

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 116 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02870
(22) A bejelentés napja: 1992. 03. 24.
(30) Elsőbbségi adatok:
91/01090 1991. 04. 11. SE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/SE 92/00186
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/18110

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 9/72

(40) A közzététel napja: 1994. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 10. 30.

(72) Feltalálók:

Trofast, Jan William, Lund (SE)
Jakupovic, Edib, Nykvarn (SE)
Trofast, Eva, Lund (SE)
Byström, Katarina, Genarp (SE)

(73) Szabadalmas:

Aktiebolaget Astra, Södertälje (SE)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás vízzoldható anyagok kondicionálására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás, amellyel vízzoldható, mikronizált anyagok olyan formában állíthatók elő, hogy azok feldolgozás, tárolás és használat közben megtartsák az inhalációs készítményeknél megkívánt aerodinamikai tulajdonságaikat.

A találmány szerinti eljárás egy három lépésből álló műveletsort foglal magában, ami szerint

a) a mikronizált anyagban visszamaradó víz mennyiségét adott esetben magasabb hőmérsékleten és/vagy vákuumban történő szárítással csökkentik;

b) a megszártott mikronizált anyagot alkalmas oldószerrel kezelik, azaz kondicionálják; és

c) az oldószer maradványait a nedvesség kizárásával, például vákuumban vagy inert gázáramban eltávolítják az anyagból.

Az eljárás alkalmazásával a száraz termék fizikokémiai jellemzői előnyösen változnak meg, miáltal az ilyen anyagok technikailag jobban kezelhetővé válnak és terápiás értékük megnő.

A találmány tárgya eljárás, amellyel vízzoldható, mikronizált anyagok olyan formában állíthatók elő, hogy azok feldolgozás, tárolás és használat közben megtartsák az inhalációs készítményeknél megkívánt aerodinamikai tulajdonságaikat. Az eljárás alkalmazásával a száraz termék fiziko-kémiai jellemzői előnyösen változnak meg, miáltal az ilyen anyagok technikailag jobban kezelhetővé válnak, és terápiás értékük megnő.

Az utóbbi néhány évben számos alkalommal bizonyítást nyert, és ezért tényként kell elfogadnunk, hogy a legalkalmasabb kristályforma kiválasztása lényegesen befolyásolhatja a klinikai eredményeket egy adott hatóanyag alkalmazása során. Valamely speciális gyógyszerformában egy szilárd hatóanyag kémiai és fizikai stabilitását megváltoztathatjuk, ha gondoskodunk arról, hogy a szóban forgó hatóanyag megfelelő kristályformában legyen jelen a készítményben. Meglehetősen keveset tudunk még arról, hogy a polimorfia és a kristályok viselkedéséből adódó tulajdonságok milyen szerepet töltenek be a szilárd gyógyszeralakok, elsősorban a porok gyógyszer-technológiájában, az azonban teljesen nyilvánvaló, hogy a legmegfelelőbb kristálymódosulat – legyen bár a különbség polimorfizmus vagy szolvátkomplexek keletkezésének következményei – választása mind a vízzoldható, mind a kevésbé vízzoldható hatóanyagok, mint például a teofilin esetében, jelentősen megnövelheti egy speciális gyógyszerformában alkalmazva az adott hatóanyag terápiás értékét.

Alig néhány közlemény foglalkozik azzal a problémával, hogy a kristályosítás kimenetelét előre meg lehessen határozni, ha például az anyag különböző polimorf, illetve pszeudopolimorf alakban fordulhat elő. Szilárd állapotban bizonyos anyagok átalakulást szenvedhetnek mechanikai hatások, például mikronizálás vagy a tablettázás során fellépő nyomás következtében. Bár a szerkezeti változtatásoknak egy adott vegyület polimorfiaira való hajlamát vagy egyéb tulajdonságait befolyásoló hatását illetően tehetünk néhány általános megállapítást, ennek a kérdéskörnek a teljes megértése még további kutatásokat igényel. Gyakran csak a „próba és tévedés” módszerét alkalmazva, fokozatos megközelítéssel juthatunk el valamely hatóanyag esetében a megfelelő gyógyszerformához. A legfontosabb, hogy meghatározzuk azokat a körülményeket és módszereket, amelyek által egy bizonyos anyag különböző formáit egyetlen módosulattá alakíthatjuk át, ugyanis ilyen módon kiküszöbölhetjük a szilárd állapot tulajdonságainak különbözőségéből, valamint a különböző fiziko-kémiai jellemzőkből adódó nehézségeket.

E. Shefter és T. Higuchi néhány fontos gyógyszerhatóanyag szolvatált és nem szolvatált kristályformáinak relatív oldódási sebességét mérték [J. Pharm. Sci. 52, 781–91 (1963)].

L. van Campen, G. Zografi és J. T. Carstensen összefoglaló jellegű áttekintést adtak közleményükben a szilárd gyógyszeralakok higroszkóposságának megállapítására használatos módszerekről [Int. J. Pharmaceut. 5, 1–18 (1980)].

C. Ahlneck és G. Zografi a szilárd halmazállapotú gyógyszeralakok fizikai és kémiai stabilitásával kapcsola-

latban a nedvesség hatásának molekuláris alapjait vizsgálták és írták le [Int. J. Pharmaceut. 62, 87–95 (1990)].

M. Otsuka és munkatársai a vízmentes teofilinporra vonatkozóan különböző szilárdtest kinetikus modellek segítségével kiszámították a hidratálási adatokat [J. Pharm. Sci. 78, 178–80 (1989)].

Hak-Kim Chan és Igor Gonda különböző eljárásokat alkalmazva vizsgálták a kromoglicinsav belelegezhető kristályainak tulajdonságait [J. Pharm. Sci. 78, 176–180 (1989)].

J. I. Wells „Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances” című munkájában (John Wiley and Sons, New York, 1988), elsősorban a 86–91. oldalakon, a polimorfizmusról szóló fejezetben a gyógyszerhatóanyagok előkészítésével, valamint azok fizikokémiai jellemzőivel kapcsolatosan a különböző tényezők szerepének még átfogóbb tárgyalását találjuk.

A fentiek alapján tehát a találmány tárgya olyan eljárás, amellyel a vízzoldható mikronizált anyagok olyan formában állíthatók elő, hogy azok feldolgozás, tárolás és alkalmazás közben sem veszítik el az inhalációs készítményeknél megkívánt aerodinamikai tulajdonságait, és amely eljárás lényeges elemei közé tartozik, hogy a mikronizált anyagot megszártjuk, majd valamilyen oldószerrel kezeljük, végül az oldószer nyomaitól is megszabadítjuk.

A találmány célja, hogy megbízható eljárással rendelkezünk a kívánt polimorf módosulat egyszerű és reprodukálható előállítására. Ezt a célt a találmány szerint egy három lépésből álló műveletssorral érjük el, és pedig úgy, hogy

- a) a mikronizált anyagban visszamaradó víz mennyiségét amennyiben szükséges – adott esetben magasabb hőmérséklet és/vagy vákuum alkalmazásával csökkentjük;
- b) a megszártott mikronizált anyagot alkalmas oldószerrel kezeljük, azaz kondicionáljuk; és
- c) az oldószer maradványait a nedvesség kizárásával, például vákuumban vagy inert gázáramban eltávolítjuk az anyagból.

A b) lépésben előírt művelet során a mikronizált anyag kondicionálására használatos oldószerek közé tartoznak a szerves alkoholok, ketonok, észterek, valamint az acetónitril és hasonlóak. Legalkalmasabbak például a rövid szénláncú alkoholok, így a metanol, az etanol, a propanol és az izopropil-alkohol; a kis molekulájú ketonok, így az acetón és az etil-metil-ke-ton; vagy az észterek közül az etil-acetát. Az oldószereket célszerűen gőz formájában alkalmazzuk. A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kiviteli módjának megfelelően járunk el például akkor, ha a b) lépés szerinti kondicionálást valamilyen oldószer-gőzöt tartalmazó inert gázzal végezzük.

A c) lépésben – és adott esetben a b) lépésben is – alkalmazott inert gáz rendszerint nitrogén.

A találmány szerinti eljárást előnyösen alkalmazhatjuk szénhidrátok és gyógyszerhatóanyagok esetében. A szénhidrátok közül megemlíthetjük például a laktózt, a glükózt, a fruktózt, a galaktózt, a trehalózt, a szacharózt, a maltózt, a xilitet, a mannitot és az inozitot

vagy hasonlókat, amelyek gyakran fordulnak elő gyógyszerkészítményekben gyógyszerészeti segédanyagként, például inhalációs készítmények készülnek ilyen összetevőkkel.

A terbutalin-szulfát, a szalbutamol-szulfát, a fenoterol-hidrobromid és a bambuterol-hidroklorid nagyfokú szelektivitással bíró β_2 -adrenerg agonisták, amelyeknek hörgőgörcs oldó hatásuk van, ennél fogva hatékonyan alkalmazhatók a tüdő különböző eredetű, a légutak reverzibilis elzáródásával járó kóros állapotainak, elsősorban az asztma gyógyszeres kezelésére. A kromoglicinsav nátrium-sóját sok év óta allergiás tüdőasztmában szenvedő betegeknek a rohamok megelőzésére használják.

A találmány szerinti eljárás részletes ismertetéséhez a laktózt, valamint a terbutalin-szulfátot és a szalbutamol-szulfátot választottuk, ezekkel kapcsolatban adunk meg példákat.

A szolvátképződés és a polimorfia mint jelenség jól ismert, a szakirodalom is bőségesen foglalkozik vele, tudomásul veszi és elfogadja például új hatóanyagok szilárd gyógyszerformáinak, valamint új gyógyszerkészítmények kifejlesztése kapcsán; az Amerikai Egyesült Államok gyógyszerkönyve például több, mint 90 anyagot sorol fel hidrát, azaz vízzel képzett molekula-vegyület formájában.

Számos anyag esetében beszélhetünk polimorfizmusról vagy pszeudopolimorfizmusról, és sok változó összetételű, metastabil, szolvát ismeretes, amelyek fizikai tulajdonságai – ilyenek például a szórósűrűség vagy a higroszkóposság – is különbözők. Némelykor ezeknek a polimorf alakoknak az átalakulása egyikből a másikba különböző sebességgel mehet végbe. Az átalakulást elősegítő hatások léphetnek fel, ha a kristályos anyagokat különböző feldolgozási műveleteknek vetjük alá, mint például őrlés, liofilizálás, mikronizálás, vagy átkristályosítás, és részlegesen amorf régiók alakulhatnak ki. Bizonyos anyagokat gyakran amorf vagy metastabil kristályos formában kapunk meg porlasztva szárítás, liofilizálás vagy gyors oldószeres kicsapás alkalmával, illetve a kicsapást szabályozott módon végrehajtva mind amorf, mind kristályos formát előállíthatunk. Az amorf szerkezetű vagy metastabil kristályos módosulat felhasználását gyakran termodinamikai instabilitásuk korlátozza. Mindezeket figyelembe véve arra kell tehát törekednünk, hogy az amorf vagy metastabil kristályos formában kapott anyagot stabilabb kristályos formává alakítsuk át. A találmány ezekkel a fizikai és kémiai változásokkal, vagy ami még fontosabb, ezek felismerésével, valamint azokkal a módszerekkel foglalkozik, amelyek lehetővé teszik, hogy az ilyen szilárdtest-jelenségeket kezelni tudjuk.

Átkristályosítás, illetve porlasztva szárítás vagy liofilizálás után az anyagot rendszerint mikronizálni kell, hogy megkapjuk a végső, például az inhalációs készítményeknél megkívánt szemcseméretet. A részecskék átmérője általában nem haladhatja meg a 100 μm -t, előnyösen a 10 μm -t. Kristályos anyagoknál a mikronizálási művelet során – úgy tűnik – amorf réteg alakul ki a részecskék felületén, ami ezeket a részecskéket a nedvességre még érzékenyebbé teszi.

A találmány célja tehát, hogy bizonyos anyagokat olyan kristályformában lehessen megbízható módon előállítani, amellyel biztosítani tudjuk, hogy a termék a feldolgozás, tárolás és alkalmazás során is megtartsa az inhalációs készítményeknél kívánatos tulajdonságokat, vagyis a jellemző paraméterei – ilyen például a részecskék mérete, a részecskék alakja, a higroszkóposság és így tovább – nem változnak meg. A mikronizált anyag részecskéinek mérete különböző készülékek, például Malvern Master Sizer vagy mikroszkóp segítségével meghatározva azonos a kondicionálási lépés előtt és után. Az anyag kondicionálása valószínűleg kiváltja a kristályok vagy az amorf szerkezetű szemcsék külső rétegének az átrendeződését, miáltal stabilabbá és kevésbé higroszkóposná válik a termék.

Néhány esetben infravörös spektroszkópia segítségével lehetett vizsgálni az amorf vagy részlegesen kristályos formák átalakulását stabil kristályos módosulattá. Egyéb módszerek is rendelkezésünkre állnak azonban a vizsgálatokhoz, ilyen többek között a BET-féle gázadszorpciós eljárás, a röntgen-pordiffrakció, a mikroklorimetria és a differenciál „scanning” kalorimetria (DSC) néven ismert eljárás. Azt találtuk, hogy a vizsgált termék különböző formáinak a megkülönböztetésére legalkalmasabb a BET-féle gázadszorpciós mérés és a mikroklorimetria.

Vizsgálati eredmények

A felület méretének meghatározását úgy végezzük, hogy megállapítjuk annak a gáznak (nitrogén) a mennyiségét, amely egyetlen molekulányi vastagságú, úgynevezett monomolekuláris réteget képezve adszorbeálódik a minta felületén (Flowsorb II 2300, Mercuritics Co. USA). Az anyagmintát 24 óra hosszáig nagy relatív nedvességtartalmú térben hagyjuk állni, amikor is az 1. táblázatban feltüntetett eredményeket kaptuk a felület méretét illetően.

1. táblázat

Mikronizált anyag (m^2/g)	Nem kondicionált anyag (m^2/g)	Etanollal kondicionált anyag (m^2/g)
Terbutalin-szulfát 11–12,5	<3	7–9
Szalbutamol-szulfát 8,4	3	5,9

A nagy relatív nedvességtérben tárolt mikronizált anyagnál azért kaptunk alacsony értéket, mivel a termék halomba rakva, tárolás közben hajlamos összeállni, ezért a kezelése technikailag is nehézkessé válik a készítménnyé történő feldolgozás során.

Bizonyos anyagok esetében a vízgőzzel szemben megmutakozó kölcsönhatásokat mikroklorimetriával is vizsgáltuk. Ha a szóban forgó anyagot vízgőz hatásának tesszük ki, akkor több, együttesen lezajló folyamat eredményeképpen hőt ad le. Nem lehetett viszont megfigyelni ezt a nedvesség által kiváltott fázisátalakulást a kondicionált anyagoknál, következésképpen a kondi-

cionálási művelet során az anyag olyan stabil formává alakul át, amely kevésbé érzékeny a nedvességre.

Összehasonlítottuk a keletkezett hőmennyiséget a vízgőz hatásának kitett kondicionált és nem kondicionált anyagok esetében. A kísérleteket egy Thermal Activity Monitor 2277 (Thermometrics, Svédország) készülék segítségével végeztük, az eredményeket a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat

Relatív nedvességtartalom (%)	Hőmennyiség (J/g)	
	Nem kondicionált anyag	Etanollal kondicionált anyag
Terbutalin szulfát 58 75	3,6 6,2	0,1 0,1
Szalbutamol-szulfát 75	6–8	0,1

Porlasztva szárított laktózt etanol gőzeivel kondicionáltunk 100 órán át, szobahőmérsékleten, majd mértük a vízgőz hatásának kitett minta hőleadását, és azt találtuk, hogy az nem éri el a 0,1 J/g értéket, míg a nem kondicionált laktóz esetében ugyanilyen körülmények között 40–44 J/g energiavesztést mérünk.

Láthatjuk tehát, hogy a kondicionált anyag részecskéinek stabilitása valóban meglepő, azonfelül az anyag kezelhetősége a különböző készítménnyé történő feldolgozás során ugyancsak jelentősen javul.

A találmány további illusztrálására az itt következő részben példákat adunk meg, amelyek azonban semmiképpen nem lehetnek korlátozó érvényűek.

1. példa

3,6 kg mikronizált terbutalin-szulfátot egy 200 mm átmérőjű, rozsdamentes acélból készült csőben 90 °C, vákuumban szárítunk 23 órán át. A szárított anyagot lehűtjük 30 °C-ra és a nyomást etanollal telített nitrogéngázzal kiegyenlítjük. Ezt követően kondicionálás céljából a 200 mm átmérőjű oszlopon 70 ml/perc sebességgel etanollal telített nitrogéngázt áramoltatunk keresztül 60 órán át, miközben az oszlopot néhányszor megfordítjuk. Végül a visszamaradó oldószernyomokat is eltávolítjuk oly módon, hogy 2 óra hosszáig nitrogéngázt áramoltatunk át az oszlopon, majd a terméket, amelynek a tömege hozzávetőlegesen 3,5 kg, dupla falú műanyag zsákokba rakjuk és a két műanyag réteg közé valamilyen szárítószerrel helyezzük.

2. példa

Ennél a kísérletnél 1 g mikronizált szalbutamol-szulfátot helyezünk el egy lezárt edénybe, amelyben egy, már előzőleg odatett, etanollal megtöltött főzőpohár áll. A mintát 24 óra hosszáig, szobahőmérsékleten hagyjuk állni, majd kivesszük, azután egy tökéletesen száraz helyen tároljuk éjszakán át, hogy az etanol nyomai is eltávozza-

nak. Ezt követően végezzük el a minta analízisét. Az eredményeket a leírásban előzőleg már ismertettük.

Ha nagyobb anyagmennyiséget akarunk a fenti módon kondicionálni, akkor az anyagot vagy keverni kell, vagy időnként át kell forgatni.

3. példa

1 g porlasztva szárított laktózt a 2. példában leírtak szerint kezelünk, azzal az egyetlen különbséggel, hogy a mintát 100 órányi időtartamra tesszük ki etanolgőzök hatásának. A visszamaradó etanol eltávolítását követően elvégezzük a minta kalorimetriás analízisét, az eredményeket az előzők során már ismertettük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az inhalációs készítményeknél kívánatos aerodinamikai tulajdonságokat mutató, vízdoldható, mikronizált anyagok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

- a mikronizált anyag víztartalmát – ha szükséges – adott esetben magasabb hőmérsékleten és/vagy vákuumban történő szárítással csökkentjük;
- a megszáritott mikronizált anyagot alkalmas oldószerezrel kezeljük, azaz kondicionáljuk; és
- az oldószer maradványait a nedvesség kizárásával – előnyösen vákuumban tárolva az anyagot, vagy inert gázzal átáramoltatva – eltávolítjuk a termékéből.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kondicionálást az ii) lépésben etanollal vagy acetonnal, illetve hasonló illékonyaságú alkohollal vagy ketonnal, előnyösen az oldószer gőzeivel végezzük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ii) lépésben oldószerként etanolt alkalmazunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ii) lépés szerinti kondicionálást oldószergőzt tartalmazó inert gázzal végezzük.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az iii) lépésben – és adott esetben az ii) lépésben is – inert gázként nitrogént alkalmazunk.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy mikronizált anyagként a gyógyszerészetben szokásos adalékanyagokat, így szénhidrátokat alkalmazunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szénhidrátként laktózt, glükózt, fruktózt, galaktózt, trehalózt, szacharózt, maltózt, xilitet, mannitot vagy inozitot alkalmazunk.

8. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy mikronizált anyagként gyógyszerhatóanyagokat alkalmazunk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerhatóanyagként valamilyen asztmaellenes vagy allergiaellenes hatóanyagot alkalmazunk.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy asztmaellenes vagy allergiaellenes hatóanyagként terbutalin-szulfátot, szalbutamol-szulfátot, fenoterol-hidrobromidot, bambuterol-hidrokloridot, terfánidint vagy kromoglicinsav-dinátriumsót alkalmazunk.