PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.07.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01116071**
(33) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.10.2004**
(Věstník č. 10/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/006544**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/004005**

(21) Číslo dokumentu:
2003-3580
(13) Druh dokumentu: **A3**
(51) Int. Cl.[7] :
A 61 K 9/72
A 61 K 31/7036
A 61 P 11/00

(71) Přihlašovatel:
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Parma, IT

(72) Původce:
Malvolti Chiara, Parma, IT
Garzia Raffaella, Parma, IT

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Aerosolový prostředek

(57) Anotace:
Toto řešení poskytuje tobramycinový prostředek, uvolňovaný jako aerosol ve formě isotonického roztoku bez přídavných látek, jehož hodnota pH byla optimalizována k zajištění odpovídající doby skladovatelnosti při teplotě místnosti. Takový prostředek může být výhodně použit k léčbě a profylaxi akutních i chronických endobronchiálních infekcí a zvláště takových, které byly způsobeny bakterií Pseudomonas aeruginosa, spojených s plicními onemocněními jako je cystická fibróza.

CZ 2003 - 3580 A3

č.j. 9809
18.02.04
2003-1520

Aerosolový prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká prostředků s obsahem tobramycinu, určených pro uvolňování ve formě aerosolu. Poskytuje prostředek s obsahem tobramycinu uvolňovaným jako aerosol ve formě isotonického roztoku bez přídavných látek, jehož hodnota pH byla optimalizována k zajištění odpovídající doby skladovatelnosti při teplotě místnosti.

Takový prostředek může být výhodně použit k léčbě a profylaxi akutních i chronických endobronchiálních infekcí a zvláště takových, které byly způsobeny bakterií *Pseudomonas aeruginosa*, spojených s plicními onemocněními jako je cystická fibróza.

Dosavadní stav techniky

I když tlakové inhalátory uvolňující odměřenou dávku (MDI, pressurised metered dose inhalers) a inhalátory uvolňující suchý prášek (DPI, dry powder inhalers) jsou nejběžněji používanými systémy, uvolňujícími léčiva pro inhalaci, rozprašovače se staly stále oblíbenějšími pro léčbu dýchacích cest a zvláště u malých dětí s astmatem a u pacientů s těžkým astmatem nebo chronickým ucpáním (obstrukcí) dýchacích cest. Rozprašovače používají ultrazvuk nebo stlačený plyn k vytvoření aerosolových kapének kapalin, obvykle vodných roztoků nebo suspenzí léčiv, ve vdechnutelném rozmezí velikosti (1 až 5 μm). Oproti MDI nebo DPI mají tu výhodu, že léčivo může být za použití náústku nebo obličejové masky inhalováno během normálního dýchání. Mohou tedy být použity k poskytování léčiv ve formě aerosolu takovým pacientům, jako jsou děti, které mají při používání jiných zařízení potíže.

18.02.04

Z rozprašovačů mohou být uvolňovány různé typy léčebně použitelných léčiv, včetně β2-agonistů, kortikosteroidů, anticholinergních léčiv, antialergických léčiv, mukolytik a antibiotik. Hlavní klinický soubor, u něhož byla vyzkoušena léčba prostřednictvím antibiotik uvolňovaných v aerosolu, je skupina pacientů s cystickou fibrózou (CF).

Cystická fibróza (CF) je běžné genetické onemocnění, které je charakterizováno zánětem a progresivním rozkladem plicní tkáně. Oslabení plic u pacientů s CF je spojeno s hromaděním hnisavého sputa, vytvářeného v důsledku endobronchiálních infekcí, vyvolaných zvláště bakterií *Pseudomonas aeruginosa*. Posledně uvedené infekce jsou hlavní příčinou nemocnosti a úmrnosti (morbidity a mortality) u pacientů s cystickou fibrózou.

Tobramycin je aminoglykosidovým antibiotikem, které je zvláště účinné vůči bakterii *Pseudomonas aeruginosa*. Endobronchiální sekrety (sputum) prostupuje jen špatně, což vyžaduje k dosažení účinných koncentrací v místě infekce podání velkých intravenózních dávek. Tyto vysoké dávky vystavují pacienta riziku nefrotoxických a ototoxických účinků. Přímé podávání tobramycinu do dolních cest dýchacích prostřednictvím aerosolu je velmi lákavé, neboť vytváří vysoké koncentrace antibiotika v místě infekce. Vzhledem k omezené absorpci do oběhu by aerosolové podávání tobramycinu mělo být spojeno s minimální systémovou toxicitou. To umožňuje vývoj bezpečnější a dlouhotrvající léčby.

V tomto ohledu se rozprašování jeví, vzhledem ke své dosti větší léčebné dávce, jako extrémně výhodné, zvláště při nemožnosti formulování tobramycinu pro použití v MDI nebo DPI.

18.02.04

Klinické studie uváděné v literatuře udávají rozporné výsledky, týkající se přínosu v aerosolu podávaného tobramycinu pro pacienty s cystickou fibrózou. Rozdílnosti mezi těmito studiemi mohou částečně vyplývat z rozdílů v populaci pacientů, léčebných postupů, rozprašovačů, prostředků a způsobu jejich podávání. Nadto byla většina studií prováděna za improvizovaného použití komerčně dostupných injekčních roztoků. Tyto přípravky normálně obsahují antioxidační činidlo a konzervační látky, o nichž je známo, že vyvolávají paradoxní reakce jako bronchospasmy a kašel (Nikolaizik se spoluautory, Eur. J. Pediatr. 155, 608-611, 1996; The Lancet 202, 23. 7. 1988).

Ze všech těchto důvodů existuje potřeba standardizovaných postupů i zlepšeného aerosolového podávání antibiotik jako je tobramycin pacientům s cystickou fibrózou.

Při uvážení všech výše uvedených obtíží by tedy bylo velmi výhodné poskytnout tobramycinový prostředek v léčebně využitelné koncentraci, uvolňovatelný v aerosolu do endobronchiálního prostoru, který:

(i) by mohl být účinně rozprašován v poměrně krátkém časovém období za použití jak tryskových, tak ultrazvukových rozprašovačů;

(ii) by umožnil vytvoření aerosolu dobře přijímaného pacienty;

(iii) by byl schopný vytvářet aerosolové částice, které mohou účinně dosáhnout cílové oblasti léčby;

(iv) by byl zbaven látek (konzervačních a jiných), které mohou vyvolávat nežádoucí vedlejší účinky;

(v) by mohl zaručovat co nejdelší dobu skladovatelnosti, zejména při teplotě místnosti.

V souladu s tím, je třeba pečlivě upravit následující parametry k získání optimalizovaného prostředku k podávání tobramycinu v aerosolu:

18.02.04

- Poměr dávka/objem. Prostředek pro aerosolové uvolňování by měl obsahovat co nejmenší, ale ještě účinné množství tobramycinu, formulované v co nejmenším objemu roztoku. Ve skutečnosti platí, že čím menší je objem, tím kratší je doba rozprašování. Kratší doba rozprašování je naopak důležitým prvkem pro ochotu pacienta a v nemocnicích souvisí i s úsporou času personálu (McCallion se spoluautory, Int. J. Phar. 130, 1-11, 1996).

- Osmolarita. Je dobře známo, že nežádoucí reakce při inhalační léčbě mohou být způsobeny hypoosmolaritou nebo hyperosmolaritou roztoků léčiv. Naopak izotonické roztoky odstraňují riziko paradoxní bronchokonstrikce (zúžení průdušek) a kašle (The Lancet, 1988, viz výše; Mann se spoluautory, Br. Med. J. 289, 469, 1984). Osmolarita rovněž ovlivňuje účinnost rozprašovačů, pokud se týká rychlosti rozprašování a rozdělení velikosti částic (viz výše).

- Rozdělení velikosti částic během rozprašování. Účinnost klinického aerosolu je závislá na jeho schopnosti proniknout do dýchacího traktu. K proniknutí do periferních oblastí potřebují aerosoly velikost částice od 0,8 do 5 μm, přičemž pro ukládání do sklípků je upřednostňována velikost přibližně 3 μm. Částice menší než 0,5 μm jsou většinou vydýchnuty. Kromě léčebných důvodů je velikost aerosolových částic důležitá také s ohledem na vedlejší účinky léčiv. Větší kapénky uložené v horním traktu dýchacím jsou ve skutečnosti z plic rychleji odstraněny (vyčištěny) mukociliárním procesem čištění, čímž se tato léčiva stanou dostupná pro systémovou absorpci a případné nežádoucí účinky. Stejné obtíže mohou nastat, pokud jsou aerosolové částice příliš malé a vzhledem k hlubokému proniknutí do plic mohou způsobit vyšší systémové vystavení, které zvyšuje nežádoucí systémové účinky

18.02.04

těchto léčiv. Několik autorů (Newman se spoluautory, Thorax 43, 318-322, 1988; Smaldone se spoluautory, J. Aerosol med. 1, 113-126, 1988; Thomas se spoluautory, Eur. Respir. J. 4, 616-622, 1991) již uvedlo, že velikosti kapénky léčiva ve formě aerosolu pro antibiotickou léčbu cystické fibrózy musí být věnována velká pozornost, neboť proniknutí do periferních (okrajových) cest dýchacích je zvláště žádoucí.

- Hodnota pH prostředku. Důležitým požadavkem kladeným na přijatelný prostředek je jeho odpovídající doba skladovatelnosti, hodící se pro obchodní využití, distribuci, skladování a použití. Tobramycinové intravenózní roztoky k udržení účinnosti a k minimalizaci vytváření rozpadových produktů, které mohou barvit roztok, obecně obsahují fenol nebo jiné konzervační látky a antioxidanty. Ovšem, jak již bylo uvedeno, uvedené látky mohou u pacientů s plicními chorobami, jako je cystická fibróza, indukovat nežádoucí reakce. Stálost tobramycinu silně závisí na hodnotě pH. Proto musí být hodnota pH tobramycinových prostředků ke zpomalení nebo prevenci tvorby rozpadových produktů bez pomoci konzervačních látek a/nebo antioxidantů pečlivě upravena. Rovněž je výhodné upravit pH takovým způsobem, aby se co nejvíce předešlo možnému odbarvení, i když sytost barvy není hodnověrným indikátorem rozsahu oxidace. Zvláště budou upřednostňovány prostředky, poskytující odpovídající dobu skladovatelnosti za podmínek běžného skladování (při teplotě místnosti a případně chráněné před světlem), neboť stálost při teplotě místnosti je u přípravků podle dosavadního stavu techniky spíše nevyhovující. Během použití je možné prostředek připravený podle EP 734249, prodávaný pod výrobním názvem Tobi®, uchovávat při teplotě místnosti pouze 28 dní.

19.02.04

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je poskytnutí prostředku pro podávání rozprašováním, vhodného pro dobře přijímané a účinné podání tobramycinu do endobronchiálního prostoru k léčbě bakteriálních infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa*, a/nebo jiných vnímavých bakteriálních infekcí, spojovaných s plicními chorobami jako je cystická fibróza.

Konkrétně je předmětem tohoto vynálezu poskytnutí prostředku ve formě vodného roztoku pro podávání rozprašováním, v němž byly koncentrace tobramycinu, izotoničnost a hodnota pH optimalizovány k zaručení lepší přijatelnosti pro pacienty, maximální tolerance a účinnosti, i co nejdelší doby skladovatelnosti při teplotě místnosti.

Podle předkládaného vynálezu je zde poskytnut prostředek, tvořený 7,5 % hmotnost/objem tobramycinu ve vodném roztoku, mající pH v hodnotě od 4,0 do 5,5 a osmolaritu v rozmezí od 250 do 450 mOsm/l (přibližně odpovídající mOsm/kg).

V upřednostňovaném provedení tohoto vynálezu prostředek obsahuje 300 mg sulfátu tobramycinu ve 4 ml solného vodného roztoku o poloviční koncentraci (0,45 % chloridu sodného) k dosažení osmolarity v rozmezí do 280 do 350 mOsm/l a pH 5,2.

V dosavadním stavu techniky byly k léčbě pacientů s CF a infekcemi vyvolanými *Pseudomonas aeruginosa* navrženy různé tobramycinové prostředky pro inhalaci.

Většina obchodně dostupných tobramycinových roztoků pro injekční použití může při improvizovaném použití k inhalaci vyvolat významné bronchiální ucpání (obstrukci), neboť nejsou bez obsahu

18.02.04

konzervačních látek a obsahují antioxidanty, jako sodnou sůl EDTA a/nebo meta-hydrogensiřičitan sodný, a konzervační látky jako fenol.

Wall se spoluautory (The Lancet 1325, 11. 6. 1983) uvedl výsledek klinické studie, při níž byl za použití ručního rozprašovače dvakrát denně inhalován tobramycin v množství 80 mg a ticarcillin v množství 1 g. Podle jeho vlastního vyjádření je jednou z nevýhod použitého přístupu doba, vyžadovaná pro inhalaci (přibližně 30 minut).

Ramsey se spoluautory (New Eng. J. Med. 328, 1740-1746, 1993) provedl rozsáhlou studii ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti tobramycinu v aerosolu. Pro dosažení cílové koncentrace (≥ 400 μg/g sputa) použili 600 mg sulfátu tobramycinu bez přítomnosti konzervační látky, rozpuštěného v 30 ml fyziologického roztoku o poloviční koncentraci, upraveného na hodnotu pH mezi 6,85 a 7,05. Větší objem byl vyžadován pro použitý ultrazvukový rozprašovač (DeVilbiss). Kromě dlouhé doby, potřebné pro inhalaci, nebyla optimální ani hodnota pH. Pokud se týká stálosti, je známo, že při hodnotě pH blízké neutrálnímu pH se tobramycin rychle oxiduje, i když je velmi stálý vzhledem k hydrolýze (Brandl se spoluautory, Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1423-1436, 1992). Běžné příručky (Martindale, Physician Desk Reference) ovšem udávají, že roztok tobramycinu je třeba udržovat při hodnotě pH mezi 3,0 až 6,5.

EP 73 4249 nárokuje prostředek obsahující od 200 mg do 400 mg aminoglykosidu rozpuštěného přibližně v 5 ml roztoku, obsahujícího 0,225 % chloridu sodného (fyziologický roztok o čtvrtinové koncentraci) a majícího hodnotu pH mezi 5,5 až 6,5. Podle původců vynálezu tento prostředek obsahuje minimální, ale ještě stále účinné množství aminoglykosidu, formované v co nejmenším objemu fyziologicky přijatelného roztoku, majícího obsah solí upravený tak, aby umožňoval

vytváření aminoglykosidového aerosolu dobře přijímaného pacienty, ale předcházejícího vývoji druhotných nežádoucích účinků, jako je bronchospasmus a kašel (strana 4, řádky 51-55). Upřednostňovaný tobramycinový prostředek obsahující fyziologický roztok o čtvrtinové koncentraci s 60 mg tobramycinu na ml tohoto čtvrtinového roztoku (což odpovídá 6 % hmotnost/objem) má hodnotu pH přibližně 6,0 a osmolaritu v rozmezí od 165 do 190 mOsm/l. Podle původců vynálezu je toto rozmezí osmolarity v bezpečném rozmezí pro aerosoly podávané pacientům s cystickou fibrózou a další výhodou čtvrtinové koncentrace normálního fyziologického roztoku, tj. fyziologického roztoku obsahujícího 0,225 % chloridu sodného s 60 mg/ml tobramycinu, je skutečnost, že tento prostředek je ve srovnání s tobramycinem formulovaným v normálním fyziologickém roztoku (0,9%) (strána 5, řádky 50-54) účiněji rozprašován ultrazvukovým rozprašovačem. Původci vynálezu uvedli, že koncentovanější roztok (ve srovnání s 60 mg/ml) zvýší osmolaritu roztoku, čímž sníží výstup prostředku jak z tryskového, tak z ultrazvukového rozprašovače. Alternativně je koncentovanější roztok v malém objemu rovněž nevýhodný vzhledem k typickému objemu mrtvého prostoru rozprašovačů (1 ml): znamená to, že poslední 1 ml roztoku je vyplýtván, neboť rozprašovač není plně funkční (strana 6, řádky 35-38). Nárokované rozmezí hodnot pH bylo shledáno jako optimální pro skladování a delší dobu skladovatelnosti (strana 7, řádky 2-3), ovšem ve skutečnosti umožňuje dosáhnout zcela stálých roztoků při 5 °C a účinně stálých roztoků při teplotě místnosti po dobu 6 měsíců. Nadto nárokovaný prostředek zůstává v přijatelném rozmezí barvy získané během skladování v obalu (čímž je chráněn před světlem, ale nejsou uvedeny žádné údaje týkající se jeho chování vně obalu.

Hodnota pH mezi 5,5 a 6,5 byla nárokována proto, že podle názoru původců vynálezu bude jakýkoliv aerosol o pH nižším než 4,5 u vnímavého jedince obvykle indukovat bronchospasmus a aerosoly o pH mezi 4,5 a 5,5 budou tuto obtíž vyvolávat příležitostně (strana 5, řádek

18.02.04

58, strana 6, řádek 1). LeBrun se spoluautory (Int. J. Pharm. 189, 205-214, 1999) předložil 10% hmotnost/objem roztok tobramycinu pro inhalaci, mající pH 7,5. Stejní autoři (Int. J. Pharm. 189, 215-225, 1999) v další studii zacílené na vývoj vysoce koncentrovaných roztoků studovali aerosolizační vlastnosti různých tobramycinových roztoků v rozmezí od 5 do 30 % hmotnost/objem. Všechny roztoky, uváděné v této práci, mají hodnotu pH okolo neutrální hodnoty a vykazují osmolaritu vzdálenou od izotonické hodnoty (282 mOsm/l).

V žádném z výše zmíněných dokumentů nejsou uvedeny rysy prostředku podle nyní předkládaného vynálezu a žádný z údajů v nich uvedených plně nepřispívá k řešení problému, který je základem tohoto vynálezu, tedy poskytnutí koncentovaného roztoku pro uvolňování jako aerosol v malém objemu, s tonicitou blízkou fyziologické hodnotě.

Použití koncentovanějšího roztoku než jaký byl popsán jako optimální v předchozím stavu techniky (7,5% oproti 6,0% hmotnost/objem) umožňuje použití nádobek o menším objemu, což naopak umožňuje zkrátit dobu rozprašování. Ačkoliv je pravda, že některé rozprašovače mají objem mrtvého prostoru 1 ml, jiné mají tento objem menší (0,5 ml nebo menší), což při vyčerpání použitých nádobek o objemu 4 ml bude představovat přibližně 10 % nebo méně.

Podle předkládaného vynálezu je osmolarita prostředku v rozmezí roztoků považovaných za izotonické, zatímco jak prostředky podle EP 734249, tak podle Ramseye a spoluautorů mají osmolaritu, například v hodnotě od 165 do 190 mOsm/l, typickou pro roztoky, považované za hypotonické (Derbracher se spoluautory, Atemwegs und Lung 20, 381-382, 1994).

I když se prostředky podle dosavadního stavu techniky osvědčily jako bezpečné, riziku paradoxní bronchokonstrikce mohou zcela

18.02.04

předcházet pouze izotonické roztoky. Nadto výsledky uvedené v Příkladu 2 ukazují, že prostředky, mající osmolaritu v nárokovaném rozmezí, jsou v rozporu s tím, co bylo uvedeno v EP 73 4249, navzdory své vyšší koncentraci účinně rozprašovány.

Hodnota pH mezi 4,0 a 5,5 a s výhodou 5,2 byla zjištěna jako optimální s ohledem na skladování a době skladovatelnosti při teplotě místnosti. Studie dlouhodobé stability ukázaly, že tobramycin je v prostředku podle předkládaného vynálezu stálý déle než 9 měsíců. Nadto se po celé toto období jeho barva významně nemění a zůstává v přijatelném rozmezí i tehdy, pokud není skladován ve foliovém obalu.

Podle dalšího provedení tohoto vynálezu je zde rovněž poskytnut způsob výroby takového prostředku, přičemž uvedený způsob zahrnuje kroky, v nichž:

(i) se připraví vodný roztok obsahují 0,45% hmotnost/objem chlorid sodný;
(ii) hodnota pH se upraví koncentrovanou silnou kyselinou;
(iii) přidá se aktivní přísada a míchá se k úplnému rozpuštění;
(iv) hodnota pH se znovu upraví na požadovanou hodnotu;
(v) roztok se plní do vhodných zásobníků, s výhodou předem sterilizován filtrací.

Aerosolové prostředky podle tohoto vynálezu odpovídají 7,5% vodnému roztoku (hmotnost/objem) antibiotika ze skupiny aminoglykosidů, s výhodou tobramycinu a jeho solí, pro léčbu plicních infekcí vyvolaných Gram-pozitivními a Gram-negativními bakteriemi, u plicních onemocnění jako jsou cystická fibróza, bronchiektázie (rozšíření průdušek) infikované *Pseudomonas aeruginosa* odlišující se od CF a jiné chronické pneumopatie, zvláště ve fázi exacerbace (zjitření), jako jsou bronchiektázie, COPD a bronchiální astma.

18.02.04

Osmolarita prostředku by měla být v rozmezí od 250 do 450 mOsm/l, lépe od 260 do 400 mOsm/l a ještě lépe od 280 do 350 mOsm/l. Může být upravena za použití fyziologicky přijatelné sole nebo netěkavých sloučenin; tobramycin je pak s výhodou rozpuštěn ve vodném roztoku 0,45% chloridu sodného.

Hodnota pH může být upravena za použití koncentrované silné kyseliny, s výhodou kyseliny sírové a měla by být v rozmezí od 4,0 do 5,5 a lépe od 5,0 do 5,4.

Prostředky podle tohoto vynálezu mohou být distribuovány ve vhodných zásobnících, jako jsou vícedávkové lahvičky nebo předem sterilizované jednodávkové lahvičky o objemu 2 či 4 ml v závislosti na léčebné indikaci; jinak mohou být tyto lahvičky asepticky plněny za použití postupu "profouknout, naplnit, utěsnit". Prostředky ve formě roztoku mohou být výhodně sterilizovány filtrací.

Tento vynález je ozřejmen následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 7,5% (hmotnost/objem) tobramycinového roztoku při pH 5,2 a studie stálosti

Složení se týká jednodávkové lahvičky (2 ml)

přísada	**množství**
tobramycin	150 mg
chlorid sodný	9 mg

18.02.04

kyselina sírová, 1 mol.l^{-1}	dle potřeby do pH 5,2 ± 0,2
hydroxid sodný, 1 mol.l^{-1} *	dle potřeby do pH 5,2 ± 0,2
přečištěná voda	dle potřeby do 2 ml

* přidáván pouze v případě potřeby

Chlorid sodný se rozpustí ve 40 l přečištěné vody (míchá se 15 minut k zajištění úplného rozpuštění NaCl). Poté se k solnému roztoku přidá 30 l kyseliny sírové (1 mol.l^{-1} H_2SO_4); během této operace se sleduje teplota roztoku. Pokud je teplota roztoku přibližně 25 až 30 °C, zavádí se N_2 k získání hodnoty rozpuštěného kyslíku (O_2) menší než 1 mg/l. Poté se přidá tobramycin a míchá se až do úplného rozpuštění (ne méně než 15 minut), zatímco teplota je udržována pod hodnotou 25 až 30 °C. Hodnota pH se sleduje a pokud je to nezbytné, přidá se kyselina sírová nebo roztok hydroxidu sodného (1 mol.l^{-1}) k získání pH o hodnotě 5,2 ± 0,2. Roztok se zfiltruje přes nylonový filtr o velikosti 0,45 μm a přes dva nylonové filtry o velikosti 0,2 μm.

Roztok je převeden do polyethylenových bezbarvých jednodávkových lahviček o objemu 2 ml za profukování plynným dusíkem.

Stálost lahviček byla hodnocena za dlouhodobých podmínek (25 °C, 60% relativní vlhkost) a za urychlených podmínek (40 °C, 75% relativní vlhkost). Výsledky jsou uvedeny v Tabulkách 1 a 2. Stanovení tobramycinu a jeho hlavních odpovídajících látek (rozpadových produktů) byla provedena za použití vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC). Stanoveny byly také zbytkový kyslík, hodnota pH a osmolarita. Osmolarita byla měřena za použití osmometru, pracujícího na principu snížení bodu tuhnutí.

18.02.04

Prostředek podle tohoto vynálezu se po dobu alespoň 9 měsíců při teplotě místnosti a po dobu 6 měsíců za urychlených podmínek osvědčil jako stálý. Hodnota pH i osmolarita zůstaly za obojích sledovaných podmínek v podstatě nezměněné. Při teplotě místnosti se barva prostředku podle tohoto vynálezu významně nezměnila a zůstala v přijatelném rozmezí dokonce i při skladování mimo foliový obal.

Tabulka 1: Stálost při dlouhodobých podmínkách (25 °C, 60% relativní vlhkost)

analýza	technologické kontroly			chemické kontroly		
	vzhled roztoku	kyslík, mg/l	osmolarita, mOsm/l	tobramycin, mg/ml (%)	pH	odpovíd. látky, %
rozsah stanovení	čirý, tmavě žlutý roztok	(a)	260 - 350	67,5 - 82,5	4,5 -5,5	(a)
t = 0	čirý, tmavě žlutý roztok	2,8	321	75,8 (100)	5,2	6,39
t = 3 měsíce	čirý, tmavě žlutý roztok	2,9	314	76,6 (101,1)	5,2	6,35
t = 6 měsíců	čirý, tmavě žlutý roztok	3,0	304	75,4 (99,5)	5,0	5,84
t = 9 měsíců	čirý, tmavě žlutý roztok	2,8	293	76,5 (100,9)	5,1	6,27

(a) nezjištěno

Tabulka 2: Stálost při urychlených podmínkách (40 °C, 75% relativní vlhkost)

analýza	technologické kontroly			chemické kontroly		
	vzhled roztoku	kyslík, mg/l	osmolarita, mOsm/l	tobramycin, mg/ml (%)	pH	odpovíd. látky, %
rozsah stanovení	čirý, tmavě žlutý roztok	(a)	260 - 350	67,5 - 82,5	4,5 -5,5	(a)
t = 0	čirý, tmavě žlutý roztok	2,8	321	75,8 (100)	5,2	6,39
t = 1 měsíc	čirý, tmavě žlutý roztok	2,7	ns	78,3 (103,3)	5,1	6,42
t = 3 měsíce	čirý žlutý roztok	2,8	311	75,3 (99,3)	5,1	5,48
t = 6 měsíců	čirý žlutý roztok	3,2	292	77,1 (101,7)	4,7	6,17

(a) = nezjištěno

nd = nestanoveno

18.02.04

Příklad 2

Účinnost rozprašování roztoku pro inhalaci z Příkladu 1, vyjádřená jako procentní množství rozprášené aktivní přísady, byla hodnocena za použití komerčního tryskového rozprašovače (PARI-BOY) pro dobu rozprašování 5 minut. Profil velikosti kapének vytvořených rozprašováním roztoku, vyjádřený jako průměr (μm), pod nějž je zahrnuto 10 %, 50 % a 90 % kapének, byl rovněž charakterizován Malvernovou analýzou.

Pro srovnání byl rozprašován prostředek připravený podle údajů, týkajících se upřednostňovaného provedení podle EP 73 4249, tj. obsahující 60 mg aktivní přísady na 1 ml vodného roztoku 0,225% chloridu sodného a mající pH přibližně 6. Oba prostředky byly naplněny do jednodávkových lahviček o objemu 2 ml. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 3 jako průměr dvou stanovení.

Tabulka 3

	osmolarita (mOsm/l)	Malvernova analýza (μm) 10 %	50 %	90 %	účinnost (%)
prostředek dle Příkladu 1	295	1,61	6,26	13,46	47,4
prostředek dle EP 734249	222	1,78	6,24	13,46	42,2

Tyto výsledky ukazují, že prostředek podle Příkladu 1, mající osmolaritu blízkou izotoničnosti, je účinně rozprašován.

Profil velikosti kapének, vytvořených rozprašováním, je prakticky stejný.

Zastupuje:

18.02.04
2001-1580

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Aerosolový prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává z 75 mg/ml tobramycinu rozpuštěného v 0,45% chloridu sodném, přičemž hodnota pH je v rozsahu od 4 do 5,5 a osmolarita v rozsahu 250 až 450 mOsm/l.

2. Aerosolový prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hodnota pH je 5,2 a osmolarita je v rozmezí od 280 do 350 mOsm/l.

3. Způsob přípravy aerosolového prostředku podle nároku 1, v y - z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kroky, v nichž:

(i) se připraví vodný roztok, obsahují 0,45% hmotnost/objem chlorid sodný;

(ii) hodnota pH se upraví koncentrovanou silnou kyselinou;

(iii) přidá se aktivní přísada a míchá se k úplnému rozpuštění;

(iv) hodnota pH se znovu upraví na požadovanou hodnotu;

(v) roztok se plní do vhodných zásobníků, s výhodou předem sterilizován filtrací.