



HU000228682B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **228 682**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 00843**(51) Int. Cl.: **A61K 9/72** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **1998. 01. 13.****A61K 311/65** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2000. 09. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 05. 28.****PCT/SE 98/00039**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

**WO 9831351**

(30) Elsőbbségi adatok:

**9700134-1****1997. 01. 20.****SE**

(73) Jogosult(ak):

**AstraZeneca AB, Södertälje, Södertälje (SE)**

(72) Feltaláló(k):

**Trofast, Jan, Lund (SE)**

(74) Képviselő:

**Ráthonyi Zoltán, S.B.G. & K. Budapesti  
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**(54) **Formoterolt tartalmazó, 0,28-0,38 g/ml szórósűrűségű, új inhalációs gyógyszerforma, eljárás előállítására és alkalmazása**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát új inhalációs gyógyszerforma, amely formoterolt vagy sóját, előnyösen fomoterol-fumarát-dihidrátot és egy hordozó anyagot tartalmaz mikronizált, 0,28-0,38 g/ml szórósűrűségű porkészítményként, az előállítására szolgáló eljárás és a porkészítmény alkalmazása képezi.



**Formoterolt tartalmazó, 0,28-0,38 g/ml szórósűrűségű, új inhalációs  
gyógyszerforma, eljárás előállítására és alkalmazása**

A találmány tárgyát új gyógyszerforma, előállítása és alkalmazása képezi.

Inhalációs alkalmazás esetén a gyógyszerek pontos adagolása problémát jelent, ezért ilyen célra a gyógyszerhatóanyagokat általában valamilyen hordozóval, például laktózzal kombinálják. Ha ugyanis a hatóanyagot meghígítjuk, akkor az adagolás során a készítmény tömegének eltérései a tényleges hatóanyag dózist illetően a hígítatlanul adagolthoz viszonyítva kisebb arányú ingadozást okoznak. Ezek a gyógyszerkészítmények rendszerint nagyobb részecskeméretű, úgynevezett durva szemcsés hordozóból és finomra örölt hatóanyagból állnak, az ilyen kombinációk általában úgy ismertek, mint rendezett keverékek.

Az US 4 590 206 számú szabadalmi irat egy olyan finom eloszlású inhalációs gyógyszert, amely a tüdőbe mélyen való behatolásra képes egyedi részecskék gyógyászatiilag hatásos adagját tartalmazza, amelyre az jellemző, hogy az agglomerátatlan és durva hordozóval össze nem kevert részecskék tömege eléggé szabadon folyó ahhoz, hogy egy automatikus töltőkészüléken kapszulákba tölthető, és egy kinyitott kapszulából egy inhalációs készülékbe üríthető legyen. Előnyös, hogy a részecskéknek  $0,3 \text{ g/cm}^3$ -nél nagyobb a szórósűrűsége, és csak gyógyszerhatóanyagot és vizet tartalmaznak.

Az US 5 551 489 számú szabadalmi irat közli egy finom eloszlású gyógyszer feldolgozási eljárását, ahol a gyógyszerhatóanyag terbutalin, budesonid és laktóz közül kiválasztható. A por agglomerátumainak a szórósűrűsége tipikusan  $0,2 - 0,4 \text{ g/ml}$ .

A találmány olyan javított tulajdonságú gyógyszerformát bocsát rendelkezésre, amely az inhalációs adagoláshoz tervezett rendszerekben a hatóanyag jobb eloszlását biztosítja.

Közelebbről meghatározva, a találmány formoterolt, egy gyógy-

szerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját vagy egy ilyen só szolvátját és egy hordozó anyagot — amelyek mindegyikének tömeg szerinti átlagos átmérője 10  $\mu\text{m}$ -nél kisebb, és lényegében egyenletes eloszlású — tartalmazó, 0,28 - 0,38 g/ml, előnyösen 0,30 - 0,36 g/ml tartományba eső szórósűrűségű, száraz porkészítményt bocsát rendelkezésre.

A találmányunk tárgyát képező porkészítmény jellemzésére használt szórósűrűséget ismert, például már korábban a szakirodalomban leírt [lásd "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of bulk powders", L. Svarovsky, Elsevier Applied Science, 1987, pp. 84-86] módszerekkel mérjük.

A formoterol fiziológiásan elfogadható sói között szerves vagy szervetlen savakkal képzett savaddíciós sók egyaránt lehetnek, így megfelelő sók például a klorid, bromid, szulfát, foszfát, maleát, fumarát, tartarát, citrát, benzoát, 4-metoxi-benzoát, 2- vagy 4-hidroxi-benzoát, 4-klór-benzoát, p-toluolszulfonát, metánszulfonát, aszkorbát, acetát, szukcinát, laktát, glutarát, glükonát, trikarballilát, hidroxí-naftoát és oleát, vagy ezek szolvátjai. Hatóanyagként a formoterol-fumarátot tartjuk előnyösnek, különösen 2 mól vízzel képzett addíciós vegyület, azaz dihidrát formájában.

A hordozó előnyösen valamilyen mono-, di- vagy poliszacharid, cukoralkohol vagy más poliol. Megfelelő hordozók például a következők: laktóz, glükóz, raffinóz, melezitóz, laktit, maltit, trehalóz, szacharóz, mannit és keményítő. Hordozóként különösen előnyösnek bizonyult a laktóz, kiváltképpen 1 mól vízzel képzett addíciós vegyület, azaz monohidrát formájában.

A találmány szerinti porkészítmény mindkét összetevőjének nagyon finom eloszlású alakban kell jelen lennie, a szemcsék tömegközépvonalában az átmérő lézerdiffrakciós készülékkel vagy Coulter-számlálóval mérve általában kisebb, mint 10  $\mu\text{m}$ , de előnyösen 1 és 7  $\mu\text{m}$  között van. Az összetevőknek a kívánt szemcse-

méretben történő előállítás a szakemberek előtt jól ismert eljárásokkal, például őrléssel, mikronizálással vagy közvetlen kicsapással történhet.

A találmány szerinti porkészítményt előnyösen olyan kiszereelési formában állítjuk elő, hogy napi dózisként 5 és 250 nmol, előnyösen 15 és 120 nmol közötti mennyiségben tartalmazza a hatóanyagot. Olyan esetben, amikor a hatóanyag formoterol-fumarát-dihidrát, a porkészítmény ennek a hatóanyagnak előnyösen 3 és 96 µg, még előnyösebben 3 és 48 µg, és különösen előnyösen 3 és 24 µg közötti napi dózisainak a beadására alkalmas. Még előnyösebben a készítmény kiszereelési formája lehetővé teszi egységnyi dózisként a formoterol-fumarát-dihidrát 3, 4, 5, 6, 9 vagy 12 µg mennyiségben való adagolását. A porkeveréket előnyösen úgy formuláljuk, hogy az egységnyi dózishoz megfelelő adag 50 µg és 25 mg, előnyösen 50 µg és 10 mg, még előnyösebben 100 és 4000 µg közötti mennyiségben tartalmaz hordozót.

A találmány tárgya továbbá eljárás a találmány szerinti porkészítmény előállítására, ami abból áll, hogy

- a) a hatóanyagot és a hordozót mikronizáljuk;
- b) adott esetben a terméket kondicionáljuk; és
- c) a porkeveréket szferonizáljuk, amíg a kívánt térfogatsűrűséget elérjük.

Az eljárás előnyösen még egy további lépést is magában foglal, és a b) lépést követően a porkeveréket alacsony energiával ismét mikronizáljuk.

A találmány szerinti porkészítmény előállítás a gyógyszer-gyártásban hagyományosnak számító, önmagukban ismert eljárásokkal történik. Általában a formulálás során az összetevőket először mikronizáljuk, hogy azok a kívánt finomságúak legyenek, a kapott részecskéket ezután, például a WO 92/18110 vagy WO 95/05805 számú szabadalmi iratokban közölt eljárásokat követve megszaba-



dítjuk az esetleges amorf területektől, majd a port tömörítjük, szferonizáljuk és szitáljuk. A kapott agglomerátumok mérete előnyösen a 100 és 2000  $\mu\text{m}$ , még előnyösebben a 100 és 800  $\mu\text{m}$  közötti tartományba esik. A porkeverék térfogatsűrűségét úgy állíthatjuk be a kívánt értékre, hogy empirikusan változtatjuk a komponensek arányát és az eljárás paramétereit, például a térfogatsűrűséget növelhetjük, ha meghosszabbítjuk a részecskék tartózkodási idejét a szferonizáló berendezésben.

A szilárd-szilárd keverékek előállításánál egyik legfontosabb szempont, a homogenitás biztosítása. Finomra őrölt porok összekeverése során mindenekelőtt azzal a problémával kell szembenéznünk, hogy a keverőkészülékek nem képesek a poragglomerátumokat részecskékre bontani. Azt találtuk, hogy a kondicionálási lépést követően a finom eloszlású porkeverék ismételt, alacsony energiájú mikronizálása előnyös. Ezt az ismételt mikronizálást általában elég nagy energiával kell végeznünk ahhoz, hogy az agglomerátumok szétesése megtörténjen, de nem olyan nagy energiával, hogy az a részecskeméretet magát is befolyásolja. Egy ilyen lépés beiktatásával elérhetjük, hogy a porkeverékben a hatóanyag és a vivőanyag eloszlása alapvetően egyenletes lesz, például a relatív szórás nem éri el a 3 %-ot, előnyösen kisebb, mint 1 %, és a finom eloszlású részecskék megtartják kristályosságukat.

A találmány szerinti gyógyszerforma alkalmazásához bármely ismert, száraz por belélegeztetésére szolgáló inhalátor megfelelő lehet, például ismerünk egyetlen dózis beadására és több dózis beadására használható készülékeket, azonfelül vannak olyan

porinhalátorok, amelyek működtetése a belégzett levegővel történik, ilyen például a Turbuhaler márkanévű berendezés.

A találmány további tárgyát képezi a találmány szerinti porkészítmény alkalmazása a gyógyászatban hasznosítható gyógyszerkészítmény előállítására. A találmány szerinti porkészítményt légúti betegségek, különösen az asztma kezelésére alkalmazhatjuk. A találmány még további tárgya tehát eljárás légúti betegségben szenvedő páciens kezelésére, ami abból áll, hogy az illető páciensnek a találmány szerinti porkészítmény hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány szemléltetésére az itt következő részben példákat adunk meg, amelyek azonban semmilyen tekintetben nem lehet korlátozó érvényűek.

### 1. példa:

0,0315 rész formoterol-fumarát-dihidrátot és 2,969 rész laktóz-monhidrátot egy buktató-keverőberendezésben (Turbula) összekeverünk, hogy egyenletes oszlású, homogén porkeverék keletkezzék, majd ezt egy spirális sugármalomban, olyan betáplálási nyomással, hogy a szemcsék tömegközépvonalában Coulter-számlálóval mérve 3  $\mu\text{m}$ -nél kisebb átmérőjű részecskéket kapjunk, mikronizáljuk. A mikronizált részecskékből álló keveréket ezután a WO 95/05805 számú szabadalmi iratban közölt eljárást követve kezeljük, miáltal eltüntetjük a kristályszerkezet amorf régióit. Ezt követően a port betápláljuk egy ikercsigás adagolóba (K-Tron), így tömörítjük, utána 0,5 mm lyukméretű rezgőszitán megszítáljuk, majd egy forgótányéroszferonizáló berendezésben 0,5 m/s

kerületi sebességgel 4 percig szferonizáljuk. Ekkor a keveréket újból átengedjük a már említett szitán, ismét szferonizálás következik, ezúttal 6 percig, azután elvégezzük a végső szitálást, ehhez 1,0 mm lyukméretű szitát használunk. Az így kapott por térfogatsűrűsége 0,32 g/ml.

## 2. példa:

Az 1. példában megadott eljárást megismételjük, azonban itt a porkeveréket az első mikronizálást és kondicionálást követően alacsonyabb, hozzávetőleg 1 bar nyomással egy spirális sugárlomban ismét mikronizáljuk, így nincs szükség arra, hogy a részecskéket a WO 95/05805 számú szabadalmi iratban közölteknek megfelelően kezeljük. A por térfogatsűrűsége 0,32 g/ml.

### Szabadalmi igénypontok

1. Száraz porkészítmény, amely tartalmaz egy hatóanyagot, amely formoterol, egy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja vagy egy ilyen só szolvátja és egy hordozó anyagot, amelyek mindkettőjének tömeg szerinti átlagos átmérője  $10\ \mu\text{m}$ -nél kisebb és lényegében egyenletesen megoszló, ahol a készítmény szórósűrűsége  $0,28 - 0,38\ \text{g/ml}$ .

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag formoterol-fumarát-dihidrát.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti porkészítmény, amelynek szórósűrűsége  $0,30 - 0,36\ \text{g/ml}$ .

4. Az 1 - 3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol hordozó anyag laktóz, glükóz, raffinóz, melezitóz, laktit, maltit, trehalóz, szacharóz, mannit és keményítő közül kiválasztott.

5. A 4. igénypont szerinti készítmény, ahol hordozó anyag laktóz-monohidrát.

6. Az 1 - 5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény légúti betegség kezelésében való alkalmazására.

7. Eljárás egy 1. igénypont szerinti készítmény előállítására, amely magában foglalja

- (a) a hatóanyag és a hordozó anyag mikronizálását;
- (b) adott esetben a termék kondicionálását; és
- (c) a kívánt szórósűrűség eléréséig való szferonizálást.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, amely egy alacsony energiájú remikronizálási lépést a (b) lépés után.



