) tároltuk. A sebességi állandók segítségével 5%-os és 10%-os formoterolbomlás mellett is kiszámítottuk a jóslt eltarthatósági időt (3. táblázat).

A 3. táblázatban bemutatott számított eltarthatósági idők azt mutatják, hogy a formoterol nem stabil ebben a HFA-134a/etanol/glicerín hordozóban.

2. táblázat: Formoterol/HFA-134a pMDI oldatok

(12µg/100µl) bomlási sebességi adatai

Hordozó: HFA-134a, 1,3 tömeg% glicerin, 15,0 tömeg% etanol

Epoxifenollal lakozott, álló helyzetben tárolt dobozok

Idő (nap)	A maradék formoterolkoncentráció százalékos aránya				
	50°C	43°C	40°C	25°C	4°C
Kezdeti	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
2	92,5	–	–	–	–
4	87,2	89,4	–	–	–
6	80,6	–	–	–	–
7	–	–	89,0	–	–
10	74,9	–	–	–	–
12	72,1	79,4	–	–	–
14	67,0	–	81,7	92,0	–
16	64,4	75,7	–	–	–
18	59,5	–	–	–	–
20	59,5	74,5	–	–	–
24	54,6	68,6	–	–	–
28	47,2	63,3	71,3	86,6	96,7
r	0,995	0,989	0,993	0,997	–
Sebességi állandó (nap ⁻¹ × 10 ²)	2,53	1,49	1,17	0,51	0,11
Arrhenius-plot paraméterek: $K = Ae^{E/RT}$					
$A = 2,28 \times 10^6 \text{ nap}^{-1}$: $E = 49,4 \text{ kJ mol}^{-1}$; $r = 0,9985$					

3. táblázat: Formoterol/HFA-134a pMDI oldatok

(12µg/100µl) jószolt eltarthatósági idő adatai

Hordozó: HFA-134a, 1,3 tömeg% glicerín, 15,0% etanol

Epoxifenollal lakozott, álló helyzetben tárolt dobozok

Hőmérséklet	Sebességi állandó (nap ⁻¹ × 10 ³)	Eltarthatósági idő (nap)	
		t _{10%}	t _{5%}
4°C	1,10	95	47
10°C	1,74	60	29
20°C	3,51	30	15
25°C	4,93	21	10

3. példa**Sósav hatása az oldat pH'-értékére (savassági funkció)**

(a) Fokozatosan 1,0 M sósavat adagoltunk 20 tömeg% etanolt tartalmazó 50 ml HFA-43-10MEE-hez (Vertrel XF), és minden egyes adag sav hozzáadása után mértük a pH'-t. Az 1. ábra a pMDI-doboz szokásos töltési térfogatára (12 ml) normalizált titrálási görbét mutatja. A pH'-profil körülbelül pH'=5,5-ig egy sekély negatív görbét mutat; a savassági funkció ezt követően hirtelen lecsökken.

(b) Az (a) kísérletet kisebb mennyiségű (12 tömeg%) etanolt és 1,0 tömeg% izopropil-mirisztátot tartalmazó formoterol készítményekkel megismételtük. A párhuzamos, nagy térfogatú oldatokra kapott és a 2. ábrán bemutatott pH-profil hasonló alakú abból a szempontból, hogy körülbelül pH'=5,5-től kezdődően a sav egységnyi növekedéséhez

hirtelen pH' -csökkenés tartozik, azonban csak fele annyi sav szükséges ugyanolyan mértékű pH'-csökkenés eléréséhez. Ez nagyrészt az etanoltartalom csökkenésének köszönhető; a 2. ábrán látható, hogy hasonló profilokat kapunk izopropil-mirisztát jelenlétében és anélkül is.

4. példa

A pH' hatása formoterol oldatok stabilitására 20 tömeg% etanolt tartalmazó HFA-43-100MEE-ben

Kis részletekben 1,0 M sósavat adtunk 12 ml formoterol oldathoz egy üvegfiolában. A pH megmérése után a szelepeket ráperemezzük és a fiolákat álló helyzetben 50°C-on tároltuk. A savat különböző koncentrációkban tartalmazó fiolákból vett mintákban 10 és 20 napos tárolás után megmértük a maradék formoterol mennyiségét. Egy harmadik fiola pH'-értékét 40 napos tárolás után mértük meg. Az eredmények a 4. táblázatban láthatók. A 4. táblázatból látható, hogy hogyan változik a pH a tárolás során; ez valószínűleg annak tudható be, hogy a fiolák lágyüvegéből alkálifémek oldódnak ki. A pH' és a formoteroltartalom adatok összességében azonban azt mutatják, hogy ásványi sav hozzáadásával növelni lehet a szerből HFA-ban készített oldatkészítmény stabilitását, ha 2,5 és 5,0 közötti pH'-vel jellemzett készítményt állítunk elő.

4. táblázat: Formoterol-Vertrel XF/HFA oldatok

(12µg/100µl) pH'-ja és formoteroltartalma

Hordozó: Vertrel XF/HFA, 20 tömeg% etanol és sósav

Álló helyzetben tárolt St. Gobain üvegfiolák

Savassági funkció (pH')		A maradék formoterolkoncentráció százalékos aránya		
Kiindulási	40. nap	Kiindulási	10. nap	20. nap
1,8	2,8	100	4,8	Ø
2,1	4,4	100	75,1	70,7
2,6	4,2	100	97,2	86,7
3,3	4,2	100	97,1	89,9
5,6	6,6	100	95,8	92,1
7,4	6,7	100	85,4	67,2

5. példa

**Elsavanyított formoterol/HFA-134a oldatok stabilitása
anódosan oxidált dobozokban**

A formoterol készítményeket (12µg/100µl) úgy állítottuk elő, hogy 12 tömeg% etanolt és 1,0 tömeg% izopropil-mirisztátot tartalmazó (vagy ez utóbbit nem tartalmazó) HFA-134a-ban feloldottunk 1,44 mg formoterol -fumarátot. Az izopropil-mirisztát nem illékony excipiensként alkalmaztuk, amely szükség esetén növelheti az MMAD -értéket. Emellett fokozza a formoterol oldhatóságát a hordozóban és a glicerin hozzáadásával összehasonlítva csökkenti a hordozó polárosságát is.

3,1-3,4 μ l 1,0 M sósavat tartalmazó pMDI-ket álló és felfordított helyzetben, 4°C-on és 50°C-on tároltunk, majd megfelelő időközönként mintákat vettünk belőlük és meghatároztuk a formoterol mennyiségét.

A 70 nap tárolás után kapott stabilitási adatok az 5. táblázatban láthatók.

Előállítottunk egy mátrixot 12 tömeg% etanolt és nem illékony excipiensként 1,0 tömeg% izopropil-mirisztátot tartalmazó (vagy ez utóbbit nem tartalmazó) HFA-134a-ban 1,44 mg (12 μ g/100 μ l) formoterol -fumarátot tartalmazó készítményekből. A szerkoncentrátumból alikvot mennyiségeket anódosan oxidált dobozokba pipettáztunk, majd 3,15-3,35 μ l 1,0 M sósavat adtunk hozzá, majd 50 μ l-es szelepeket peremezünk rájuk és gázzal feltöltjük, minden savorösséghez 22-28 párhuzamost készítettünk.

A maradék formoterol meghatározásához DUSA-csővekbe 30 $\times$ 50 μ l-es fújásokat engedtünk. Várható volt, hogy a megválasztott savt artomány 3,0 és 3,5 közötti pH'-értékeket eredményez, és meghatározza a készítmény érzékenységét a savkoncentráció kis változásaira. A dobozokat 25-50°C-on tároltuk álló vagy felfordított helyzetben (azaz szeleppel felfelé vagy lefelé).

Az 5. táblázatban a 40°C-on és 50°C-on, 11-40 nap tárolás után kapott eredmények láthatók. Az egyes (a névleges szerkoncentráció százalékában kifejezett) értékeket mind különböző dobozokban mértük.

A kiindulási értékeket minden egyes savfoknál két-két dobozban mértük meg. Az adatok vizsgálata alapján az egyes

eredmények a HPLC-s vizsgálatok reprodukálhatóságán belül vannak és függetlenek a savfoktól. Hasonló következtetésre jutottunk az egyes tárolási időknél alkalmazott párhuzamosok esetében is, vagyis azok is függetlenek voltak a savfoktól (3,2-3,3 μ l), vagy attól, hogy a dobozokat álló vagy felfordított helyzetben tároltuk-e. A kinetikai számításokhoz tehát a kiindulási értékek átlagát ($n=10$) és a későbbi mintavételi időpontokban mért értékek átlagát ($n=6$) használtuk.

A 6. táblázatban láthatók az Arrhenius-paraméterek és a 4°C-on, 10°C-on és 25°C-on becsült eltarthatósági idők. A $t_{5\%}$ a becslések alapján szobahőmérsékleten meghaladja a 3 hónapot, 4°C-on pedig körülbelül 2 év.

5. táblázat: Formoterol-fumarát oldatok (12µg/100µl) stabilitási adatai 12,0 tömeg% etanolt ± 1,0% izopropil - mirisztátot tartalmazó HFA-134a-ban (az értékeket a névleges érték százalékában fejeztük ki)

Anódosan oxidált dobozok 50 µl-es szelepekkal, dobozonként 30 dózist gyűjtöttünk

A különböző dobozokat mindegyik feltétel mellett megvizsgáltuk

Álló helyzetben (*felfordított helyzetben) tárolt dobozok

µl	TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK / Izopropil-mirisztát nélkül							
	Kiindulási		40°C; 40 nap		50°C; 11 nap		50°C; 33 nap	
1,0 M sósav per doboz	1. doboz	2. doboz	1. doboz	2. doboz	1. doboz	2. doboz	1. doboz	2. doboz
3,15	99,8	99,6	-	-	-	-	-	-
3,20	100,8	99,7	96,0	93,2*	96,7	96,5	88,5	89,9*
3,25	97,9	98,8	93,9	94,3*	96,4	96,5	92,2	91,5*
3,30	97,3	98,9	93,7	93,7*	97,0	89,1	90,9	92,8*
3,35	100,0	98,3	-	-	-	-	-	-
Átlag	99,1		94,1		95,4		91,0	
C.V.	1,1%		1,0%		3,2%		1,8%	

μl 1,0 M sósav per doboz	TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK / 1,0% izopropil-mirisztát							
	Kiindulási		40°C; 33 nap		50°C; 11 nap		50°C; 31 nap	
	1. doboz	2. doboz	1. doboz	2. doboz	1. doboz	2. doboz	1. doboz	2. doboz
3,15	101,1	99,3	-	-	-	-	-	-
3,20	97,0	100,2	94,4	93,2*	93,8	93,6	90,6	92,7*
3,25	101,4	100,2	98,6	95,0*	96,1	95,9	91,6	89,7*
3,30	99,9	100,8	92,8	95,3*	95,6	95,7	90,0	89,6*
3,35	99,2	97,2	-	-	-	-	-	-
Átlag	99,6		94,9		95,1		90,7	
C.V.	1,5%		2,2%		1,2%		1,4%	

6. táblázat: 12 tömeg% etanolt $\pm$ 1,0 tömeg% izopropil-mirisztátot (IPM) tartalmazó HFA-134a-ban elkészített, el-savanyított formoterol-fumarát oldatok (12 μ g/100 μ l) eltart-hatósági időinek becslése

Anódosan oxidált alumíniumdobozok

IDŐ (nap)	FORMOTEROL-FUMARÁT (a névleges érték %-a)						
			40 °C				
	Ø IPM	1% IPM	Ø IPM	1% IPM			
0	99,1	99,6	99,1	99,6			
11	95,4	95,1	-	-			
31	-	90,7	-	-			
33	91,0	-	-	94,9			
40	-	-	94,1	-			
Sebességi állandó (nap ⁻¹ × 10 ³)	2,52	2,94	1,29	1,46			
Arrhenius-paraméterek Frekvenciafaktor Aktiválási energia							
		(nap ⁻¹)	(kJ mól ⁻¹)				
Ø IPM		3,19 × 10 ⁶	56,3				
1,0 tömeg% IPM		9,63 × 10 ⁶	58,9				
HŐMÉRSÉKLET	Ø IPM			1,0 tömeg% IPM			
	Seb. áll.	t _{10%}	t _{5%}	Seb. áll.	t _{10%}	t _{5%}	
	(nap ⁻¹)	(nap)		(nap ⁻¹)	(nap)		
	4 °C	7,8×10 ⁻⁵	1344	657	7,8×10 ⁻⁵	1360	664
	10 °C	1,3×10 ⁻⁴	802	392	1,3×10 ⁻⁴	789	386
25 °C	4,4×10 ⁻⁴	240	117	4,4×10 ⁻⁴	225	110	

1. Ae roszol készítmény, amely oxidatív és/vagy hidrolitikus reakciókra érzékeny funkciós csoportokat hordozó, amino-típusú hatóanyagot tartalmaz egy cseppfolyósított HFA-hajtóanyag és egy gyógyászatilag elfogadható alkoholok közül választott társoldószer oldatában, *azzal jellemezve*, hogy az oldat pH-ja kis mennyiségű ásványi sav, így például sósav, salétromsav vagy foszforsav hozzáadásával 2,5 és 5,0 közötti értékre van beállítva.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az oldat pH -ja 3,0 és 3,5 közötti értékre van beállítva.

3. Az 1-2. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az oldat tartalmaz egy enyhén illó komponenst, amelynek gőznyomása 25°C-on legfeljebb 0,1 kPa, előnyösen legfeljebb 0,05 kPa.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az oldat legalább 0,2 és legfeljebb 10 tömeg% mennyiségben tartalmazza az enyhén illó komponenst.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a társoldószer alkohol, előnyösen etanol.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az enyhén illó komponens egy glikol vagy egy észter.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az enyhén illó komponens izopropil-mirisztát.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a hajtóanyag egy vagy több HFA-t tartalmaz a HFA-134a és a HFA-227 közül.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag egy β_2 -agonista a salbutamol, formoterol, salmeterol és a TA-2005, ezek sói és szteroidokkal, így például beklometazon-dipropionáttal, flutikazon-propionáttal, budeszoniddal és annak 22R-epimerjével készített kombinációi közül.

10. Túlnyomásos, pontosan adagolt dózisú inhalátor aeroszol adagolására, *azzal jellemezve*, hogy tartalmaz egy tartályt, amelynek belső fémfelülete részben vagy egészében rozsdamentes acélból, vagy anódosan oxidált alumíniumból készült, vagy egy inert szerves bevonattal van ellátva, és 1-9. igénypontok bármelyike szerinti készítményt tartalmaz.

11. Eljárás a 10. igénypont szerinti inhalátor töltésére, *azzal jellemezve*, hogy:

(a) előállítjuk egy vagy több hatóanyag egy vagy több társoldószerben elkészített oldatát, amely adott esetben megfelelő mennyiségű enyhén illó komponenst is tartalmaz;

(b) az eszközt feltöltjük ezzel az oldattal;

(c) hozzáadunk egy előre meghatározott mennyiségű erős ásványi savat;

(d) hozzáadunk egy hidrofluoralkán (HFA) tartalmú hajtóanyagot;

(e) szelepeket ráperemezzük és légtelenítjük.

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.



Ravadits Imre

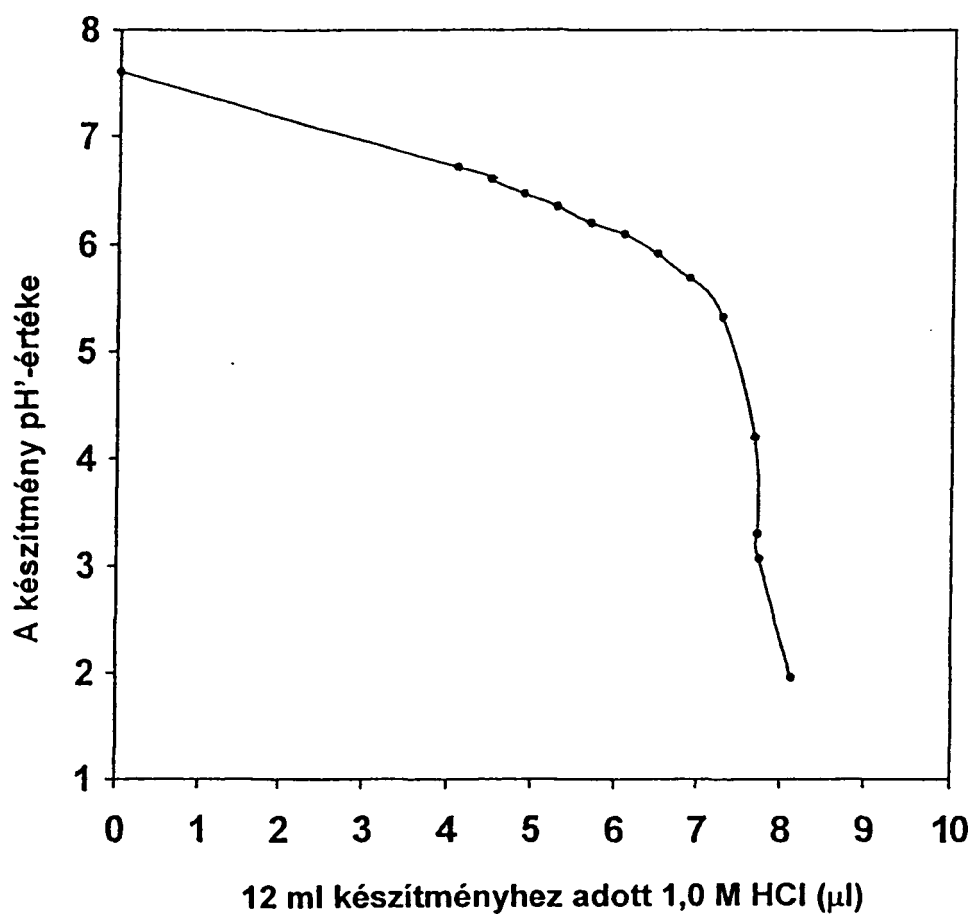
szabadalmi ügyvivőjelölt

244 2077201 -

AM
L 107 0002

1. ábra

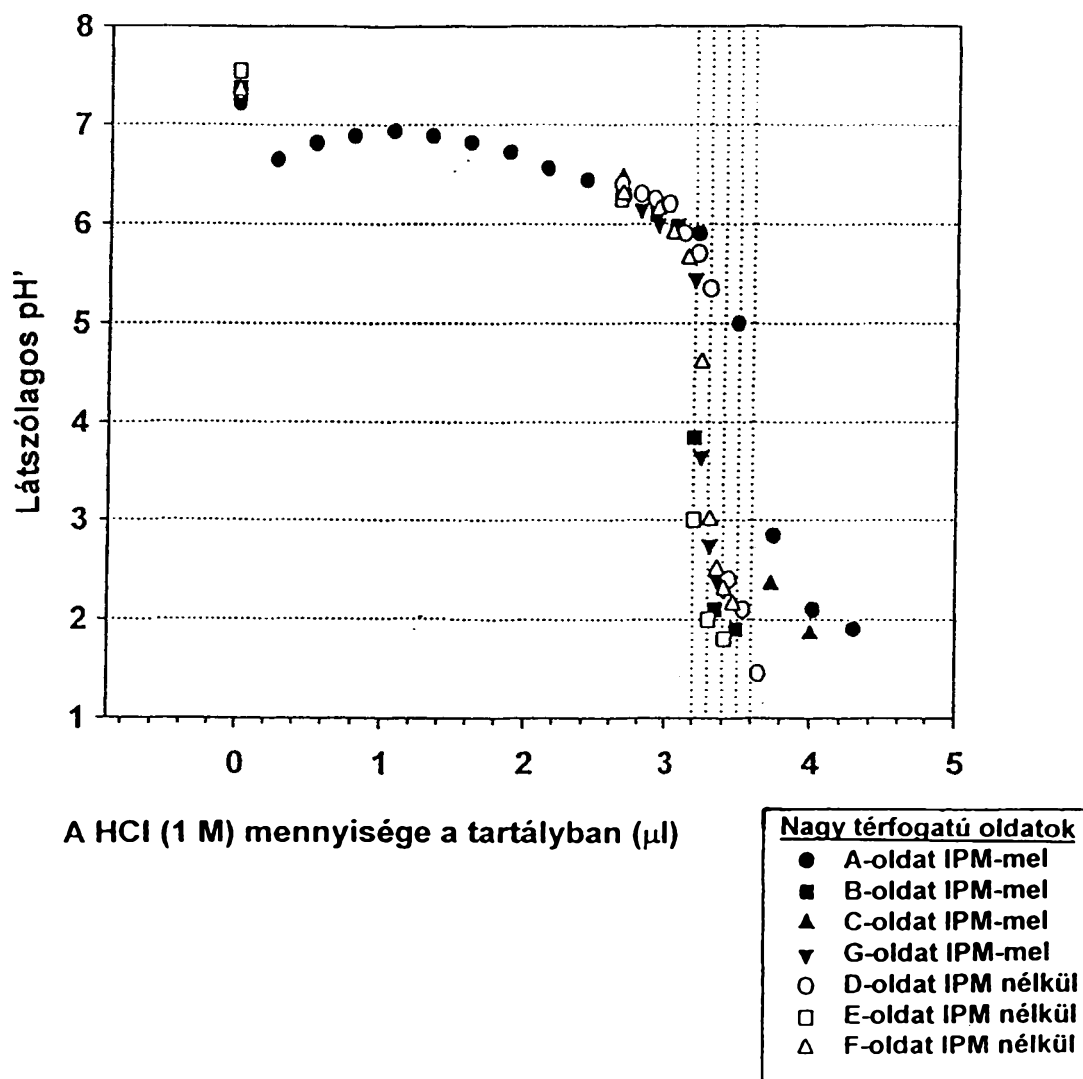
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Sósav hatása formoterol-fumarát 20 tömeg% etanolt tartalmazó Vertrel XF/HFA-ban elkészített oldatának (12 μg/100μl) savassági funkciójára (pH')

2. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Sósav hatása formoterol-fumarát 12 tömeg% etanolt tartalmazó Vertrel XF/HFA-ban elkészített oldatának (12 µg/100µl) savassági funkciójára (pH')

(IPM = izopropil-mirisztát)