

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-257**
(22) Přihlášeno: **20.07.2000**
(30) Právo přednosti: **23.07.1999 IT 1999MI/1625**
(40) Zveřejněno: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)
(47) Uděleno: **06.03.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.04.2008**
(Věstník č. 16/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/006916**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/007014**

(11) Číslo dokumentu:

299 071

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

GB 1525181 A; WO 96/19969 A.

(73) Majitel patentu:

CHIESI FARMACEUTICI S. P. A., Parma, IT

(72) Původce:

Malvolti Chiara, Parma, IT
Garzia Raffaella, Parma, IT
Brambilla Gaetano, Parma, IT
Chiesi Paolo, Parma, IT

(74) Zástupce:

JUDr. Zdenka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Stálý farmaceutický steroidní prostředek pro inhalaci

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká optimalizovaných prostředků s obsahem protizánětlivých steroidů pro rozprašování a způsob jejich výroby. Konkrétněji se řešení týká prostředků pro jednodávkové nebo vícedávkové lahvičky ve formě stálých roztoků bez přítomnosti konzervační látky, které pacienti dobře snášejí, vykazujících sníženou osmolaritu a schopných být účinně rozprašovány pomocí rozprašovačů, které jsou běžně dostupné na trhu.

CZ 299071 B6

Stálý farmaceutický steroidní prostředek pro inhalaci

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká optimalizovaných prostředků pro podávání pomocí rozprašování, které obsahují protizánětlivě působící glukokortikoidy ve vodném alkoholovém roztoku a rovněž způsobu jejich výroby.

10

Konkrétněji se vynález týká prostředků pro jednodávkové nebo vícedávkové lahvičky ve formě stálých roztoků bez přítomnosti konzervační látky, které pacienti dobře snášejí, vykazujících sníženou osmolaritu a schopných být účinně rozprašovány pomocí rozprašovačů, které jsou běžně dostupné na trhu.

15

Dosavadní stav techniky

Podávání léčiv prostřednictvím rozprašování je používáno již po mnoho let a je hlavní oporou léčby takových onemocnění, která omezují dýchání, jako je asthma a chronická bronchitida.

20

Jednou z výhod inhalačního způsobu podání oproti systematickému podávání je možnost poskytnutí léčiva přímo do místa působení, což umožňuje vyvarovat se jakýchkoli systémových vedlejších účinků, výsledkem čehož je mnohem rychlejší klinická odpověď a vyšší léčebný index.

25

Mezi mnoha různými léky, působícími na dýchací systém, mají největší důležitost kortikosteroidy jako je dipropionát beclomethasonu, propionát fluticasonu, flunisolid a budesonid. Uvedené léky mohou být podávány ve formě pod tlakem uchovávaných aerosolů, nebo za použití ultrazvukových nebo tryskových rozprašovačů.

30

Pokud se týká podávání tryskovými rozprašovači, obvykle je steroidní látka buď suspendována v mikronizované formě ve fyziologickém roztoku, nebo je rozpuštěna ve vodně alkoholových směsích v přítomnosti pomocných látek, jako jsou pufrující činidla, stabilizující činidla a konzervační prostředky.

35

Konkrétně budesonid, jedna ze steroidních látek, nejvíce aplikovaných prostřednictvím tohoto způsobu podávání díky lepšímu poměru místní/systémové aktivity, je obchodně dostupný pouze jako vodná suspenze Pulmicort®), obsahující dále kyselinu citronovou, citrát sodný, polysorbát 80 a sodnou sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové („edetát sodný“).

40

Obecně lze říci, že suspenze jsou vnitřně méně stejnorodé, méně homogenní, než roztoky; nadto mohou během skladování vznikat obtíže, týkající se jejich fyzikální stálosti, působené vytvářením aglomerátů nebo spečených shluků, které je obtížné opět dispergovat.

45

Uvedená nevýhoda může na druhé straně zapříčinit problémy opětného rozdělení a tedy rovnoměrnosti dávky během plnění zásobníků; kromě toho, nedostatek homogenity by mohl také ohrozit možnosti dávkování léků anebo přinejmenším způsobit léčebně méně účinné podávání, neboť přenos dávky ze zásobníku do nádržky rozprašovače prováděný pacientem by mohl být neúplný.

50

Kromě toho, účinnost jednotlivých forem podávání závisí na uložení odpovídajícího množství částic na místě jejich působení. Jedním z nejkritičtějších parametrů, určujících podíl inhalovatelného léku, který se dostane až do spodního dýchacího traktu pacienta, je velikost částic, vypouštěných rozprašovacími zařízeními. Pro zajištění účinného pronikání do průdušinek a plicních

sklípků a tedy pro zajištění vysokého vdechnutelného podílu by měl být střední aerodynamický průměr (MAD, mean aerodynamic diameter) částic menší než 6 mikrometrů (μm).

Částice s vyšším MAD jsou ve skutečnosti ukládány ve vyšším dýchacím traktu, tj. v orofarynx, v ústní části hltanu, a mohou zapříčínovat místní (topické) vedlejší účinky; jinak mohou být absorbovány, což vyvolává systémové vedlejší účinky.

V tomto ohledu je u vodných suspenzí obtížné udržet stálé rozdělení velikosti částic během doby jejich skladování; v dosavadním stavu techniky (S. Davis se spoluautory, *Int. J. Pharm.* 1, 303-314, 1978; S. Tiano se spoluautory, *Pharm. Dev. Tech.* 1, 261-268, 1996; K. Taylor se spoluautory, *Int. J. Pharm.* 153, 93-104, 1997) je skutečně popsáno, že pokud se změni podmínky okolní vlhkosti, mohou suspendované částice zvětšovat svou velikost následně po částečné nebo úplné rekrytalizaci dokonce i malého množství látky, rozpuštěné v roztoku, čímž dojde ke vzrůstu MAD. Uvedený nárůst může následně narušit jak účinnost rozprašování, která je nepřímo závislá na MAD částic, tak i léčebnou účinnost, neboť částice o hodnotě MAD, převyšující 6 μm , nemohou být dodány na přednostní místo svého působení.

Steroidy jako jsou beclomethason anebo fluticason mohou být přijatelně formulovány pouze jako suspenze.

Jiné glukokortikosteroidy, jako je budesonid nebo flunisolid, mohou být rovněž připravovány ve formě roztoku; ovšem vzhledem k jejich vysoké lipofilnosti není možné připravit jednoduché roztoky, mající požadovanou koncentraci aktivní látky, bez použití vhodného pomocného rozpouštědla jako je propylenglykol, glycerol nebo polyethylenglykol. Uvedená pomocná rozpouštědla jsou ovšem méně těkavá než voda; následně proto, zvýšením osmolarity, snižují povrchové napětí celého roztoku a tím zpomalují rychlost odpařování kapének, vytvářených rozprašováním. To umožňuje vznik velkého procentního množství částic, jejichž velikost je větší než 6 μm .

V prostředcích ve formě roztoku, které jsou běžně dostupné na trhu, jako jsou ty, obsahující flunisolid, je nosičem obvykle směs fyziologického roztoku (0,9 % roztok chloridu sodného ve vodě) a propylenglykolu. Přítomnost chloridu sodného přispívá k významnému zvýšení osmolarity a iontové síly roztoku, což může mít za následek ještě vyšší procentní množství nevdechnutelných částic, přičemž jsou prostředky neúčinně uvedeny do formy aerosolu obvyklými rozprašovači. Nadbytečná hypertonicita může také u pacienta indukovat obtíže ve snášenlivosti, které se paradoxně projevují kašlem a bronchospazmem (křečí svalstva průdušek) (C. O'Callaghan se spoluautory, *Lancet* ii, 1424-1425, 1986).

Inhalační prostředky by měly vyhovovat následujícímu důležitému požadavku, kterým je farmaceuticky přijatelná doba skladování. Pro udržení účinnosti, minimalizace vytváření degradačních produktů a pro předcházení jakéhokoli mikrobiologického znečištění (kontaminace) se často používají konzervační látky a stabilizující činidla, jako jsou antioxidanty a kovová chelatační činidla. V dosavadním stavu techniky je udáno, že některé látky, které se běžně používají k takovým účelům, mohou buď indukovat alergické reakce, nebo zapříčínovat podráždění sliznice dýchacího traktu (R. Menendez se spoluautory, *J. Allergy Clin. Immunol.* 84, 272-274, 1989; P Afferty se spoluautory, *Thorax* 43, 446-450, 1988).

Nadto takové látky dále zvyšují osmolaritu.

Vzhledem k možným obtížím a nevýhodám, spojeným s prostředky obsahujícími protizánětlivě působící glukokortikoidy, které jsou běžně dostupné na trhu, by bylo vysoce žádoucí poskytnout prostředky ve formě roztoku, které by neobsahovaly žádná stabilizační činidla a/nebo konzervační látky, byly by schopné poskytnout odpovídající dobu skladovatelnosti a jejich osmolarita by umožnila vytváření účinného aerosolu, který by byl dobře snášen pacienty.

Hlavním předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí prostředků ve formě roztoku, které obsahují léčebně účinné koncentrace protizánětlivě působících glukokortikoidů, poskytují odpovídající dobu skladovatelnosti, jsou dobře snášeny pacienty a které mohou být účinně uvedeny do formy aerosolu běžnými rozprašovači a jsou schopné zajistit vysoký respirovatelný (vdechitelný) podíl vytvářením takových částic aktivní přísady, které mají střední aerodynamický průměr MAD hlavně v rozsahu od 1 do 6 μm .

Konkrétněji má předkládaný vynález za cíl poskytnout optimalizované roztoky budesonidu, pro jeho podávání prostřednictvím rozprašování, bez použití konzervačních a/nebo stabilizujících činidel.

Uvedeného cíle bylo dosaženo přípravou farmaceutického prostředku, vhodného pro inhalaci prostřednictvím rozprašování, který sestává z roztoku steroidu, v němž:

- a) je koncentrace steroidu v rozmezí od 0,01 do 0,1 %;
 - b) je nosičem směs vody a propylenglykolu v poměru, který se pohybuje v rozmezí od 60:40 do 30:70 (objem/objem);
 - c) je pH v rozmezí od 3,5 do 5,0 a bylo upraveno za použití koncentrované silné kyseliny;
- kde osmolarita není vyšší než 7500 mOsm.l⁻¹, s výhodou není vyšší než 7000 mOsm.l⁻¹, ještě lépe není vyšší než 6800 mOsm.l⁻¹ a procentní množství částic rozprašované aktivní přísady o MAD nižší než 6 μm převyšuje 70 % a účinnost rozprašování po 5 minutách je vyšší než 20 %.

V upřednostňovaném ztělesnění vynálezu jsou prostředky připravovány za použití nosiče, sestávajícího ze směsi voda: propylenglykol v poměru 50:50 (objem/objem), přičemž pH je upravováno koncentrovanými silnými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, na hodnoty, s výhodou se pohybující v rozmezí od 4 do 5. Ve skutečnosti bylo překvapivě zjištěno, že pokud bylo pH místo pouhého vyrovnání přizpůsobeno přidáním obvyklých solných pufrů, jako je například systém fosfátu sodného a kyseliny citronové, roztoky nezůstávají stále po farmaceuticky přijatelnou dobu. Po přidavku uvedených pufrů je v podmínkách urychlujících posouzení stálosti (40 °C, 75 % relativní vlhkost. R. H., relative humidity) ve skutečnosti pozorována 10 % nebo vyšší ztráta vzorku již po třech měsících. Naproti tomu vzorek aktivní přísady v roztocích, jejichž hodnota pH byla jednoduše vyrovnána na 4,0 nebo 4,5 pomocí kyseliny chlorovodíkové, zůstal v podstatě nezměněn po 18 měsících skladování za dlouho trvajících podmínek (25 °C, 60 % relativní vlhkost). Po 6 měsících skladování za podmínek urychlujících posouzení stálosti byl ve vzorku pozorován pouze mírný pokles. Roztoky podle vynálezu nevyžadují přidání žádných stabilizujících činidel, jako jsou chelatační činidla kovů a jiné antioxidanty.

I když je z dosavadního stavu techniky známo, že stálost steroidů, obsahujících dihydroxyacetonový vedlejší řetězec, jako je budesonid a flunisolid, závisí na pH a že zmíněné steroidy jsou stálejší v rozmezí pH od 3 do 5 (V. Das Gusta, J. Pharm. Sci. 12, 1453, 1983; P. Timmins se spoluautory. J. Pharm. Pharmacol. 35, 175, 1983) budesonid, stálý v roztoku jednoduché vodně alkoholové směsi, sestávající z vody a propylenglykolu, nebyl nikdy popsán. Nadto nebylo nikdy objeveno, že stálost závisí tak dramaticky na způsobu úpravy hodnoty pH.

Analogicky nebylo nikdy uvedeno, že zmíněné roztoky mohou být účinně dodávány pomocí rozprašovače do spodního dýchacího traktu.

Hodnota pH prostředků rovněž ovlivňuje snášenlivost vůči rozprašovanému roztoku. Aerosolové prostředky o pH pohybujícím se v rozmezí od 4 do 5 jsou rozpoznatelně dobře snášeny pacienty (F. Morén se spoluautory. Aerosol in Medicine. Elsevier. Amsterdam 1993, strana 342). Nadto pouhá úprava pH silnými kyselinami působí snížení pufracích schopností roztoku, což umožňuje, aby se hodnota pH kapének snadněji měnila a jakmile je jednou dosaženo plicní oblasti,

získala fyziologicky přijatelnější hodnoty. Na druhou stranu úprava přirozeného pH vody na nižší hodnoty je extrémně výhodná, pokud je roztok skladován ve skleněných ampulích, neboť hodnota pH uvnitř takových zásobníků má sklon se během skladování zvyšovat a tím záporně ovlivňovat stálost aktivní přísady.

5

Jediným známým, obchodně dostupným prostředkem ve formě roztoku, který obsahuje budesonid, je pleťová voda (lotion) pro místní použití, obsahující téměř 80 % (hmotnost/hmotnost) alkoholů.

- 10 Tento typ prostředku není zcela jasně, vzhledem k tak vysokému obsahu alkoholů, vhodný pro účely inhalace.

- 15 EP 794 767 (Falk) předkládá budesonidové roztoky o pH nižším než 6 pro použití ve výrobě střevních nálevů (klystýrů) a rektálních pěn. Tyto prostředky jsou nárokovány jako stálé, ovšem pokud se podíváme na Příklady, ve skutečnosti pouze vodně alkoholové prostředky, zahrnující použití antioxidantů jako je sodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové (edetát sodný) nebo komplexačních činidel jako jsou cyklodextriny, vykazují stálost po farmaceuticky přijatelné časové období (alespoň 6 měsíců).

- 20 Pokud takové konzervační látky nejsou přítomné, stanovení aktivní přísady klesá o více než 30 % již po 4 měsících při teplotě 40 °C. Minimální požadavky na stálost, stanovené Směrnicemi pro léčivé produkty k humánnímu použití - týkající se kvality a biotechnologie (Guidelines for medicinal products for human use - quality and biotechnology), díl 3A, vydání z roku 1998, strany 127-134, předpokládají nižší než 5 % úbytek stanovení aktivní přísady po skladování za urychlující podmínky (40 °C, 75 % relativní vlhkosti) po dobu 6 měsíců. V EP 794 767 byly jednoduché 0,0033% roztoky ve vodě při různých pH testovány pouze po 14 dnech skladování. Roztoky v samotném propylenglykolu, který je tak jako tak nosičem nevhodným pro podávání prostřednictvím rozprašování, byly ověřeny jako dostatečně stálé pouze při pH v hodnotě 2,8. Proto EP 794 767 neukazuje, jak připravit farmaceuticky přijatelný, vodně alkoholový prostředek roztoku budesonidu, který by byl stálý bez pomoci stabilizujících činidel a mohl by být účinně rozprašován.

- 35 DE 19 625 027 nárokuje roztoky léků jako je flunisolid a budesonid, stálé přidavkem organické nebo anorganické kyseliny, pro přípravu tlakových aerosolů, užívaných jako hnací látku (propelant) nosič, který obsahuje alespoň 70 % ethanol. Uvedené roztoky nejsou, s ohledem na vysoké procentní množství ethanolu, který je prokazatelně dráždivý, vhodné pro rozprašování a vždy obsahují kyselinu ethylendiamintetraoctovou (EDTA).

- 40 V roztocích podle vynálezu, sestávajících z fyziologicky přijatelného, zvoleného rozmezí propylenglykolu v poměru k vodě, pohybujícího se od 60:40 do 30:70 (objem/objem), je rovněž možné vyhnout se použití konzervačních látek, jak je prokázáno biologickou zátěží (bioburden), která zůstává v mezích, vymezených evropským lékopisem, během celého období stálosti výrobku.

- 45 Vzhledem k tomu, že roztoky podle vynálezu jsou stálé bez použití stabilizujících činidel a konzervačních látek, je možné udržet jejich osmolaritu ve srovnání se známými prostředky ve formě roztoku na nižší hodnotě, takovým způsobem, že se dosáhne jak zvýšené účinnosti rozprašování, tak i zvýšeného podílu vdechovatelných (respirovatelných) kapének.

- 50 Ve skutečnosti bylo zjištěno, a to je dalším předmětem vynálezu, že prostředky, sestávající z jednoduchých roztoků vody a propylenglykolu, jsou mnohem účinněji rozprašovány než odpovídající roztoky, obsahující chlorid sodný a/nebo sole, které působí jako pufrující či stabilizující činidla. Nadto mohou prostředky podle vynálezu poskytovat větší množství aktivní přísady

o středním aerodynamickém průměru MAD v rozmezí od 1 do 6 μm a tak poskytovat větší vdechnutelný podíl.

5 S. Davis (v Int. J. Pharm. 1, 71-83, 1978) popisuje, že pokud se pro rozprašování 0,1 % flunisolidu použije směs voda: propylenglykol, optimální procentní množství glykolu k dosažení účinného rozprašování činí přibližně 50 až 60 % (objem/objem), ale neuvádí žádné poznatky, týkající se přípravy stálých roztoků v uvedeném nosiči bez dalšího přídavku stabilizujících činidel nebo pufrující sole. Kromě toho v Int. J. Pharm. 1, 83-85, 1978, ve studii zacílené na
10 zhodnocení systému voda: propylenglykol: ethanol jako nosiče. Davis naznačuje, že přítomnost alkoholu by mohla zvýšit celkový výkon rozprašovače. Jak lze zhodnotit z výsledků, uvedených v Tabulce 2 téže publikace, účinnost rozprašování roztoku bez přítomnosti alkoholu je skutečně poněkud nižší (1 ml za 21 minut).

15 J. Derbacher (Atemwegs-Lungenkrank 20, 381 -82, 1994), ve studii, která zdůrazňuje důležitost pH a osmolarity roztoků pro inhalační způsob podání, uvádí kromě jiného, isotonický roztok budesonidu (282 mOsm.l⁻¹) o pH 4; ovšem neuvádí žádné informace, které by se vztahovaly ke složení nosiče. Nadto zde není uvedeno, zda jsou koncentrace či stálost aktivní přísady vhodné pro farmaceutické použití. V každém případě je s ohledem na jeho vysokou lipofilitu nepravdě-
20 podobné, že by se budesonid rozpouštěl ve vodném prostředí v terapeutické koncentraci.

Podstata vynálezu

25 S ohledem na dosavadní stav techniky jsou prostředky podle předkládaného vynálezu charakterizovány následujícími rysy:

- steroidem, s výhodou sestávajícím z budesonidu v roztoku při koncentracích, pohybujících se v rozmezí od 0,001 % do 0,1 % a lépe od 0,025 % do 0,05 %;
- nosičem, sestávajícím ze směsi voda: propylenglykol v poměrech, pohybujících se od 60:40 do 30:70 (objem/objem) a lépe v poměru 50:50 (objem/objem);
- 30 - pH v rozmezí od 3,5 do 5,0, s výhodou od 4,0 do 4,5; charakterizovaným dobou skladování alespoň 2 roky a sníženou osmolaritou takovou měrou, že dojde ke zlepšení účinnosti rozprašování a zlepšení podílu vdechnutelných kapeček.

35 Osmolarita není s výhodou větší než 7500 mOsm.l⁻¹ lépe nepřesahuje 7000 mOsm.l⁻¹, ještě lépe nepřesahuje 6800 mOsm.l⁻¹, na základě výpočtu poklesu teploty mrazu.

Podobné prostředky mohou být připraveny s acetonidovými glukokortikoidy a zejména s flunisolidem.

40 Upřednostňovanými nosiči v prostředcích podle vynálezu jsou ty, sestávající ze směsi voda:propylenglykol v poměrech, které se pohybují v rozmezí od 60:40 do 30:70 (objem/objem) a s výhodou v poměru 50:50 (objem/objem), přičemž koncentrace aktivní přísady se v roztoku pohybuje v rozmezí od 0,001 % do 0,1 % hmotnostního.

45 Hodnota pH může být upravena za použití koncentrované silné kyseliny jako je kyselina chlorovodíková a měla by být v rozmezí od 3,5 do 5,0 a lépe od 4,0 do 4,5. Upřednostňovanými aktivními přísadami jsou steroidy, obvykle podávané v inhalační léčbě onemocnění dýchacího traktu. Zvláště upřednostňovanými jsou acetonidové deriváty jako je flunisolid. Ještě více se upřednostňují acetálové deriváty, jako je budesonid, nebo jeho epimery.

50 Získané roztoky mohou být distribuovány ve vhodných zásobnících, jako jsou vícedávkové nádoby pro rozprašování nebo s výhodou jednodávkové nádoby, předem formované nebo

vyráběné technologickým postupem, schopným zabezpečit plnění nádobek v inertní atmosféře. Prostředky ve formě roztoků mohou být s výhodou sterilizovány filtrací.

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou podrobně ozřejmeny následujícími příklady.

5

Příklady provedení vynálezu

10 Příklad 1

Příprava 0,05 % roztoku budesonidu při pH 4,0 a studie jeho stálosti

15 Pět litrů propylenglykolu bylo nalito do mixeru a zahřáto na teplotu 40 až 50 °C. Přidáno bylo 5 g (0,05 %) budesonidu a mícháno po dobu 30 minut. Po ochlazení na teplotu místnosti byl přidán stejný objem přečištěné vody a míchání pokračovalo dalších 15 minut. Hodnota pH roztoku byla upravena na 4,0 pomocí 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Poté byl roztok filtrován přes membránu o velikosti pórů 0,65 µm. Roztok byl plněn do polypropylenových jednodávkových nádobek o objemu 2 ml.

20

Přísady

složky	množství	
	celkové připravované množství	množství na farmaceutickou jednotku
budesonid	5 g	1 mg
propylenglykol	5 l	1 ml
vyčištěná voda dle potřeby dc	10 l	2 ml
0,1 N HCl dle potřeby do	pH přibližně 4,0	

25 Stálost nádobek byla hodnocena jak za podmínek dlouhodobého skladování (25 °C, 60 % relativní vlhkost), tak i za urychlených podmínek skladování (40 °C, 75 % relativní vlhkost). Výsledky jsou uvedeny v Tabulkách 1 a 2. Stanovení budesonidu a hlavních jemu odpovídajících látek (produktů jeho degradace) byly prováděny pomocí HPLC (vysoce účinné kapalinové chromatografie).

30

Mikrobiologické kontroly byly prováděny podle evropského lékopisu, 3. vydání.

35 Prostředky podle předkládaného vynálezu se ukázaly být stálé po dobu skladování v délce alespoň 18 měsíců a nebyl pozorován žádný nárůst biologické zátěže. Stanovení je vyšší než 97 % za podmínek dlouhodobého skladování a vyšší než 95 % za urychlených podmínek skladování. Hodnota pH zůstává v podstatě nezměněna při skladování za obou typů podmínek. Žádný z dalších technologických parametrů nevykázal změny.

Tabulka 1 - Roztok podle Příkladu 1

Stálost za podmínek dlouhodobého skladování (25°C, 60 % relativní vlhkost)

analýza	technologické kontroly		chemické kontroly			
	vzhled roztoku	vzhled balení	budesonid (g/100 ml)	stanovení (%)	nečistoty a degr. látky (% plochy)	pH
meze spolehlivosti	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0450 - 0,0525	95 - 105	-	-
t = 0	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0513	100	0,83	3,92
t = 1 měsíc	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0507	98,8	0,60	3,89
t = 3 měsíce	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0514	100,2	0,82	4,00
t = 6 měsíců	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0507	98,8	1,58	3,91
t = 12 měsíců	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0510	99,4	2,17	3,85
t = 18 měsíců	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0500	97,5	2,47	3,92

Tabulka 2 - Roztok podle Příkladu 1

Stálost za urychlených podmínek (40°C, 75 % relativní vlhkost)

analýza	technologické kontroly		chemické kontroly			
	vzhled roztoku	vzhled balení	budesonid (g/100 ml)	stanovení (%)	nečistoty a degr. látky (% plochy)	pH
meze spolehlivosti	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0450 - 0,0525	95 - 105	-	-
t = 0	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0513	100	0,83	3,92
t = 1 měsíc	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0504	98,2	0,84	3,88
t = 2 měsíce	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0506	98,6	1,55	4,01
t = 3 měsíce	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0501	97,7	2,00	3,97
t = 6 měsíců	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0491	95,7	4,07	3,89

Příklad 2

Příprava 0,05 % roztoku budesonidu o pH 4,5 a testy jeho stálosti

5

Způsobem popsaným v Příkladu 1 byl připraven roztok, mající následující složení:

složky	celkové připravované množství	množství množství na farmaceutickou jednotku
budesonid	5 g	1 mg
propylenglykol	5 l	1 ml
vyčištěná voda dle potřeby do	10 l	2 ml
0,1 N HCl dle potřeby do	pH přibližně 4,5	

- 10 Stálost jednodávkových nádobek byla hodnocena jak za podmínek dlouhodobého skladování (25 °C, 60 % relativní vlhkost), tak i za urychlených podmínek skladování (40 °C, 75 % relativní vlhkost).

Výsledky jsou uvedeny v Tabulkách 3 a 4.

15

Stanovení parametrů bylo prováděno stejně, jako je popsáno v Příkladu 1.

- 20 Prostředky podle předkládaného vynálezu se ukázaly být stále po dobu skladování v délce alespoň 18 měsíců a nebyl pozorován žádný nárůst biologické zátěže. Stanovení je vyšší než 97 % za podmínek dlouhodobého skladování a vyšší než 96 % za urychlených podmínek skladování. Hodnota pH zůstává v podstatě nezměněna při skladování za obou typů podmínek. Žádný z dalších technologických parametrů nevykázal změny.

Tabulka 3 - Roztok podle Příkladu 2

Stálost za podmínek dlouhodobého skladování (25°C, 60 % relativní vlhkost)

analýza	technologické kontroly		chemické kontroly			
	vzhled roztoku	vzhled balení	budesonid (g/100 ml)	stanovení (%)	nečistoty a degr. látky (% plochy)	pH
meze spolehlivosti	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0450 - 0,0525	95 - 105	-	-
t = 0	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0508	100	0,88	4,55
t = 1 měsíc	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0505	99,4	0,47	4,44
t = 3 měsíce	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0500	98,4	0,76	4,49
t = 6 měsíců	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0496	97,6	1,22	4,47
t = 12 měsíců	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0500	98,4	1,93	4,32
t = 18 měsíců	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0510	100,4	2,46	4,34

Tabulka 4 - Roztok podle Příkladu 2

Stálost za urychlených podmínek (40°C, 75 % relativní vlhkost)

analýza	technologické kontroly		chemické kontroly			
	vzhled roztoku	vzhled balení	budesonid (g/100 ml)	stanovení (%)	nečistoty a degr. látky (% plochy)	pH
meze spolehlivosti	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0450 - 0,0525	95 - 105	-	-
t = 0	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0508	100	0,88	4,55
t = 1 měsíc	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0502	98,8	0,79	4,42
t = 2 měsíce	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0511	100,6	1,62	4,75
t = 3 měsíce	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0496	97,6	1,95	4,48
t = 6 měsíců	čirý bezbarvý roztok	bezbarvá monodávka	0,0497	97,8	3,8	4,44

Příklad 3

Srovnání stálosti

5

Způsobem, který byl obdobný jako způsob popsáný v Příkladech 1 a 2, byl připraven 0,05% srovnávací roztok budesonidu, jehož pH bylo upraveno za použití pufrů, sestávajících z odlišných poměrných procentních množství fosforečnanu sodného a kyseliny citronové. Každý roztok byl distribuován v polypropylenových jednodávkových nádobkách o objemu 2 ml (srovnávací roztoky 5 až 8). Nadto byl připraven 0,05% roztok budesonidu v soustavě fyziologický roztok: propylenglykol 50:50 (objem/objem), jehož přirozená hodnota pH nebyla upravována.

10

Část uvedeného roztoku byla převedena do jednodávkových nádobek o objemu 2 ml (srovnávací roztok 4), zatímco zbytek byl vlit do ampulky z hnědého skla a pevně utěsněn (srovnávací roztok 3).

15

Nádobky, obsahující různé roztoky a skleněná ampulka byly uchovávány 6 měsíců při teplotě 40 °C. Hodnoceny byly stanovení budesonidu a pH uvedených vzorků. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 5.

20

Z výsledků, získaných u roztoků, pufrovaných na různé hodnoty pH, si lze uvědomit spíše vyšší ztráty vzorku již po uplynutí tří měsíců; uvedené roztoky jsou tedy méně stálé než ty, popsané v Příkladech 1 a 2.

25

Rovněž roztok o přirozeném pH byl při skladování v délce 6 měsíců v jednodávkových nádobkách méně stálý než roztoky, popsané v Příkladech 1 a 2 (viz Tabulky 2 a 4); pokud se týká stejného roztoku, ovšem skladovaného v ampulce z hnědého skla, stanovení dramaticky pokleslo s přibližně 20% ztrátou účinnosti. V takovém případě má pH sklon během skladování v délce přibližně 6 měsíců vzrůstat. Ztráta vzorku se tedy nejpravděpodobněji vztahuje k rostoucí hodnotě pH.

30

Je tedy prokázáno, že správná hodnota výchozího pH je svrchovaně důležitá pro stálost uvedených prostředků. Pokud se týká roztoků budesonidu, výchozí hodnotu pH je třeba ustanovit mezi hodnotu 4,0 a 4,5.

Tabulka 5

Srovnávací roztoky z Příkladu 3

roztok	čas 0		1 měsíc		2 měsíce		3 měsíce		6 měsíců	
	(%)	pH	(%)	pH	(%)	pH	(%)	pH	(%)	pH
roz. 3: pH 5,7 (sklo)*	100,0	5,7	77,4	6,4	-	-	60,8	6,6	52,5	6,1
roz. 4: pH 4,7 (monodávka)*	100,0	4,7	98,6	4,7	-	-	96,6	4,8	93,6	4,7
roz. 5: pH 5,20 pufr	100,0	5,2	-	5,2	-	-	89,1	5,3	-	-
roz. 6: pH 4,26 pufr	100,0	4,3	97,4	4,3	95,0	4,3	93,7	4,4	80,4	4,4
roz. 7: pH 4,01 pufr	98,6	4,0	96,8	4,0	94,9	4,0	91,9	4,0	-	-
roz. 8: pH 3,36 pufr	99,1	3,3	96,7	3,3	94,8	3,4	90,7	3,4	-	-

* přirozené pH (neupravované ani nepufrované)

35

Příklad 4

Výkonosti rozprašování roztoku pro inhalaci, popsaného v Příkladu 1, byly stanoveny vícestupňovou kapalinovou nárazovou analýzou (M. S. L. I., multistage liquid impinger analysis) podle postupu, popsaného v Eur. Ph., 3. vydání, 1997, za použití komerčního tryskového rozprašovače (PARI-BOY) po dobu rozprašování 5 minut. Zařízení pro M. S. L. I. sestává z množství skleněných členů, vzájemně spojených tak, aby vytvářely komůrky, schopné oddělit kapénky v závislosti na jejich aerodynamické velikosti. Následovně se částčky s různou velikostí ukládají v různých separačních komůrkách.

Takovým způsobem je možné stanovit jak účinnost rozprašování (procentní množství rozprašené aktivní přísady), tak i parametry, vhodné k definování vdechnutelného podílu, zejména pak podílu jemných částic (množství a poměrná procenta částic aktivní přísady o velikosti nedosahující 6,8 μm) a podílu zvláště jemných částic (množství a poměrná procenta částic aktivní přísady o velikosti menší než 3 μm).

Jednodávkové nádobky prostředku, běžně dostupného na trhu jako vodná suspenze (Pulmicort®) a jednodávkové nádobky, obsahující roztok 4 z Příkladu 3 (fyziologický roztok: propylenglykol 50:50, objem/objem) byly použity ke srovnávacímu rozprašování. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 6 jako průměr tří měření.

Tabulka 6

množství rozprašované aktivní přísady	podíl jemných částic		podíl zvláště jemných částic		účinnost
	μg	(%)	μg	(%)	(%)
roztok z příkladu 1	366	(86,7)	172	(47,2)	31,7
roztok 4 z příkladu 3	259	(86,5)	127	(49,0)	27,2
Pulmicort®	103	(82,5)	47	(45,6)	14,3

Výsledky ukazují významné zlepšení, pokud se týká účinnosti rozprašování a podílů jemných částic a zvláště jemných částic, dodávaných z roztoku podle vynálezu, ve srovnání s obchodně dostupným prostředkem. Značné zlepšení, týkající se výše uvedených parametrů, je rovněž pozorováno u roztoku v soustavě fyziologický roztok: propylenglykol v poměru 50:50 (objem/objem), tedy v roztoku 4 z Příkladu 3.

Příklad 5

Velikostní profil kapének, vytvářených rozprašováním roztoků, které jsou popsány v Příkladech 1 a 2, byl stanoven analýzou na API Aerosizeru za použití obchodně dostupného tryskového rozprašovače PARI-BOY.

Pro srovnání byl stanoven profil rozdělení velikosti částic roztoku 4 v soustavě fyziologický roztok: propylenglykol v poměru 50:50 (objem/objem), popsaného v Příkladu 3.

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 7 jako průměr (μm), pod jehož hodnotou se nalézají 10, 50 a 90 % kapének.

Tabulka 7

	střední aerodynamický průměr kapének [MAD] (μm)		
	10 %	50 %	90 %
roztok z příkladu 1	2,26	3,86	5,79
roztok z příkladu 2	2,03	3,29	4,79
roztok 4 z příkladu 3	3,31	5,21	7,48

Výsledky ukazují významný posun vzhledem k nižším hodnotám velikostního profilu kapének, vytvářených rozprašováním roztoků podle vynálezu ve srovnání s kapénkami, vytvářenými při rozprašování roztoku v soustavě fyziologický roztok: propylenglykol v poměru 50:50 (objem/-objem), tedy v roztoku 4 z Příkladu 3.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Stálý farmaceutický prostředek pro inhalaci prostřednictvím rozprašování, sestávající z roztoku steroidu, **vyznačující se tím**, že v něm:

a) koncentrace steroidu je v rozmezí od 0,01 do 0,1 %;

b) nosičem je směs vody a propylenglykolu v poměru, který se pohybuje v rozmezí od 60:40 do 30:70, objem/objem;

c) pH je v rozmezí od 3,5 do 5,0 a bylo upraveno za použití koncentrované silné kyseliny.

2. Stálý farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že procentní množství částic rozprašované aktivní přísady o středním aerodynamickém průměru kapének MAD nižším než 6 μm převyšuje 70 % a účinnost rozprašování je vyšší než 20 %.

3. Stálý farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že nosič sestává z vody a propylenglykolu v poměru objemů 50:50.

4. Stálý farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že hodnota jeho pH je v rozmezí od 4,0 do 4,5 a byla upravena za použití HCl.

5. Stálý farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že steroidem je acetálový derivát nebo acetonidový derivát.

6. Stálý farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že acetálovým derivátem je budesonid nebo jeho epimery.

7. Stálý farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že acetálovým derivátem je flunisolid.

8. Stálý farmaceutický prostředek podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že koncentrace budesonidu je v rozmezí od 0,025 do 0,05 %.
- 5 9. Stálý farmaceutický prostředek podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že koncentrace flunisolidu je 0,01 %.
- 10 10. Stálý farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že osmolarita není vyšší než 7500 mOsm.l⁻¹.
11. Stálý farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je stálý podle požadavků Směrnic pro léčivé výrobky k humánnímu použití.
12. Způsob výroby farmaceutických prostředků k inhalaci prostřednictvím rozprašování podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že:
- 15 a) se připraví roztok aktivní přísady v propylenglykolu při teplotě 40 až 50 °C;
b) výsledný roztok se ochladí a poté naředí vodou;
c) pH se upraví koncentrovanou silnou kyselinou;
d) roztok se filtruje a rozdílí do zásobníků.

20

Konec dokumentu
