

**AEROSOL FORMÁJÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ÉS ELJÁ-
RÁS ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A2

KIVONAT

A találmány az alábbiakat tartalmazó aeroszol formájú gyógyszerkészítményre vonatkozik:

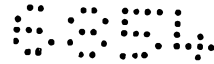
A) legalább egy bevonó kötőanyaggal, mégpedig laktózal vagy trehalózzal és legalább egy felületaktív anyaggal bevont részecske formájú terápiás szer és

B) egy cseppfolyósított hajtógáz, mégpedig 1,1,1,2-tetrafluor-
etán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán vagy ezek keveréke.

A találmány kiterjed a fenti aeroszol formájú gyógyszerkészítmények előállítására, az ezekben lévő részecskékre és az aeroszol formájú gyógyszerkészítményt tartalmazó patronokra is.

A készítmények légúti betegségek kezelésére alkalmasak.

PK



AEROSZOL FORMÁJÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ÉS ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány terápiás szereket, különösen tüdőn át beadható szereket tartalmazó új aeroszol formájú gyógyszerkészítményekre, továbbá ezen készítmények előállítására vonatkozik. A találmány kiterjed az ilyen készítményekben alkalmazható új részecskékre is.

Az aeroszolok alkalmazása gyógyszerek perifériás légutakba történő beadására már évtizedek óta ismert. Ezek az aeroszolok a terápiás anyagot általában egy vagy több adalékanyaggal, például oldószerekkel vagy felületaktív anyagokkal és egy vagy több hajtóanyaggal együtt tartalmazzák.

Mostanáig hajtóanyagként leggyakrabban klórozott, fluorozott szénvegyületeket alkalmaztak, például CCl_3F -et (Freon®), CCl_2F_2 -et (Freon®) vagy $\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$ -et (Freon® 114). Azonban ezen hajtógázoknak az ózonrétegre kifejtett ártalmas hatása következtében az aeroszol porlasztók gyártói olyan új hajtógázokra tértek át, amelyek nem ártalmasak a sztratoszférában lévő ózonra.

Ilyen zöld gázoknak is nevezett „ózonbarát” gázok, például a hidrogéntartalmú klórozott, fluorozott szénvegyületek, a hidrogéntartalmú fluorozott szénvegyületek és a perfluorozott szénvegyületek.

A tüdőbe beadott terápiás szerek egy speciális csoportját alkotják az asztmaellenes szerek, mint a hörgőtágítók és a szteroid típusú gyulladásgátlók, amelyek a tüdőben helyi terápiás hatást és/vagy a vérben abszorbeálódva szisztémás terápiás hatást fejtenek ki.



Ezen gyógyszerekben a szokásos klórozott, fluorozott hajtóanyagoknak az ózonrétegre nem ártalmas új hajtóanyagokkal történő helyettesítése befolyásolhatja a szuszpenziók stabilitását.

Ennek oka, hogy a hajtóanyag polaritásváltozásának hatására a hatóanyag a gázban részben oldhatóvá válhat. A részleges oldódás hatására a tárolás közben a részecskék mérete nem kívánt módon változhat, ami aggregátumok képződéséhez vezethet. Ekkor a hatóanyag beadására szolgáló eszköz szelepei láthatóan elzáródhatnak és/vagy a részecske-aggregátumok kevésbé képesek behatolni az alsó finom légutakba.

A WO 92/08446 számú nemzetközi közzétételi iratban (Glaxo Group Limited) és a 0 493 437 számú európai szabadalmi leírásban (Riker Laboratories Inc.) olyan felületaktív anyagokat tartalmazó gyógyászati aeroszol készítményeket ismertettek, amelyek laktózt vagy más cukrot nem tartalmaztak. A WO 94/03153 számú nemzetközi közzétételi iratban (Glaxo Group Limited) olyan, beklometazon-dipropionátot tartalmazó szuszpenziós készítményt ismertettek, amely nem tartalmazott felületaktív anyagot. A WO 93/11743, WO 93/11744 és WO/93/11745 számú nemzetközi közzétételi iratban (Glaxo Group Limited) szintén felületaktív anyagot nem tartalmazó szuszpenziós készítményeket ismertettek. A WO 97/35562 számú nemzetközi közzétételi iratban (Danbiosyst) olyan eljárásról számoltak be, amelynek során a hatóanyagot porlasztásos szárítással keverték poliszacharid mikrogömböcskébe, azonban diszacharidok, például laktóz alkalmazhatóságát kifejezetten kizárták. Továbbá ezek cseppfolyósított hajtógázokat tartalmazó készítményekben történő alkalmazását nem írták le. A WO 91/16882 számú nemzetközi közzétételi iratban (Liposome Technology) hatóanyagot és lipidet tar-



talmazó etanolos oldat porlasztásos szárítására vonatkozó eljárást ismertettek, azonban ebben az eljárásban felületaktív anyag alkalmazását nem is említették. A 0 550 031 számú európai szabadalmi leírásban (Hoechst) porlasztva szárított terméket tartalmazó nyomás alá helyezett aeroszol készítményeket írtak le, amelyben a porlasztva szárított terméket a hatóanyagot, felületaktív anyagot és (adott esetben alkalmazott) adalékanyagot tartalmazó oldat porlasztással történő szárításával állították elő, így finoman diszpergált mátrixot kaptak.

Munkánk során felismertük, hogy a hatóanyagot és hajtóanyagot tartalmazó szuszpenziók stabilitása növelhető azáltal, ha a hatóanyagrészecskéket bevonattal látjuk el, és ezáltal megvédjük a hajtógáztól. Ez a védőréteg megakadályozza a hatóanyagok a hajtóanyagban történő részleges oldódását és aggregátumok képződését. A felületaktív anyag és a bevonó kötőanyag kombinációja olyan, tüdőbe beadható aeroszol készítmények előállítását teszi lehetővé, amely a légköri nedvességtől védve hónapokig stabil marad, és a légutakba történő behatoláshoz elegendően kis méretű hatóanyag-részecskéket tartalmaz.

Találmányunk elsődleges célja olyan aeroszol formájú gyógyszerkészítmény biztosítása, amely a terápiás szert bevonattal ellátott részecskék formájában tartalmazza egy hajtóanyag szuszpenzióban.

Találmányunk további célját képezik az ezen részecskék és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozó eljárások.

Találmányunk további célját képezik a bevonattal ellátott hatóanyag-részecskék.



Találmányunk további célja a szakterületen járatos személy számára nyilvánvalóvá válik az alábbi leírásból és példákból.

Találmányunk az alábbiakat tartalmazó aeroszol formájú gyógyszerkészítményre vonatkozik:

A) legalább egy bevonó kötőanyaggal és legalább egy felületaktív anyaggal bevont részecske formájú terápiás szer,

B) cseppfolyósított hajtógáz.

Az ilyen aeroszol készítményekben alkalmazható terápiás szerek olyan, a tüdőbe beadható szilárd hatóanyagok, amelyek a hatóanyagrészecskék bevonására használt közegben oldhatatlanok vagy csak nagyon kis mértékben oldhatók.

Egy hatóanyagot oldhatatlannak vagy nagyon kis mértékben oldhatónak tekintünk, ha a bevonására használt szuszpendáló közegben 0,1 vegyes%-nál kisebb mértékben oldódik.

Ezek a terápiás szerek különösen asztma kezelésére szokásosan alkalmazott hörgőtágítók és szteroid típusú gyulladásgátlószerrek lehetnek, mint a beklometazon-dipropionát, szalbutamol (például szulfát vagy szabad bázis formában), szalmeterol (például 1-hidroxi-2-naftoát-só formában), flutikaszon-propionát vagy ennek szolvátja. További alkalmas vegyületek például a (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol (például maleátsó formában) és a $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androszta-1,4-dién- 17β -tiokarbonsav-S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-észter és $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -izopropilidéndioxi-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -tiokarbonsav-S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-észter.



A fentiek közül előnyösen beklometazon-dipropionátot használunk elsősorban monohidrát formában. Szalmeterol-xinafoát alkalmazása is előnyös.

A gyógyszerkészítmények természetesen kettő vagy több, tüdőbe beadható terápiás szer kombinációját is tartalmazhatják. Ez lehet például a flutikazon-propionát és a szalmeterol-xinafoát kombinációja.

A találmányunk szerinti részecskék legalább bevonó kötőanyagot tartalmazó védőréteggel vannak bevonva. Ezen bevonó kötőanyagnak légúti beadás esetén fiziológiásan elfogadhatónak kell lennie. A hatóanyagrészecskék hatásos védelme céljából azokat a hajtóanyagban lényegében oldhatatlannak kell lenniük. Ezenkívül a bevonási eljárás szempontjából szükséges, hogy a bevonó kötőanyag a készítmény előállításánál használt szuszpendáló közegben - amely előnyösen vizes közeg - oldódjon.

Előnyös bevonóhatás érhető el olyan bevonóréteggel, amely a részecskék felületének nagyrészt borítja. A hatóanyagrészecskék optimális védelmének megvalósításához felületük legalább körülbelül 80 %-át, előnyösebben legalább körülbelül 90 %-át be kell borítani a borító réteggel.

Az ezen követelményeknek eleget tevő bevonó kötőanyagok lehetnek mono-, di- vagy poliszacharidok, mint a mannit, laktóz, trehalóz, dextróz, mikrokristályos cellulóz, nátrium-karboximetilcellulóz, metilhidroxipropilcellulóz vagy szorbit.

Előnyösen két diglükózid, a laktóz és a trehalóz közül az egyiket használjuk.

A hatóanyagrészecskéket előnyösen nem csak a fent ismertetett bevonó kötőanyaggal, hanem legalább egy felületaktív anyaggal is



bevonjuk. Inhalálás esetén ezen felületaktív anyagnak fiziológiásan elfogadhatónak kell lennie. Ezenkívül a cseppfolyósított hajtógázban oldhatatlannak (vagy lényegében oldhatatlannak) kell lennie és nem szabad affinitást mutatnia iránta. A felületaktív anyag lényegében stabilizátorként hat a vizes bevonó közegben lévő hatóanyag-részecske szuszpenzióban.

A találmányunk szerinti megoldásban alkalmazott felületaktív anyagok például anionos felületaktív anyagok, mint az olajsav, nem-ionos felületaktív anyagok, mint a szorbitán-trioleát, szorbitán-monooleát, szorbitán-monolaurát, polioxietilén(20)szorbitán-monolaurát, polioxietilén(20)szorbitán-monoleát, természetes lecitin, oleil-polioxietilén(2)éter, sztearil-polioxietilén(2)éter, lauril-polioxietilén(4)éter, etilén-oxid és propilén-oxid blokk kopolimerei, szintetikus lecitin, dietilén-glikol-dioleát, tetrahydrofurfuril-oleát, etil-oleát, izopropil-mirisztát, gliceril-monooleát, gliceril-monosztearát, gliceril-monoricinoleát, cetil-alkohol, sztearil-alkohol, polietilén-glicol 400 vagy kationos felületaktív anyagok, mint a gliceril-monolaurát, cetilpiridinium-klorid vagy benzalkónium-klorid. A felületaktív anyagok lehetnek ezenkívül szintetikus foszfátidek, mint a disztearoil-foszfátidilkolin.

Előnyösen lecitint használunk.

A találmányunk szerinti hatóanyag-részecskék bevonata adott esetben a felületaktív anyag és a bevonó kötőanyag mellett egy növényi olajat, mégpedig olivaolajat, gabonaolajat, gyapotmagolajat vagy napraforgómagolajat is tartalmazhat.

A találmányunk szerinti megoldásban alkalmazott hajtóanyag bármilyen cseppfolyósítható fluorozott szénvegyület, hidrogéntartalmú fluorozott szénvegyület vagy hidrogéntartalmú klórozott, fluoro-



zott szénvegyület lehet, amelynek gőznyomása a hajtóanyagként történő alkalmazáshoz elegendően nagy. A bevont hatóanyagrészeszkéknek, azaz a terápiás szernek a bevonó kötőanyagnak és a felületaktív anyagnak lényegében oldhatatlannak kell lennie a hajtóanyagban. Megfelelő hajtóanyagok például az 1-4 szénatomos klórozott, fluorozott szénhidrogének, mint a CH_2ClF , $\text{CClF}_2\text{CHClF}$, CF_2CHClF , $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$, CHClFCHF_2 , CF_3CHCl és CClF_2CH_3 , 1-4 szénatomos fluorozott szénhidrogének, mint a CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2CH_3 és CF_3CHF_2 és perfluorozott szénvegyületek, mint a CF_3CF_3 és $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ és ezek keverékei. Különösen előnyös hajtóanyagok a $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ és a CH_3CHF_2 és ezek keverékei. Előnyösen egyetlen fluorozott szénhidrogén vagy klórozott, fluorozott szénhidrogén típusú hajtóanyagot, különösen 1,1,1,2-tetrafluoretán ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, HFA134a) használunk.

A találmányunk szerinti aeroszol készítményekben lévő bevont hatóanyagrészeszkéknek inhalálással beadható méretűnek kell lenniük. Tehát egyrészt olyan kicsiknek kell lenniük, hogy be tudjanak hatolni a légutakba azok elzárása nélkül, másrészt elegendően nagyoknak kell lenniük, hogy lerakódjanak a tüdőben és ne távozzanak a kilégzéskor.

A hörgőkbe és léghólyagokba a $10\ \mu\text{m}$ -nél kisebb, előnyösen $5\ \mu\text{m}$ -nél kisebb közepes méretű hatóanyagrészeszkék képesek behatolni.

A találmányunk szerinti bevont hatóanyagrészeszkék mérete előnyösen $0,5\ \mu\text{m}$ és $10\ \mu\text{m}$ közötti, előnyösen $1\ \mu\text{m}$ és $5\ \mu\text{m}$ közötti.

A találmányunk szerinti gyógyszerkészítmények egyéb gyógyászatilag elfogadható komponenseket, például oldószereket és felületaktív anyagokat is tartalmazhatnak. Találmányunk egy előnyös



megvalósítási módja szerint a készítmények a hatóanyagrészecskék bevonására használaton kívül nem tartalmaznak felületaktív anyagot, továbbá nem tartalmaznak társoldószereket.

Találmányunk kiterjed az aeroszol formájú gyógyszerkészítmények előállítására is, amelynek során a hatóanyagrészecskéket legalább egy bevonó kötőanyaggal és legalább egy felületaktív anyaggal bevonjuk, és egy hajtóanyaggal együtt nyomás alá helyezhető patronba töltjük.

A találmányunk szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítása előnyösen az alábbi lépéseket foglalja magában:

a) az alábbiakat tartalmazó szuszpenziót állítjuk elő:

- terápiás szer részecskék formájában,
- szuszpendáló közeg, amelyben a terápiás szer oldhatatlan,
- a szuszpendáló közegben oldott bevonó kötőanyag és
- felületaktív anyag;

b) az a) lépésben előállított hatóanyagszuszpenziót porlasztással szárítjuk, így kötőanyaggal és felületaktív anyaggal bevont hatóanyagrészecskéket állítunk elő;

c) a b) lépésben előállított bevont hatóanyagrészecskéket cseppfolyósított hajtógázban szuszpendáljuk.

Az a) lépésben használt terápiás szer részecskéinek szintén inhalálásra alkalmas méretűnek kell lenniük, például közepes méretük $10\ \mu\text{m}$ -nél kisebb (például $0,5\ \mu\text{m}$ és $10\ \mu\text{m}$ közötti), előnyösen $5\ \mu\text{m}$ -nél kisebb (például $1\ \mu\text{m}$ és $5\ \mu\text{m}$ közötti).

A találmányunk szerinti eljárás egyik megvalósítási módja szerint az a) lépésben a szuszpenziót úgy állítjuk elő, hogy a kötőanyagot oldjuk és a felületaktív anyagot ebben a szuszpendáló közegben



diszpergáljuk, majd a hatóanyagrészeket az így előállított kolloid oldatban diszpergáljuk.

A találmányunk szerinti eljárás egy másik megvalósítási módja szerint az 1. lépésben a bevonat nélküli hatóanyagrészeket a felületaktív anyagon adszorbeáljuk, ezután a részecske/felületaktív anyag kombinációt diszpergáljuk a szuszpendáló közegben, amely oldott formában tartalmazza a bevonó kötőanyagot.

A hatóanyagrészek bevonására használt szuszpendáló közegben a terápiás szer lényegében nem oldódik és a bevonó kötőanyag jól oldódik. A szuszpendáló közeg előnyösen víz. Az a) lépésben előállított szuszpenziók terápiásszer-tartalma széles határok között változhat. Általában 1 vegyes% és 40 vegyes% közötti, előnyösen 5 vegyes% és 20 vegyes% közötti koncentrációban van jelen.

A bevonó kötőanyag és a terápiás szer aránya a szuszpenzióban a porlasztásos szárítás előtt 1 tömeg% és 20 tömeg% közötti, előnyösen 5 tömeg% és 10 tömeg% közötti.

A felületaktív anyag és a terápiás szer aránya az a) lépésben előállított szuszpenzióban általában 1 tömeg% és 20 tömeg% közötti, előnyösen 5 tömeg% és 10 tömeg% közötti.

A fent ismertetett szuszpenziót ezután egy megfelelő berendezésben porlasztva szárítjuk. A szárítandó szuszpenziót finom cseppecskék formájában diszpergáljuk forró levegőáramban, amely ezeket folyamatosan átalakítja finom porörleménnyé. A műveleti paraméterek beállítása a szakterületen járatos személy számára ismert, ilyenek a szárítókamrába érkező szuszpenzió áramlási sebessége, a fuvóka mérete, a bemenő és kimenő hőmérséklet, a porlasztási nyomás és a porlasztó levegő áramlási sebessége, amelyet a gyártó



ajánlata szerint az előállítani kívánt termék tulajdonságainak függvényében határozunk meg.

A találmányunk szerinti hatóanyagrészecskék szárításához használható megfelelő porlasztásos szárító például a Büchi 191 mini porlasztó szárítóberendezés (Büchi Company, Svájc). Ezen berendezésben a porlasztás fizikai paraméterei, amelyek között a bevont hatóanyagrészecskék előállíthatók az a) lépés szerinti szuszpenzióból, a következők:

bemenő levegő hőmérséklete: 110 °C és 170 °C közötti,

kimenő levegő hőmérséklete: 70 °C és 120 °C közötti,

porlasztó levegő áramlási sebessége: 400 l/óra és 1000 l/óra közötti,

előnyösen 400 l/óra és 800 l/óra közötti,

szivattyúzás sebessége: 10 fordulat/perc és 45 fordulat/perc közötti,

előnyösen 10 fordulat/perc és 15 fordulat/perc közötti. Ez

jellemezően 2 l/perc és 10 l/perc közötti, előnyösen körülbelül

3 ml/perc körüli értéknek felel meg.

A kapott porlasztva szárított anyag 1 mm és 10 μm közötti közepek méretű részecskékből áll és víztartalma 0,1 tömeg% és 5 tömeg% közötti.

A találmányunk szerinti hatóanyagrészecskék szárítására alkalmas másik porlasztó szárítóberendezés a NIRO kis méretű mobil porlasztó szárító. Az a) lépés szerinti szuszpenzióból a bevont hatóanyagrészecskék előállítására vonatkozóan a porlasztás fizikai paraméterei ebben a berendezésben, a következők:

bemenő levegő hőmérséklete: 100 °C és 220 °C közötti,

kimenő levegő hőmérséklete: 60 °C és 120 °C közötti,

porlasztó levegő áramlási sebessége: 50 m³/óra és 130 m³/óra

közötti,



szuszpenzió áramlási sebessége: 300 ml/óra és 5000 ml/óra közötti.

Az így előállított porlasztva szárított anyag 0,1 μm és 10 μm közötti közepes méretű részecskékből áll és víztartalma 0,1 tömeg% és 5 tömeg% közötti.

Kívánt esetben a porlasztásos szárítással előállított részecskék mikronizálási vagy bármilyen más eljárásnak is alávetethetők, amellyel közepes méretük 10 μm -nél, előnyösen 5 μm -nél kisebbre csökkenthető. Porlasztásos szárítással valójában olyan, részben aggregált részecskéket állíthatunk elő, amelyek bevonatrétegükkel egymáshoz tapadnak. Ez az aggregálódás jelentősen növeli a részecskék látványos közepes méretét.

Ezen lépés fő célja az aggregálódás megszüntetése. Ezt kívánt esetben végezzük és hasznossága természetesen függ az aggregátumok jelenlététől, más szóval a porlasztásos szárítás utáni részecskemérettől.

A mikronizálást egy sűrített levegővel működő mikronizáló berendezésben vagy folyadékfúvókás malomként ("fluid jet mill") ismert berendezésben végezzük. Ezekben a berendezésekben a részecskéket erős levegőáramban szállítjuk egy kamrába, ahol a részecskéket számos ütés éri. Találmányunk egyik megvalósítási módja szerint a megfelelő méretű bevont hatóanyagrészecskék előállítása céljából ezeket a berendezéseket 8×10^{-5} Pa és $1,4 \times 10^{-4}$ Pa közötti, előnyösen 9×10^{-5} Pa és $1,2 \times 10^{-4}$ Pa közötti nyomáson működtetjük.

A patronokat bármilyen eszközzel megtölthetjük, amellyel a bevont hatóanyag részecskék és a hatóanyag homogén szuszpenziója állítható elő. A patronokat például először a porral, majd a hajtó-



anyaggal (két lépés) vagy egyik változat szerint, a pornak a hajtóanyaggal előállított szuszpenziójával (egyetlen lépés) töltjük meg.

A töltést előnyösen szabályzott nyomáson és alacsony relatív nedvességtartalomnál végezzük a részecskék töltés közbeni hidratációjának korlátozására.

A patronokat általában mérőszeleppel látjuk el. A dózismérő inhalátor (MDI) egy ilyen tartályt és szelepet, valamint egy, a készítménynek a tüdőbe juttatására alkalmas bevezető eszközt tartalmaz.

A patronokat előnyösen, de nem szükségképpen olyan filmből álló csomagolásban tároljuk, amely nem ereszti át a légköri nedvességet. Az ilyen beborított patronokban tárolt szuszpenziók szobahőmérsékleten (25 °C) néhány hónapig stabilak. Egyéb, a nedvességnek a dobozba történő behatolását megakadályozó eszközök is alkalmazhatók.

Példák

Találmányunkat az alábbi példákban kívánjuk bemutatni anélkül, hogy az ezekben foglaltakra korlátoznánk.

1. Példa

0,5 g laktózt és 0,5 g lecitint oldunk szobahőmérsékleten 100 ml sómentes vízben. Kolloid oldatot kapunk, amelyhez 5 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot (BDP) adunk mikronizált részecskék formájában, és a vizes oldatban keveréssel diszpergáljuk. Az így kapott szuszpenzió 5 % BDP-t, 0,5 % lecitint és 0,5 % laktózt tartalmaz.

Ezután a szuszpenziót egy Büchi 191 mini porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek között:

bemenő levegő hőmérséklete: 160 °C,

kimenő levegő hőmérséklete: 105 °C,



sűrített levegő nyomása: $9,5 \times 10^{-5}$ Pa,
porlasztó levegő áramlási sebessége: 1000 l/óra,
szivattyúzás sebessége: 15 fordulat/perc (ez jellemzően
3 ml/perc értéknek felel meg).

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 60 % és 70 % közötti.

Az előállított porlasztva szárított anyagot egy folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk (MCC 50, JET Pharma S.A.) 9×10^{-5} Pa nyomáson.

A mikronizált részecskék ESCA (elektronspektrometriás kémiai analízis) eredménye azt mutatja, hogy a mikronizálás után a részecskefelület legalább 90 %-a bevonatréteggel borított.

A patronba töltés előtt a részecskék jellemzői az alábbiak:
közepes átmérő: $1,5 \mu\text{m}$ (a részecskék 100 %-ának mérete kisebb mint $5 \mu\text{m}$),
víztartalom: 0,6 %.

A patronokat manuálisan töltjük meg szabályzott légterű szobában ($20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kevesebb) oly módon, hogy először töltjük be a mikronizált anyagot, majd a gázt. Sűrített HFA 134a gázt használunk.

A patronokat egy olyan filmmel takarjuk be, amely légköri nedvesség számára áthatolhatatlan.

Az így előállított végtermék szobahőmérsékleten ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) tárolva néhány hónapig stabil.

2. Példa

0,5 g trehalózt és 0,5 g lecitint oldunk 100 ml sómentes vízben szobahőmérsékleten. Kolloid oldatot kapunk, amelyhez 5 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot (BDP) adunk mikronizált részecskék



formájában, és a vizes oldatban keveréssel diszpergáljuk. Az így kapott szuszpenzió 5 % BDP-t, 0,5 % lecitint és 0,5 % laktózt tartalmaz.

Ezután a szuszpenziót egy Büchi 191 mini porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek között:

bemenő levegő hőmérséklete: 160 °C,
kimenő levegő hőmérséklete: 105 °C,
sűrített levegő nyomása: $9,5 \times 10^{-5}$ Pa,
porlasztó levegő áramlási sebessége: 1000 l/óra,
szivattyúzás sebessége: 15 fordulat/perc (ez jellemzően
3 ml/perc értéknek felel meg).

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 60 % és 70 % közötti.

Az előállított porlasztva szárított anyagot egy folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk (MCC 50, JET Pharma S.A.) 9×10^{-5} Pa nyomáson.

A patronokba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője 1,5 μm (a részecskék 100 %-ának mérete kisebb mint 5 μm).

A patronokat manuálisan töltjük meg szabályzott légterű szobában ($20 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kevesebb) oly módon, hogy először töltjük be a mikronizált anyagot, majd a gázt. Sűrített HFA 134a gázt használunk.

A patronokat egy olyan filmmel takarjuk be, amely légköri légnedvesség számára áthatolhatatlan.

3. Példa

Egy mozsárban 20 g mikronizált beklometazon-dipropionát-monohidrát részecskét eldörgölünk 1 g lecitinnel homogén fizikai keverék képződéséig. 2 g laktózt oldunk szobahőmérsékleten 100 ml



sómentes vízben. A BDP/lecitin fizikai keveréket ezután a vizes laktózoldatban keveréssel diszpergáljuk. Az így kapott szuszpenzió 20 % DBP-t, 1 % lecitint és 2 % laktózt tartalmaz.

Ezután a szuszpenziót egy Büchi 191 mini porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek között:

bemenő levegő hőmérséklete: 145 °C,
kimenő levegő hőmérséklete: 110 °C,
sűrített levegő nyomása: 6×10^{-5} Pa,
porlasztó levegő áramlási sebessége: 400 l/óra,
szivattyúzás sebessége: 15 fordulat/perc (ez jellemzően
3 ml/perc értéknek felel meg).

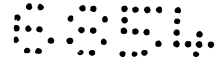
A porlasztással végzett szárítás kitermelése körülbelül 10 % közötti.

Az előállított porlasztva szárított anyagot egy folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk (MCC 50, JET Pharma S.A.) 9×10^{-5} Pa nyomáson.

A patronba helyezés előtt a részecskék jellemzői az alábbiak:
közepes átmérő: 1,5 μm (a részecskék 100 %-ának mérete kisebb mint 5 μm),
víztartalom: 0,9 %.

A patronokat manuálisan töltjük meg szabályzott légterű szobában ($20 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kevesebb) oly módon, hogy először töltjük be a mikronizált anyagot, majd a gázt. Sűrített HFA 134a gázt használunk.

A patronokat egy olyan filmmel takarjuk be, amely légköri nedvesség számára áthatolhatatlan.



4. Példa

2 g laktózt és 2 g lecitint oldunk szobahőmérsékleten 100 ml sómentes vízben. Kolloid oldatot kapunk, amelyhez 20 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot (BDP) adunk mikronizált részecskék formájában, és a vizes oldatban keveréssel diszpergáljuk. Az így kapott szuszpenzió 20 % BDP-t, 2 % lecitint és 2 % laktózt tartalmaz.

Ezután a szuszpenziót egy Büchi 191 mini porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek között:

bemenő levegő hőmérséklete: 150 °C,

kimenő levegő hőmérséklete: 100 °C,

sűrített levegő nyomása: 6×10^{-5} Pa,

porlasztó levegő áramlási sebessége: 400 l/óra,

szivattyúzás sebessége: 15 fordulat/perc (ez jellemzően 3 ml/perc értéknek felel meg).

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 50 % és 60 % közötti.

Az előállított porlasztva szárított anyagot egy folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk (MCC 50, JET Pharma S.A.) 9×10^{-5} Pa nyomáson.

A mikronizált részecskék ESCA eredménye azt mutatja, hogy mikronizálás után a részecskefelület legalább 90 %-a a bevonatréteggel borított.

A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője 1,5 μm (a részecskék 100 %-ának mérete kisebb mint 5 μm).

A patronokat manuálisan töltjük meg szabályzott légterű szobában ($20 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kevesebb) oly módon, hogy először töltjük be a mikronizált anyagot, majd a gázt. Sűrített HFA 134a gázt használunk.



A patronokat egy olyan filmmel takarjuk be, amely légköri nedvesség számára áthatolhatatlan.

5. Példa

2 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten 100 ml sómentes vízben. 20 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 2 g laktózzal, és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót Büchi 191 miniporlasztó szárítóban szárítjuk a 4. példában megadott körülmények között.

A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője 1,5 μm (a részecskék 100 %-ának mérete kisebb mint 5 μm).

A patronokat manuálisan töltjük meg szabályzott légterű szobában ($20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kevesebb) oly módon, hogy először töltjük be a mikronizált anyagot, majd a gázt. Sűrített HFA 134a gázt használunk.

A patronokat egy olyan filmmel takarjuk be, amely légköri légnedvesség számára áthatolhatatlan.

A patronokat a következő összetételű készítménnyel állítjuk elő:

Egy 250 μg /dózis tartalmú termék esetében (63 μl mérőszelep):

BDP:	40 mg
Lecitin:	4 mg
Laktóz:	4 mg
HFA 134a:	11,952 g

Egy 100 μg /dózis tartalmú termék esetében (63 μl mérőszelep):

BDP:	16 mg
Lecitin:	1,6 mg
Laktóz:	1,6 mg



HFA 134a: 11,981 g

Egy 50 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőszelep):

BDP: 8 mg

Lecitin: 0,8 mg

Laktóz 0,8 mg

HFA 134a: 11,990 g

6. Példa

15 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) 1000 ml sómentes vízben. 150 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 15 g laktózzal és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót egy kis méretű NIRO mobil porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek alkalmazásával:

bemenő levegő hőmérséklete: 160 °C ,

kimenő levegő hőmérséklete: 93 °C ,

sűrített levegő nyomása (rotációs porlasztó): $6 \times 10^{-5}\text{ Pa}$ (32 000 fordulat/perc),

porlasztó levegő áramlási sebessége: $100\text{ m}^3/\text{óra}$,

szivattyúzás sebessége: $353\text{ ml}/\text{óra}$.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 50 % és 90 % közötti. A por viztartalma 0,5 tömeg% és 1 tömeg% közötti.

A mikronizálás előtt a részecskék közepes átmérője $23,6\text{ }\mu\text{m}$.

A porlasztva szárított anyagot folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk. (MCC 50, JET Pharma S.A.).

A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője $1,5\text{ }\mu\text{m}$ (a részecskék 100 %-ának mérete $5\text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebb).

A patronokat automatikusan töltjük szabályzott légterű szobában ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kisebb) egy töltőbe-



rendezés, például Pamasol rendszer alkalmazásával. A mikronizált anyagot ezután betöltjük és összekeverjük HFA 134a-val, a sűrített HFA 134a gázt csak a patron szelepének tisztítására használjuk.

A patronokat légköri nedvesség számára áthatolhatatlan filmmel fedjük be.

A patronokat befedjük, ezek összetétele az alábbi:

Egy 250 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőszelep):

BDP:	40 mg
Lecitin:	4 mg
Laktóz:	4 mg
HFA 134a:	11,952 g

Egy 100 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőszelep):

BDP:	16 mg
Lecitin:	1,6 mg
Laktóz:	1,6 mg
HFA 134a:	11,981 g

Egy 50 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőszelep):

BDP:	8 mg
Lecitin:	0,8 mg
Laktóz:	0,8 mg
HFA 134a:	11,990 g

7. Példa

22,5 g lecitin oldunk 1500 ml sómentes vízben szobahőmérsékleten (20 °C ± 2 °C). 225 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 22,5 g laktózzal, és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót egy kisméretű NIRO mobil porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek alkalmazásával:



bemenő levegő hőmérséklete: 160 °C,
kimenő levegő hőmérséklete: 87-93 °C,
sűrített levegő nyomása (rotációs porlasztó): $6,5 \times 10^{-5}$ Pa,
porlasztó levegő áramlási sebessége: 100 m³/óra,
szivattyúzás sebessége: 353 ml/óra.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 50 % és 90 % közötti. A por víztartalma 0,5 tömeg% és 1 tömeg% közötti.

A mikronizálás előtt a részecskék közepes átmérője 19 μm.

8. Példa

22,5 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten (20 °C ± 2 °C) 1500 ml sómentes vízben. 225 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 22,5 g laktózzal és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót egy kisméretű NIRO mobil porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek alkalmazásával:

bemenő levegő hőmérséklete: 160 °C,
kimenő levegő hőmérséklete: 91 °C és 92 °C között,
sűrített levegő nyomása (rotációs porlasztó): $6,5 \times 10^{-5}$ Pa,
porlasztó levegő áramlási sebessége: 100 m³/óra,
szivattyúzás sebessége: 353 ml/óra.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 50 % és 90 % közötti. A por víztartalma 0,5 tömeg% és 1 tömeg% közötti.

A mikronizálás előtt a részecskék közepes átmérője 25,3 μm.

A porlasztva szárított anyagot folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk. (MCC 50, JET Pharma S.A.).

A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője 1,5 μm (a részecskék 100 %-ának mérete 5 μm-nél kisebb).



9. Példa

30 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) 2000 ml sómentes vízben. 300 g beklometaszon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 30 g laktózzal és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót egy kisméretű NIRO mobil porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek alkalmazásával:

bemenő levegő hőmérséklete: 160 °C ,
kimenő levegő hőmérséklete: 93 °C és 94 °C között,
sűrített levegő nyomása (rotációs porlasztó): $6,5 \times 10^{-5}\text{ Pa}$,
porlasztó levegő áramlási sebessége: $100\text{ m}^3/\text{óra}$,
szivattyúzás sebessége: $480\text{ ml}/\text{óra}$.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 50% és 90% közötti. A por víztartalma $0,4\text{ tömeg}\%$ és $1\text{ tömeg}\%$ közötti.

A mikronizálás előtt a részecskék közepes átmérője $21,4\text{ }\mu\text{m}$.

A porlasztva szárított anyagot folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk. (MCC 50, JET Pharma S.A.).

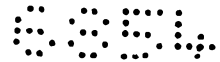
A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője $1,7\text{ }\mu\text{m}$ (a részecskék 100% -ának mérete $5\text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebb).

A patronokat automatikusan töltjük szabályzott légterű szobában ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, relatív légnedvesség 15% -nál kisebb) egy töltőberendezés, például Pamasol rendszer alkalmazásával. A mikronizált anyagot ezután betöltjük és összekeverjük HFA 134a-val, majd sűrített HFA 134a gázt csak a patron szelepeinek tisztítására használjuk.

A patronokat légköri nedvesség számára áthatolhatatlan filmmel fedjük be.

A patronokat befedjük, ezek összetétele az alábbi:

Egy $250\text{ }\mu\text{g}/\text{dózis}$ tartalmú termék esetében ($63\text{ }\mu\text{l}$ mérőszelep):



BDP:	40 mg
Lecitin:	4 mg
Laktóz:	4 mg
HFA 134a:	11,952 g

Egy 100 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőszelep):

BDP:	16 mg
Lecitin:	1,6 mg
Laktóz:	1,6 mg
HFA 134a:	11,981 g

Egy 50 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőszelep):

BDP:	8 mg
Lecitin:	0,8 mg
Laktóz:	0,8 mg
HFA 134a:	11,990 g

10. Példa

30 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) 2000 ml sómentes vízben. 300 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 30 g laktózzal, és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót egy kisméretű NIRO mobil porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek alkalmazásával:

bemenő levegő hőmérséklete: 160 °C,
kimenő levegő hőmérséklete: 88 °C és 94 °C között,
sűrített levegő nyomása (rotációs porlasztó): $6,5 \times 10^{-5}$ Pa,
porlasztó levegő áramlási sebessége: 100 m³/óra,
szivattyúzás sebessége: 480 ml/óra.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 80 % és 90 % közötti. A mikronizálás előtt a részecskék közepes átmérője 12,5 µm.



A porlasztva szárított anyagot folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk. (MCC 50, JET Pharma S.A.).

A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője $1,5 \mu\text{m}$ (a részecskék 100 %-ának mérete $5 \mu\text{m}$ -nél kisebb).

11. Példa

15 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten ($20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$) 1000 ml sómentes vízben. 150 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 15 g laktózzal, és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót egy kisméretű NIRO mobil porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek alkalmazásával:

bemenő levegő hőmérséklete: $200 \text{ }^\circ\text{C}$,

kimenő levegő hőmérséklete: $88 \text{ }^\circ\text{C}$ és $94 \text{ }^\circ\text{C}$ között,

sűrített levegő nyomása (két folyadékfúvókás porlasztó): $4 \times 10^{-5} \text{ Pa}$

porlasztó levegő áramlási sebessége: $100 \text{ m}^3/\text{óra}$,

szivattyúzás sebessége: $480 \text{ ml}/\text{óra}$.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 50 % és 90 % közötti.

A porlasztva szárított anyagot folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk. (MCC 50, JET Pharma S.A.).

A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője $1,5 \mu\text{m}$ (a részecskék 100 %-ának mérete $5 \mu\text{m}$ -nél kisebb).

A patronokat manuálisan töltjük meg szabályzott légterű szobában ($20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kevesebb) oly módon, hogy először töltjük be a mikronizált anyagot, majd a gázt. Sűrített HFA 134a gázt használunk.

A patronokat légköri nedvesség számára áthatolhatatlan filmmel fedjük be.



A patronokat befedjük, ezek összetétele az alábbi:

Egy 250 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőselepe):

BDP:	40 mg
Lecitin:	4 mg
Laktóz:	4 mg
HFA 134a:	11,952 g

12. Példa

30 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) 2000 ml sómentes vízben. 150 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 30 g laktózzal, és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót egy kisméretű NIRO mobil porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek alkalmazásával:

bemenő levegő hőmérséklete: 150 °C ,

kimenő levegő hőmérséklete: 83 °C és 90 °C között,

sűrített levegő nyomása (két folyadékfúvókás porlasztó): $6 \times 10^{-5}\text{ Pa}$,

porlasztó levegő áramlási sebessége: $100\text{ m}^3/\text{óra}$,

szivattyúzás sebessége: $1,41\text{ kg}/\text{óra}$.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 50 % és 90 % közötti.

A porlasztva szárított anyagot folyadékfúvókás malomban mikronizáljuk. (MCC 50, JET Pharma S.A.).

A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője $1,5\text{ }\mu\text{m}$ (a részecskék 100 %-ának mérete $5\text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebb).

A patronokat manuálisan töltjük meg szabályzott légterű szobában ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kevesebb) oly módon, hogy először töltjük be a mikronizált anyagot, majd a gázt. Sűrített HFA 134a gázt használunk.



A patronokat légköri nedvesség számára áthatolhatatlan filmmel fedjük be.

A patronokat befedjük, ezek összetétele az alábbi:

Egy 250 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőszelep):

BDP:	40 mg
Lecitin:	4 mg
Laktóz:	4 mg
HFA 134a:	11,952 g

13. Példa

30 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) 2000 ml sómentes vízben. 300 g beklometazon-dipropionát-monohidrátot előzőleg összekeverünk 30 g laktózzal, és a keveréket a lecitin vizes oldatában keverés közben diszpergáljuk.

A szuszpenziót egy kisméretű NIRO mobil porlasztó szárítóban porlasztva szárítjuk az alábbi paraméterek alkalmazásával:

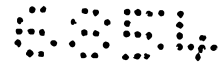
bemenő levegő hőmérséklete: 170 °C ,
kimenő levegő hőmérséklete: 83 °C és 90 °C között,
sűrített levegő nyomása (két folyadékfűvókás porlasztó): $6 \times 10^{-5}\text{ Pa}$,
porlasztó levegő áramlási sebessége: $100\text{ m}^3/\text{óra}$,
szivattyúzás sebessége: $2,33\text{ kg}/\text{óra}$.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése 50 % és 90 % közötti.

A porlasztva szárított anyagot folyadékfűvókás malomban mikronizáljuk. (MCC 50, JET Pharma S.A.).

A patronba helyezés előtt a részecskék közepes átmérője $1,5\text{ µm}$ (a részecskék 100 %-ának mérete 5 µm -nél kisebb).

A patronokat manuálisan töltjük meg szabályzott légterű szobában ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, relatív légnedvesség 15 %-nál kevesebb) oly mó-



don, hogy először töltjük be a mikronizált anyagot, majd a gázt. Sűrített HFA 134a gázt használunk.

A patronokat légköri nedvesség számára áthatolhatatlan filmmel fedjük be.

A patronokat befedjük, ezek összetétele az alábbi:

Egy 250 µg/dózis tartalmú termék esetében (63 µl mérőszelep):

BDP:	40 mg
Lecitin:	4 mg
Laktóz:	4 mg
HFA 134a:	11,952 g

14. Példa

2 g lecitin oldunk szobahőmérsékleten ($20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) 200 ml sómentes vízben. 10 g szalmeterol-xinafoátot mikronizált részecskék formájában előzőleg összekeverünk 2 g laktózzal, és a keveréket keverés közben diszpergáljuk a lecitin vizes oldatában. Az így előállított szuszpenzió 5 % szalmeterol-xinafoátot, 1 % lecitint és 1 % laktózt tartalmaz.

Ezután a szuszpenziót porlasztva szárítjuk egy Büchi 191 mini porlasztó szárítóban az alábbi paraméterek között:

bemenő levegő hőmérséklete: 105 °C,

kimenő levegő hőmérséklete: 58 °C,

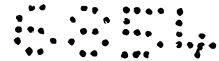
sűrített levegő nyomása: 7×10^{-5} Pa,

porlasztó levegő áramlási sebessége: 800 l/óra,

szárítólevegő áramlási sebessége: 28 m³/óra

Betáplálási sebesség: 5 ml/óra.

A porlasztással végzett szárítás kitermelése körülbelül 70 %. A por víztartalma 0,5 tömeg%-nél kisebb.



A részecskék közepes átmérője mikronizálás előtt $2\ \mu\text{m}$ és $5\ \mu\text{m}$ közötti.

Az előállított porlasztással szárított anyagot folyadékfűvókás malomban mikronizáljuk (MC 50, JET Pharma S.A.) 8×10^{-5} Pa nyomáson.

A patronokat helyezés előtt a részecskék közepes átmérője körülbelül $1,5\ \mu\text{m}$.

A patronokat manuálisan tölthetjük meg egymást követően adagolva a mikronizált anyagot, majd a sűrített HFA 134a gázt.



Szabadalmi igénypontok

1. Aerosol formájú gyógyszerkészítmény, amely

A) legalább egy bevonó kötőanyaggal, mégpedig laktózal vagy trehalózzal és legalább egy felületaktív anyaggal bevont részecske formájú terápiás szer tartalmaz

B) egy cseppfolyósított hajtógáz, mégpedig 1,1,1,2-tetrafluor-etán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán vagy ezek keverékének szuszpenziójában.

2. Az 1. igénypont szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, ahol a hatóanyag tüdőbe beadható terápiás szer, amely a készítmény előállításánál használt szuszpendáló közegben oldhatatlan.

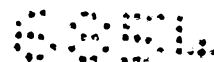
3. A 2. igénypont szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a hatóanyag beklometazon-dipropionát, szalbutamol (mégpedig szulfát vagy szabad bázis formában), szalmeterol (mégpedig 1-hidroxi-2-naftoát-só formában), flutikazon-propionát vagy ezek szolvátjai.

4. A 3. igénypont szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a terápiás szer beklometazon-dipropionát vagy ennek szolvátja, előnyösen beklometazon-dipropionát-monohidrát.

5. A 3. igénypont szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amely két vagy több terápiás szer keverékét tartalmazhatja.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a felületaktív anyag tüdőbe beadható nem-ionos, anionos vagy kationos felületaktív anyag.

7. A 6. igénypont szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a felületaktív anyag olajsav, szorbitán-trioleát, szorbitán-monoleát, szorbitán-monolaurát, polioxietilén(20)szorbitán-



monolaurát, polioxietilén(20)szorbitán-monoleát, természetes lecitin, oleil-polioxietilén(2)éter, sztearyl-polioxietilén(2)éter, lauril-polioxietilén(4)éter, etilén-oxid és propilén-oxid blokk kopolimerei, szintetikus lecitin, dietilén-glikol-dioleát, tetrahidrofurfuril-oleát, etil-oleát, izopropil-mirisztát, gliceril-monooleát, gliceril-monosztearát, gliceril-monoricinoleát, cetil-alkohol, sztearyl-alkohol, polietilén-glicol 400, gliceril-monolaurát, cetilpiridinium-klorid vagy benzalkónium-klorid.

8. A 7. igénypont szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a felületaktív anyag lecitin.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a hatóanyagrészecskék egy növényi olajjal is be vannak vonva.

10. A 9. igénypont szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a növényi olaj olívaolaj, gabonaolaj, gyapotmagolaj vagy napraforgómagolaj.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a hajtóanyag 1,1,1,2-tetrafluoretán.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a bevont hatóanyagrészecskék közepes mérete 0,5 μm és 10 μm közötti.

13. A 12. igénypont szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amelyben a bevont hatóanyagrészecskék közepes mérete 1 μm és 5 μm közötti.

14. az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amely az A) és B) komponensek mellett további adalékanyagokat, mégpedig oldószereket vagy a hatóanyagrészecskék bevonására használtaktól eltérő felületaktív anyagokat is tartalmaz.



15. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény, amely az A) hatóanyagrészecskéken és a B) hajtóanyagon kívül más komponenst nem tartalmaz.

16. Eljárás az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az alábbi lépéseket hajtjuk végre:

a) előállítjuk az alábbiakat tartalmazó szuszpenziót:

- terápiás szer részecskék formájában,
- egy szuszpendáló közeg, amelyben a terápiás szer oldhatatlan,
- a szuszpendáló közegben oldott bevonó kötőanyag és
- felületaktív anyag;

b) az a) lépésben előállított hatóanyag-suszpenziót porlasztással szárítjuk, így kötőanyaggal és felületaktív anyaggal bevont hatóanyagrészecskéket állítunk elő;

c) a b) lépésben előállított bevont hatóanyagrészecskéket cseppfolyósított hajtógázban szuszpendáljuk.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy további lépésben a porlasztással végzett szárítással előállított bevont részecskék méretét csökkentjük a hajtógázban történő szuszpendálás előtt.

18. A 16. vagy 17. igénypont szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 0,5 μm és 10 μm közötti közepes méretű bevont hatóanyagrészecskéket állítunk elő.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 1 μm és 5 μm közötti közepes méretű bevont részecskéket állítunk elő.



20. A 16-19. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy szuszpendáló közegként olyan közeget használunk, amelyben a hatóanyag nem oldódik és a bevonó kötőanyag oldódik.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy szuszpendáló közegként vizet használunk.

22. A 16-21. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a szuszpenzió előállítására vonatkozó a) lépésben a hatóanyagot közvetlenül a bevonó kötőanyagot és a felületaktív anyagot oldott állapotban tartalmazó szuszpendáló közegben szuszpendáljuk.

23. A 16-21. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a szuszpenzió előállítására vonatkozó a) lépésben a következő két egymást követő lépést hajtjuk végre:

i) a felületaktív anyagot reabszorbeáljuk a hatóanyagrészekkéken, majd

ii) a felületaktív anyagot hordozó hatóanyagrészekkéket szuszpendáljuk a bevonó kötőanyagot oldott formában tartalmazó szuszpendáló közegben.

24. A 16-23. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésben 1 vegyes% és 40 vegyes% közötti mennyiségű terápiás szert tartalmazó szuszpenziót állítunk elő.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 5 vegyes% és 20



vegyes% közötti mennyiségű terápiás szert tartalmazó szuszpenziót állítunk elő.

26. A 16-25. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésben olyan szuszpenziót állítunk elő, amelyben a felületaktív anyag/hatóanyag arány 1 tömeg% és 20 tömeg% közötti.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 5 tömeg% és 10 tömeg% közötti felületaktív anyag/hatóanyag arányú szuszpenziót állítunk elő.

28. A 16-27. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésben 1 tömeg% és 20 tömeg% közötti bevonó kötőanyag/hatóanyag arányú szuszpenziót állítunk elő.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 5 tömeg% és 10 tömeg% közötti bevonó kötőanyag/hatóanyag arányú szuszpenziót állítunk elő.

30. A 16-29. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a patronokat egymást követően megtöltjük a porlasztással végzett szárítással vagy mikronizálással előállított részecskékkel, majd a hajtóanyaggal.

31. A 16-30. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a patronokat egyetlen lépésben töltjük meg oly módon, hogy beletöltjük a porlasztással végzett szárítással vagy mikronizálással előállított bevont részecskék hajtóanyaggal készült szuszpenzióját.



32. A 16-30. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a patronokat úgy töltjük meg, hogy először beletöltjük a porlasztással történő szárítással vagy mikronizálással előállított bevont részecskéket és másodszer a hajtóanyagot.

33. A 30-32. igénypontok bármelyike szerinti eljárás aeroszol formájú gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a megtöltött patronokat légköri nedvesség számára áthatolhatatlan filmmel beborítjuk.

34. Legalább egy bevonó kötőanyaggal és legalább egy felületaktív anyaggal bevont terápiás szert tartalmazó gyógyászati hatóanyag részecskék, amelyek az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítményben egy hajtógázzal kombinálva alkalmazhatók.

35. Gyógyászati hatóanyagrészecskék, amelyek az alábbi lépéseket magában foglaló eljárással vannak előállítva:

a) az alábbiakat tartalmazó szuszpenzió előállítására:

- terápiás szer részecskék formájában,
- egy szuszpendáló közeg, amelyben a terápiás szer oldhatóan,
- a szuszpendáló közegben oldott bevonó kötőanyag és
- felületaktív anyagot;

b) az a) lépésben előállított hatóanyag szuszpenziójának porlasztással történő szárítására a kötőanyaggal és felületaktív anyaggal bevont hatóanyagrészecskék előállítására.

36. A 35. igénypont szerinti részecskék, ahol a terápiás szer beklometazon-dipropionát vagy szolvátja, a szuszpendáló közeg víz, a bevonó kötőanyag laktóz és a felületaktív anyag lecitin.



37. Aerosol formájú gyógyszerkészítmény, amely a 16-29. igénypontok bármelyike szerinti eljárással állítható elő.

38. Töltet, amely az 1-15. vagy 37. igénypontok bármelyike szerinti aeroszol formájú gyógyszerkészítményt tartalmazza.

39. A 38. igénypontok bármelyike szerinti patron, amely légköri nedvességgel szemben áthatolhatatlan filmmel van beborítva.

rajz nélkül
2001. 11. 21
PK.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
47.

Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő