



HU000229064B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **229 064**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 04734**(22) A bejelentés napja: **1999. 06. 08.**(40) A közzététel napja: **2002. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 07. 29.**(51) Int. Cl.: **A61K 9/12** (2006.01)**A61K 311/35** (2006.01)**A61K 31/46** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 99/12785

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9965464

(30) Elsőbbségi adatok:

198 27 178.6 **1998. 06. 18.** **DE****198 42 963.0** **1998. 09. 19.** **DE**

(72) Feltaláló(k):

McNamara, Daniel P., Waterbury, Connecticut (US)**DeStefano, George A., Brookfield, Connecticut (US)**

(73) Jogosult(ak):

**Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.,
Ridgefield, Connecticut (US)**

(74) Képvisező:

**Ráthonyi Zoltán, SBGK Szabadalmi Ügyvivői
Iroda, Budapest**(54) **Két vagy több hatóanyagot tartalmazó gyógyszerformák aeroszolokhoz**

(57) Kivonat

A találmány tárgya gyógyszerkészítmény hajtóanyaggal működtetett, hajtóanyagként fluorozott szénhidrogént (HFC-t) tartalmazó, mért adagolású inhalátorokhoz, amely készítmény két vagy több hatóanyag kombinációját tartalmazza, legalább az egyik, ipratopium-bromid, fenoterol és sóik közül kiválasztott hatóanyag társoldószer alkalmazásával oldott formában van jelen, legalább egy másik, szalbutamol (albuterol), kromoglicinsav és sóik közül kiválasztott, szuszpendált részecskék alakjában lévő hatóanyaggal együtt.

A társoldószer egy vagy több, gyógyszerészetiileg elfogadható alkoholból, észterből, vízből vagy ezek elegeiből áll, és 25 tömeg %-ig terjedő koncentrációban van jelen.

A készítmény tartalmaz még 100 ppm-ig terjedő mennyiségben egy vagy több savból és/vagy sóból álló stabilizátort, valamint felületaktív anyagot vagy szuszpenziót stabilizáló szert.

Két vagy több hatóanyagot tartalmazó gyógyszerformák aeroszolokhoz

A találmány tárgyát legalább két vagy több hatóanyagot tartalmazó, inhalációs vagy orron át történő alkalmazásra szolgáló aeroszolokat tartalmazó új gyógyszerformák képezik.

A hajtóanyaggal működtetett mért adagolású inhalátorokban (metered dose inhalers = MDI) a hatóanyagokat oldatokként vagy szuszpenziókként formázhatjuk. Az MDI-k céljára szolgáló aeroszol formulációk döntő többségét, különösen, ha a készítmény egynél több hatóanyagot tartalmaz, szuszpenziókként készítik. Az oldat formájú készítményeket csupán korlátozott mértékben alkalmazzák. Ezekben az esetekben a formulációk általában csak egy hatóanyagot tartalmaznak.

Szuszpenzióban a hatóanyagok kémiai stabilitása általában jelentősen nagyobb, mint oldatban. Ezen túlmenően, szuszpenzióban a hatóanyag sokkal nagyobb koncentrációját tudjuk elérni, mint oldatban, ami azt eredményezi, hogy a szuszpenzió-típusú készítmények nagyobb adagok alkalmazását teszik lehetővé.

A szuszpenzió-formulációknak egy nagy hátránya az a tény, hogy idővel, (így a tárolás során) a szuszpendált részecskék összetapadnak, így nagyobb, többé-kevésbé stabilis agglomerátumokat vagy laza pelyheket, üledékeket vagy lebegő rétegeket alkotnak, vagy a legrosszabb esetben olyan mérvű részecskenyövekedést okoznak, ami lényegesen csökkenti a termék gyógyszerészeti minőségét. A képződött részecskék méretét, vagy a részecskenyövekedés sebességét a folyékony fázis oldó tulajdonságai befolyásolják. Így a tárolás közben nedvesség bejutása, vagy a polaritás kívánt növekedése, például társoldószerek hozzáadásával megvalósítva, a gyógyszer végtermék minőségére rendkívül nagy hatással lehet, különösen, ha a szuszpendált részecskék poláros szerkezeti elemekkel rendelkeznek. A szuszpenziót felületaktív anyagok adagolásával, a nedvesség és/vagy a részecskenyövekedés káros hatásainak csökkentésével fizikailag stabilizálhatjuk, és így a szuszpendált részecskéket hosszabb ideig tudjuk

szuszpenzióban tartani.

A természetes eredetű oldat-típusú készítményeket nem befolyásolják a részecskenövekedési vagy szétválási folyamatok problémái, így az ülepedés vagy a pelyhes csapadékképződés. Ebben az esetben azonban fennáll a kémiai bomlás komoly veszélye. Egy további hátrányt az a tény jelenti, hogy az alkotórészek korlátozott oldékonysága megakadályozhatja a nagyobb adagok alkalmazását. A múltban a fluor-klór-szénhidrogének, így a TG 11 (fluor-triklór-metán), TB 12 (difluor-diklór-metán) és a TG 114 (tetrafluor-diklór-etán) oldószerekként különösen alkalmasaknak bizonyultak. Az alkotórészek oldékonysága társoldószerek hozzáadásával növelhető. Ezen túlmenően, az oldott komponensek kémiai stabilitása érdekében rendszerint további intézkedések is szükségesek.

Mostanáig a fluor-klór-szénhidrogéneket (CFC), így például a fent említett TG 11-et gyakran alkalmazták hajtóanyagként. Minthogy azonban a fluor-klór-szénhidrogéneket kapcsolatba hozták az ózonréteg tönkretételével, gyártásukat és alkalmazásukat fokozatosan megszüntetik. Azokat speciális fluor-szénhidrogénekké (HFC) szándékoznak helyettesíteni, amelyek az ózonrétegre kevésbé pusztító hatásúak, de teljesen eltérő oldó tulajdonságokkal rendelkeznek. A toxikológiai profil és a fizikai-kémiai tulajdonságok, így a gőznyomás határozzák meg, hogy mely fluor-szénhidrogének alkalmazhatók a mért adagolású inhalátorokban. Ezek legígéretesebb képviselői jelenleg a TG 134a (1,1,2,2-tetrafluor-etán) és a TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-propán).

A WO 98/01147 számú szabadalmi irat egyetlen hatóanyag, ciklosporin A oldatát TG 227-tel ismerteti. Az irat szerint a ciklosporin olyan oldékonyságú, hogy segédoldószere nincs szükség. Az US 5,589,156 számú szabadalmi irat prilocain oldot komplexét, oldott lidokaint vagy bupivakaint, TG 134a-t és szuszpendált fenilefrint tartalmazó készítményt ismertet. Az irat szerint olyan aeroszol készítményt kívánnak szolgáltatni, ami mentes szerves oldószerektől vagy felületaktív anyagoktól. Az US

5,603,918 számú szabadalmi irat ipratopium-bromidot és albuterol sót szuszpendált formában fluor-klór-szénhidrogénnel tartalmazó készítményekre vonatkozik.

Inhalációs kezelés céljaira kívánatos lehet két vagy több hatóanyagot tartalmazó aeroszol-készítményekkel rendelkezni. Ilyen esetekben a hatóanyagokat a szükséges koncentrációkban, oldatként vagy szuszpenziókként formázzák, amikor is gyakran adódnak problémák az egyes anyagok kémiai stabilitását, vagy a koncentráció elérhető fokát illetően. Nagyobb problémákkal akkor találkozunk, ha a hatóanyagok valamelyike nem szuszpendálható, vagy instabilis az ilyen szuszpenzió-típusú formulációban, vagy ha a hatóanyagok egyike kémiaailag instabilis, vagy nem oldódik az ilyen oldat-típusú formulációban, különösen, ha hajtóanyagként fluor-szénhidrogént (HFC-t) alkalmazunk.

Ezért a találmány célja olyan készítmény kifejlesztése két vagy több hatóanyagot tartalmazó, mért adagolású aeroszolokhoz, amely kiküszöböli a fent említett hátrányokat.

Meglepő módon azt találtuk, hogy számos hatóanyag formázható oldatként és szuszpenzióként kombinált készítményben.

A találmány tárgya gyógyszerkészítmény hajtóanyaggal működtetett, hajtóanyagként fluorozott szénhidrogént (HFC-t), különösen TG 134a-t és/vagy TG 227-et tartalmazó, mért adagolású inhalátorokhoz, amely készítmény két vagy több hatóanyag kombinációját tartalmazza, legalább az egyik, ipratopium-bromid, fenoterol és sóik közül kiválasztott hatóanyag társoldószer alkalmazásával oldott formában van jelen, legalább egy másik, salbutamol (albuterol), kromoglicínsav és sóik közül kiválasztott, szuszpendált részecskék alakjában lévő hatóanyaggal együtt.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény inhalációs kezelésre, különösen a torok és a légutak megbetegedéseinek, így az asztmás betegségek és a krónikus légúti betegségek kezelésére alkalmazzuk.

Előnyösek a két különböző hatóanyagot tartalmazó megvalósítások.

Egy különösen előnyös megvalósítás oldott ipratropium-bromidot tartalmaz, szuszpendált hatóanyagként különösen szalbutamol-szulfáttal (albuterol-szulfáttal) kombinálva.

A hatóanyagokat minden megvalósításban terápiásan hatásos mennyiségben, vagyis olyan mennyiségben alkalmazzuk, amely eredményes kezelést biztosíthat. A hatóanyagok koncentrációját és a permet egy löketének térfogatát úgy állítjuk be, hogy a hatóanyagoknak a gyógyászatilag szükséges vagy ajánlott mennyisége egyetlen vagy néhány permetezéssel kiszabaduljon.

Az egyik megvalósítás tárgyát olyan készítmények képezik, amelyekben a szuszpendált részecskéket felületaktív anyagok, vagy egyéb, szuszpenziókat stabilizáló szerek hozzáadásával stabilizáljuk, hogy így a szuszpendált részecskéket fizikai változások ellen stabilizáljuk. Ennek az a haszna, hogy a részecskeméret még hosszabb időn át is, így a tárolás során is, gyógyszerészetileg elfogadható marad. Az előnyös részecskeméretetek 20 μm -ig terjednek, míg a különösen előnyös részecskeméretetek 5 és 15 μm között vannak, a legelőnyösebbek nem haladják meg a 10 μm -t. Ezeknek a részecskeméreteknek az az előnye, hogy a részecskék elég kicsinyek ahhoz, hogy mélyen bejussanak a tüdőbe, de nem annyira kicsinyek, hogy azokat a légcserével ismét kielélegezzük.

Az alkalmas felületaktív anyagok és szuszpenziót stabilizáló szerek közé tartoznak mindazok a gyógyszerészetileg elfogadható anyagok, amelyek rendelkeznek egy lipofil szénhidrogéncsoporttal és egy vagy több funkciós hidrofilcsoporttal, így különösen az 5-20 szénatomos zsíralkoholok, 5-20 szénatomos zsírsavak, 5-20 szénatomos zsírsav-észterek, a lecitin, gliceridek, propilén-glikol-észterek, poli(oxi-etilének), poliszorbátok, szorbitán-észterek és/vagy szénhidrátok. Előnyösek az 5-20 szénatomos zsírsavak, propilén-glikol-diészterek és/vagy az 5-20 szénatomos zsírsavak trigliceridjei és/vagy szorbitánjai, míg az olajsav és a szorbitán mono-, di- vagy trioleátjai különösen előnyösek. Más módszer szerint, a toxikológiailag és gyógyszerészetileg elfogadható

polimerek és blokkpolimerek alkalmazhatók szuszpenziót stabilizáló szerekként. Az alkalmazott felületaktív anyagok vagy nem-fluorozottak, vagy részben fluorozottak, vagy perfluorozottak, ahol a fluorozott-kifejezés a szénhez kötött hidrogénatomoknak fluoratomokra való kicserélését jelenti. A felületaktív anyag mennyisége a szuszpendált hatóanyag tömegrészére vonatkoztatott 1:1 arányig terjedhet; előnyösek a 0,0001 : 1 és 0,5 : 1 közötti, míg különösen előnyösek a 0,0001 : 1 és 0,25 : 1 közötti arányú mennyiségek.

A fenti felületaktív anyagok egy további előnye az, hogy szelep-kenőanyagokként is alkalmazhatók. Ezért az egyik megvalósítás olyan készítményeket tartalmaz, amelyekhez az említett felületaktív anyagokat szelep-kenőanyagokként adagoljuk.

Egy másik megvalósításban legalább egy feloldandó hatóanyag oldékonyságát egy vagy több társoldószer hozzáadásával növeljük. Ennek az az előnye, hogy a feloldandó hatóanyagot vagy hatóanyagokat nagyobb koncentrációban formázhatjuk. A társoldószer adagolása ne lépje túl a folyékony fázis polaritásának azt a kritikus küszöbértékét, amelynél a fent leírt hátrányok valamelyike megkezdheti befolyásolni a hatóanyag szuszpendált részecskéit.

Alkalmas társoldószer a gyógyszerészetileg elfogadható alkoholok, így az etanol, az észterek vagy a víz, vagy ezek elegyei; előnyös az etanol. A társoldószer koncentrációja a teljes készítményre vonatkoztatva 0,0001 és 50 tömeg % között, előnyösen 0,0001 és 25 tömeg % között lehet. Egy másik megvalósításban a 0,0001 és 10 tömeg % közötti koncentráció az előnyös, míg különösen előnyösek azok a megvalósítások, amelyeknél a feloldandó hatóanyag feloldásához éppen elegendő alkoholt adagolunk.

Egy másik megvalósításnál egyéb szokásos hajtóanyagokat adunk a HFC hajtóanyaghoz. Ezek a hozzáadott hajtóanyagok, egyéb fluorozott szénhidrogének mellett lehetnek rövid szénláncú telített szénhidrogének, így propán, bután, izobután vagy pen-

tán, feltéve, hogy az elegy gyógyszerészetileg elfogadható.

Egy megvalósításnál stabilizátorokat adunk a készítményhez, jótékony hatással a hatóanyagok gyógyszerészeti stabilitására, még hosszabb időn át is, például a tárolás során. A találmány szerinti értelmezésben a stabilizátorok kifejezés olyan anyagokat jelent, amelyek meghosszabbítják a gyógyszerkészítmény tartósságát és felhasználhatóságát azáltal, hogy megakadályozzák vagy elhalasztják az egyes alkotórészekben, különösen a hatóanyagokban például az egymásra következő reakciók vagy bomlás okozta kémiai változásokat; vagy amelyek megakadályozzák a biológiai fertőzést. Az erre a célra előnyös stabilizátorok azok, amelyek a folyékony fázis pH-ját befolyásolják, így a savak és/vagy azok sói; különösen alkalmas anyag a sósav, kénsav, salétromsav, foszforsav, aszkorbinsav, citromsav és ezek sói. Azonkívül előnyös baktericid, fungicid, stb. hatású anyag a benzalkónium-klorid vagy az etilén-diamin-tetraacetát. A legelőnyösebb a citromsav. A stabilizátorok koncentrációja 1.000 ppm-ig, előnyösen 100 ppm-ig terjedhet, a legelőnyösebben 20 és 40 ppm között van.

Egy különösen előnyös megvalósítás szuszpendált szalbutamol-szulfátot (albuterol-szulfátot), oldott ipratropium-bromidot, tárolószerként etanolt és stabilizátorként citromsavat tartalmaz.

P é l d á k

1. példa:

89,96 g (1 mol, 89,71 tömeg %) elfolyósított TG 134a 10,03 g (218 mmol, 10,00 tömeg %) etanos oldatában 37 mg (0,09 mmol, 0,037 tömeg %) ipratropium-bromidot és 4 mg (20 μ mol, 0,004 tömeg %) citromsavat oldunk, és 210,5 mg (0,88 mmol, 0,21 tömeg %) szalbutamol-szulfátot (albuterol-szulfátot) szuszpendálunk 0,05 tömeg % fe-lületaktív anyaggal például 50 mg (177 mmol) olajsavval együtt.

2. példa:

Az 1. példához hasonlóan járunk el, de a hajtógázként TG 134a helyett TG

227-et alkalmazva.

3. példa:

Dinátrium-kromoglikátot szuszpendálunk elfolyósított TG 134a és kis mennyiségű etanol elegyében, majd ebben fenoterol-hidrobromidot oldunk.

4. példa:

A 3. példához hasonlóan járunk el, de hajtógázként TG 134a helyett TG 227-et alkalmazunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény hajtóanyaggal működtetett, hajtóanyagként fluorozott szénhidrogént (HFC-t) tartalmazó, mért adagolású inhalátorokhoz, amely készítmény két vagy több hatóanyag kombinációját tartalmazza, azzal jellemezve, hogy legalább az egyik, ipratopium-bromid, fenoterol és sóik közül kiválasztott hatóanyag társoldószer alkalmazásával oldott formában van jelen, legalább egy másik, szalbutamol (albuterol), kromoglicinsav és sóik közül kiválasztott, szuszpendált részecskék alakjában lévő hatóanyaggal együtt.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagok kombinációja két hatóanyagból áll.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag kombináció ipratropium-bromidból és szalbutamol-szulfátból áll.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hajtóanyag TG 134a és/vagy TG 227.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a társoldószer 0,0001-50 tömeg% koncentrációban van jelen a cseppfolyósított hajtóanyag mennyiségére vonatkoztatva.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a társoldószer a cseppfolyósított hajtóanyag mennyiségére vonatkoztatva 25 tömeg %-ig terjedő koncentrációban van jelen.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a társoldószer a cseppfolyósított hajtóanyag mennyiségére vonatkoztatva 10 tömeg %-ig terjedő koncentrációban van jelen.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a társoldószer egy vagy több, gyógyszerészetileg elfogadható alkoholból, egy gyógyszerészetileg elfogadható észterből, vízből vagy ezek elegyéből áll.

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a társoldószer az etanol.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a kompozíciót egy stabilizátor stabilizálja.

11. Az 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a stabilizátor egy vagy több savat és/vagy sót tartalmaz.

12. A 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a stabilizátor(ok) sósavat, kénsavat, salétromsavat, foszforsavat, aszkorbinsavat, citromsavat, benzalkónium-kloridot és/vagy etilén-diamin-tetraecetsavat és/vagy ezek sóját tartalmaz(zák).

13. A 10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a stabilizátor a citromsav.

14. A 10-13. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a stabilizátor 100 ppm-ig terjedő mennyiségben van jelen.

15. A 10-13. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a stabilizátor 40 ppm-ig terjedő mennyiségben van jelen.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény tartalmaz egy felületaktív anyagot vagy szuszpenziót stabilizáló szert.

17. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag 5-20 szénatomos zsíralkoholokat, 5-20 szénatomos zsírsavakat, 5-20 szénatomos zsírsav-észtereket, lecítint, glicerideket, propilén-glikol-észtereket, poli(oxi-etiléne-ke)t, poliszorbátokat, szorbitán-észtereket és/vagy szénhidrátokat tartalmaz.

18. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag 5-20 szénatomos zsírsavakat és/vagy azok észtereit tartalmazza.

19. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag olajsavat és/vagy szorbitán-, mono-, di- vagy trioleátot tartalmaz.

20. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag olajsavat tartalmaz.

21. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag vagy a szuszpenziót stabilizáló szer egy toxikológiailag elfogadható polimert és/vagy blokkpolimert tartalmaz.


22. Az 1-21. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerkészítmény ipratropium-bromidot, szalbutamol-szulfátot, etanolt, citromsavat és TG 227-et tartalmaz.

23. Az 1-21. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerkészítmény ipratropium-bromidot, szalbutamol-szulfátot, etanolt, citromsavat és TG 134a-t tartalmaz.

24. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása asztmás megbetegedések vagy krónikus légúti betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerformák előállítására.

A meghatalmazott:

Kapott sítől.
 2013. 02. 27.
 Gf


 Bejczy László
 Szakmai Igazgató
 az S.H. K. Szakmai Ügyviteli Iroda
 H-1067 Budapest, Artrácsy út 113.
 Telefon: 461-1000 Fax: 461-1009