



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020437A A2

HR P20020437A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 9/00**
A 61 K 31/46

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 20.05.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP01/11227

Datum podnošenja međunarodne prijave 28.09.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/30389

Datum međunarodne objave 18.04.2002.

(31) Broj prve prijave: 100 50 635.6 (32) Datum podnošenja prve prijave: 12.10.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, , 55216 Ingelheim am Rhein, DE**

(72) Izumitelji: **Karoline Bechtold-Peters, Ulmenweg 12, 88400 Biberach-Risegg, DE**
Michael Walz, Prizrenstr. 22, 55411 Bingen am Rhein, DE
Georg Boeck, Benjamin-Franklin-Str. 8, 55122 Mainz, DE
Rolf Dörr, Auf dem Höchsten, 55270 Ober-Olm, DE

(74) Punomoćnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR**

(54) Naziv izuma: **NOVI INHALACIJSKI PRAH KOJI SADRŽI TIOTROPIJ**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na praskaste pripravke koji sadrže tiotropij za inhalaciju, na postupke za njihovu proizvodnju i na njihovu upotrebu u proizvodnji lijekova za liječenje bolesti dišnih puteva, posebno za liječenje kronične opstruktivske bolesti pluća (e. chronic obstructive pulmonary disease, COPD) i astme.

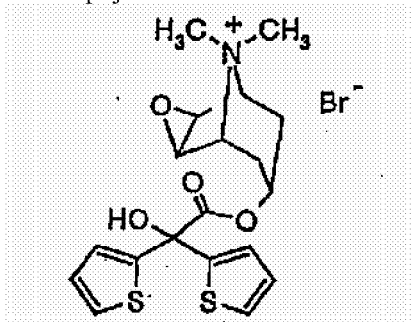
HR P20020437A A2

OPIS IZUMA

Izum se odnosi na praskaste pripravke koji sadrže tiotropij za inhalaciju, na postupke za njihovu proizvodnju i na njihovu upotrebu u proizvodnji lijekova za liječenje bolesti dišnih puteva, posebno za liječenje kronične opstruktivske bolesti pluća (e. chronic obstructive pulmonary disease, COPD) i astme.

Pozadina izuma

Tiotropij bromid je poznat iz europske patentne prijave EP 418 716 A1 i on ima slijedeću kemijsku strukturu:



Tiotropij bromid predstavlja antiholinergik visoke učinkovitosti i dugotrajnog djelovanja, koji se može upotrijebiti za terapiju bolesti dišnih puteva, posebno COPD-a (e. chronic obstructive pulmonary disease = kronična obstruktivska bolest pluća) i astme. Pod tiotropijem se podrazumijeva slobodni amonijev kation.

Kod liječenja prethodnih bolesti nudi se inhalacijsku aplikaciju aktivne tvari. Osim inhalacijske aplikacije, kod bronholitički učinkovitih spojeva u obliku doziranih aerosola i inhalacijskih otopina, poseban značaj ima aplikacija inhalacijskog praha koji sadrži aktivnu tvar.

Kod aktivnih tvari koje pokazuju posebno visoku učinkovitost za postizanje terapijski željenog učinka potrebne su samo vrlo male količine aktivne tvari po pojedinačnoj dozi. U takovim slučajevima pri proizvodnji inhalacijskog praha aktivnu tvar treba razrijediti s prikladnim pomoćnim tvarima. Zbog visokog udjela pomoćne tvari, izborom pomoćne tvari u velikoj mjeri se može utjecati na svojstva inhalacijskog praha. Pri izboru pomoćne tvari posebno je značajna njezina veličina čestica. U pravilu, što je pomoćna tvar sitnija, to je lošije njezino svojstvo gipkosti.

Dobra svojstva gipkosti su u svakom slučaju pretpostavka za visoku preciznost doziranja pri punjenju i odvajanju pojedinačnih doza pripravka, kao na primjer pri proizvodnji kapsula (inhaleta) za inhalaciju praha ili doziranja s pojedinačnom aktivacijom koju vrši pacijent pri upotrebi inhalatora koji sadrži više doza. Nadalje, u primjeni, veličina čestica pomoćne tvari ima veliki značaj pri pražnjenju kapsula u inhalatoru. Pokazalo se je, nadalje, da veličina čestica pomoćne tvari ima veliki utjecaj na izneseni udio aktivne tvari inhalacijskog praha koji se može inhalirati. Pod udjelom aktivne tvari koji se može inhalirati, odnosno koji je sposoban za inhalaciju podrazumijevaju se čestice inhalacijskog praha koje se pri inhalaciji prenose s udahnutim zrakom duboko u ogranke pluća. Za to su potrebne čestice veličine između 1 i 10 µm, ponajprije ispod 6 µm.

Zadatak izuma je pripremiti inhalacijski prah koji sadrži tiotropij, i koji uz dobru preciznost doziranja (što se tiče količine aktivne tvari i mješavine praha koju proizvođač stavlja u kapsulu, kao također i što se tiče količine aktivne tvari koja pri inhalaciji izađe iz kapsule i dospije u pluća) omogućuje manje šaržno odstupanje aplikacije aktivne tvari s visokim udjelom sposobnim za inhalaciju. Zadatak predloženog izuma je nadalje pripremiti inhalacijski prah koji sadrži tiotropij i koji omogućuje dobro pražnjenje kapsula, bez obzira da li će ih u primjeni pacijent aplicirati npr. pomoću inhalatora, kakav je opisan na primjer u WO 94/28958 ili će se one aplicirati in vitro preko impaktora ili impingera.

Budući da tiotropij, posebno tiotropij bromid, već u vrlo niskim dozama pokazuje visoku terapijsku učinkovitost, postavljeni se i daljnji zahtjevi za visokom preciznošću doziranja upotrijebljenog inhalacijskog praha. Zbog manje koncentracije potrebne za postizanje terapijskog učinka aktivne tvari u inhalacijskom prahu, mora biti moguća visoka mjera homogenosti praskaste smjese i neznatno odstupanje od šarže do šarže pri dispergiranju praha za kapsule. Homogenost praskaste smjese, kao također i svojstva neznatnog odstupanja pri dispergiranju su presudni za reproducibilno oslobađanje uvijek jednake količine udjela aktivne tvari i za postizanje najmanje moguće varijabilnosti.

S tim u skladu, daljnji zadatak predloženog izuma je pripremiti inhalacijski prah koji sadrži tiotropij, koji je karakteriziran s visokom mjerom homogenosti i ujednačene sposobnosti dispergiranja. Nadalje, predmet predloženog izuma je priprema inhalacijskog praha koji omogućuje aplikaciju udjela aktivne tvari sposobne za inhalaciju s najmanjim mogućim odstupanjima.

Opis izuma u pojedinostima

Iznenadujuće je pronađeno da se uvodno spomenuti zadatak može riješiti s praškastim pripravkom za inhalaciju (inhalacijski prah) prema izumu koji je opisan u nastavku.

5

S tim u skladu, predloženi izum odnosi se na inhalacijski prah koji sadrži 0,04 do 0,8% tiotropija u smjesi s fiziološki nedvojbena pomoćna tvar, koji je karakteriziran time, da se pomoćna tvar sastoji iz smjese od grublje pomoćne tvari s prosječnom veličinom čestica od 15 do 80 pm i sitnije pomoćne tvari s prosječnom veličinom čestica od 1 do 9 pm, pri čemu udio sitnije pomoćne tvari u ukupnoj količini smjese iznosi 1 do 20%. Prema izumu, prednost se daje inhalacijskom prahu koji sadrži 0,08 do 0,64%, posebno povoljno 0,16 do 0,4% tiotropija.

10

Pod tiotropijem se podrazumijeva slobodni amonijev kation. Kao ion suprotnog naboja (anion) u obzir dolazi klorid, bromid, jodid, metansulfonat, para-toluolsulfonat ili metilsulfat. Od tih aniona prednost se daje bromidu.

15

S tim u skladu, predloženi izum odnosi se ponajprije na inhalacijski prah koji sadrži između 0,048 i 0,96% tiotropij bromida. Prema izumu, posebno je zanimljiv inhalacijski prah koji sadrži 0,096 do 0,77%, posebno prednostno 0,19 do 0,48% tiotropij bromida.

20

Tiotropij bromid, koji je ponajprije sadržan u inhalacijskom prahu prema izumu, može pri kristalizaciji uključiti molekule otapala. Za proizvodnju inhalacijskog praha koji sadrži tiotropij prema izumu upotrebljava se ponajprije tiotropij bromid, posebno prednostno tiotropij bromid-monohidrat. S tim u skladu, predloženi izum odnosi se na inhalacijski prah koji sadrži između 0,05 i 1% tiotropij bromid-monohidrata. Prema izumu, posebno je zanimljiv inhalacijski prah koji sadrži 0,1 do 0,8%, posebno prednostno 0,2 do 0,5% tiotropij bromid-monohidrata.

25

Inhalacijski prah prema izumu je ponajprije karakteriziran time, da se pomoćna tvar sastoji iz smjese od grublje pomoćne tvari s prosječnom veličinom čestica od 17 do 50 μm , posebno prednostno od 20 do 30 μm i sitnije pomoćne tvari s prosječnom veličinom čestica od 2 do 8 pm, posebno prednostno od 3 do 7 pm. Pri tome, pod prosječnom veličinom čestica, u smislu kako se ovdje rabi, podrazumijeva se 50%-tna vrijednost iz volumne razdiobe izmjerena s laserskim difraktometrom postupkom suhe disperzije. Prednost se daje inhalacijskom prahu u kojem udio sitnije pomoćne tvari prema ukupnoj količini pomoćne tvari iznosi 3 do 15%, posebno prednostno 5 do 10%.

30

Kod navoda postotaka u okviru predloženog izuma uvijek se radi o masenim postocima.

35

Kad se u okviru predloženog izuma spominje smjesu, time se uvijek misli na smjesu koja je dobivena miješanjem ranije jasno definiranih komponenata. Na primjer, kao smjesa pomoćnih tvari iz udjela grublje i sitnije pomoćne tvari, odgovarajuće se podrazumijevaju samo na takve smjese koje su dobivene miješanjem komponente grublje pomoćne tvari s komponentom sitnije pomoćne tvari.

40

Udjeli grublje i sitnije pomoćne tvari mogu se sastojati iz kemijski jednakih ili iz kemijski različitih tvari, pri čemu se prednost daje inhalacijskom prahu u kojem se udio grublje pomoćne tvari i udio sitnije pomoćne tvari sastoji iz istog kemijskog spoja.

45

Kao fiziološki nedvojbene pomoćne tvari, koje se mogu upotrijebiti za proizvodnju inhalacijskog praha prema izumu, mogu se navesti na primjer monosaharidi (npr. glukoza ili arabinoza), disaharidi (npr. laktoza, saharoza, maltoza), oligo- i polisaharidi (npr. dekstran), polialkoholi (npr. sorbit, manit, ksilit), soli (npr. natrijev klorid, kalcijev karbonat) ili međusobne smjese tih pomoćnih tvari. Upotrebljavaju se ponajprije mono- ili disaharidi, pri čemu se prednost daje upotrebi laktoze ili glukoze, naročito, ali ipak ne isključivo, u obliku njihovih hidrata. Posebno povoljno, u smislu izuma kao pomoćna tvar upotrebljava se laktoza, a ponajbolje laktoza-monohidrat.

50

Inhalacijski prah prema izumu može se aplicirati na primjer pomoću inhalatora koji doziraju pojedinačnu dozu iz pretkomore posredstvom mjerne komore (npr. prema US 4570630A) ili pomoću drugačije naprave (npr. prema DE 36 25 685 A).

55

Inhalacijski prah prema izumu puni se ponajprije u kapsule (u takozvane inhalete), koje se upotrebljavaju u inhalatorima kao što su na primjer oni koji su opisani u WO 94/28958.

60

Ako se inhalacijski prah prema izumu u skladu s prethodno navedenom prednostnom primjenom treba puniti u kapsule (inhalete), tada se stavlja količinu od 3 do 10 mg, ponajprije od 4 do 6 mg inhalacijskog praha po kapsuli. One tada sadrže između 1,2 i 80 μg tiotropija. S prednostnom količinom punjenja od 4 do 6 mg inhalacijskog praha po kapsuli, dobiju se kapsule koje sadrže između 1,6 i 48 μg , ponajprije između 3,2 i 38,4 μg , posebno prednostno između 6,4 i 24 μg tiotropija po kapsuli. Pri tome, sadržaj od, na primjer, 18 μg tiotropija odgovara količini od približno 21,7 μg tiotropij bromida.

5 S tim u skladu, kapsule napunjene s količinom od 3 do 10 mg inhalacijskog praha prema izumu sadrže ponajprije između 1,4 i 96,3 µg tiotropij bromida. S prednosnim punjenjem od 4 do 6 mg inhalacijskog praha po kapsuli, svaka kapsula sadrži između 1,9 i 57,8 µg, ponajprije između 3,9 i 46,2 µg, posebno prednosno između 7,7 i 28,9 µg tiotropij bromida. Pri tome, sadržaj od primjerice 21,7 µg tiotropij bromida odgovara sadržaju od pribl. 22,5 µg tiotropij bromid-monohidrata.

10 S tim u skladu, kapsule punjene s količinom od 3 do 10 mg inhalacijskog praha sadrže ponajprije između 1,5 i 100 µg tiotropij bromid-monohidrata. S prednosnom količinom punjenja od 4 do 6 mg inhalacijskog praha po kapsuli, svaka kapsula sadrži između 2 i 60 µg, ponajprije između 4 i 48 µg, posebno prednosno između 8 i 30 µg tiotropij bromid-monohidrata.

15 U skladu sa zadatkom na kojem se temelji izum, inhalacijski prah prema izumu karakteriziran je s visokom mjerom homogenosti u smislu točnosti pojedinačnog doziranja. Ona je u području od <8%, ponajprije <6%, posebno prednosno <4%.

Inhalacijski prah prema izumu može se proizvesti u skladu s dolje opisanim postupkom.

20 Nakon odvage polaznih materijala najprije se vrši priprava smjese pomoćne tvari iz definiranih frakcija grublje pomoćne tvari i sitnije pomoćne tvari. Zatim se proizvodi inhalacijski prah prema izumu iz smjese pomoćne tvari i aktivne tvari. Ako se inhalacijski prah treba aplicirati u za tu svrhu prikladnom inhalatoru, proizvodnja inhalacijskog praha se zaključuje proizvodnjom kapsula koje sadrže prah.

25 U proizvodnom postupku, koji je opisan u nastavku, navedene komponente se upotrebljavaju u masenim udjelima, kao što su bile opisane ranije za sastave inhalacijskog praha prema izumu.

Proizvodnja inhalacijskog prah prema izumu vrši se miješanjem udjela grublje pomoćne tvari s udjelom sitnije pomoćne tvari i zatim miješanjem dobivene smjese pomoćne tvari s aktivnom tvari.

30 Za proizvodnju smjese pomoćne tvari udjeli grublje i sitnije pomoćne tvari stave se u prikladnu miješalicu. Obje komponente se dodaju ponajprije preko sitastog granulatora s veličinom oka od 0,1 do 2 mm, posebno prednosno od 0,3 do 1 mm, a ponajbolje od 0,3 do 0,6 mm. Povoljno je staviti u miješalicu grublju pomoćnu tvar i zatim udio sitnije pomoćne tvari. U tom postupku miješanja prednosno se dodaju obje komponente u obrocima, pri čemu se najprije stavi dio grublje pomoćne tvari i zatim se naizmjenice dodaje sitniju i grublju pomoćnu tvar. Pri proizvodnji smjese pomoćne tvari posebno je povoljno naizmjenice, u slojevima usijati obje komponente. Prednosno se usiju obje komponente naizmjenice u po 15 do 45, posebno prednosno u po 20 do 40 slojeva. Postupak miješanja obaju pomoćnih tvari može se izvršiti već tijekom dodavanja dviju komponenata. No međutim, ponajprije se u svakom slučaju miješa tek nakon slojevitog usijavanja obaju sastojaka.

40 Nakon pripreme smjese pomoćne tvari, nju se i aktivnu tvar stavi u odgovarajuću miješalicu. Upotrijebljena aktivna tvar ima prosječnu veličinu cestica od 0,5 do 10 µm, ponajprije od 1 do 6 µm, posebno prednosno od 2 do 5 µm. Dodavanje obaju komponenata vrši ponajprije preko sitastog granulatora s veličinom oka od 0,1 do 2 mm, posebno prednosno od 0,3 do 1 mm, a napovoljnije od 0,3 do 0,6 mm. Stavi se ponajprije smjesu pomoćne tvari i zatim se u miješalicu stavi aktivnu tvar. Kod postupka miješanja prednosno se dodaju obje komponente u obrocima. Posebno prednosno, pri proizvodnji smjese pomoćne tvari obje komponente se usijavaju naizmjenice u slojevima.

45 Usijavanje obaju komponenata vrši se ponajprije naizmjenice u po 25 do 65, posebno prednosno po 30 do 60 slojeva. Postupak miješanja smjese pomoćne tvari s aktivnom tvari može se izvršiti već tijekom dodavanja dvaju komponenata. U svakom slučaju, ponajprije se miješa tek nakon slojevitog usijavanja obaju sastojaka.

50 Tako dobivenu praškastu smjesu se može prema potrebi ponovno, jednom ili više puta, dodati preko sitastog granulatora i zatim u svakom slučaju podvrgnuti još jednom postupku miješanja.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na inhalacijski prah koji sadrži tiotropij, koji se može dobiti gore opisanim postupkom.

55 Kad se u okviru predloženog izuma upotrebljava pojam aktivna tvar, tada se podrazumijeva da se on odnosi na tiotropij. Pozivanje na tiotropij, koji predstavlja slobodni amonijev kation odgovara prema izumu pozivanju na tiotropij u obliku soli (sol tiotropija) koja sadrži anion kao ion suprotnog naboja. U okviru predloženog izuma, kao upotrijebljene soli tiotropija podrazumijevaju se spojevi koji, osim tiotropija, kao ion suprotnog naboja (anion) sadrže klorid, bromid, jodid, metansulfonat, para-toluol-sulfonat ili metilsulfat. U okviru predloženog izuma od svih soli tiotropija prednost se daje tiotropij bromidu. Što se tiče tiotropij bromida, u okviru predloženog izuma kao dotičan podrazumijevaju se sve moguće amorfnе i kristalinične modifikacije tiotropij bromida. One mogu u kristaliničnu strukturu uključiti također, na

primjer, i molekule otapala. Od svih kristaliničnih modifikacija tiotropij bromida prema izumu se daje prednost onima koje uključuju vodu (hidrati). Posebno prednosno, u okviru predloženog izuma može se upotrijebiti tiotropij bromid-monohidrat.

- 5 Za proizvodnju formulacija prema izumu potrebno je prije svega pripremiti tiotropij u obliku koji se može upotrijebiti za farmaceutsku svrhu. U tu svrhu tiotropij bromid, koji je proizveden kako je opisano u EP 418 716 A1, može se ponajprije podvrgnuti još jednom stupnju kristalizacije. Pri tome se, ovisno o izboru uvjeta reakcije i otapala, dobiju različite kristalne modifikacije. Te se modifikacije mogu razlikovati na primjer pomoću DSC (diferencijalna pretražna kalorimetrija, e. Differential Scanning Calorimetry). U slijedećoj tablici prikazana su tališta različitih kristalnih modifikacija tiotropij bromida u ovisnosti o otapalu koja su određena pomoću DSC.

otapalo	DSC
metanol	228°C
etanol	227°C
etanol/voda	229°C
voda	230°C
izopropanol	229°C
acetona	225°C
etilacetat	228°C
tetrahidrofurana	228°C

U svrhu proizvodnje formulacije prema izumu, posebno prikladnim se je pokazao tiotropij bromid-monohidrat. DSC-dijagram tiotropij bromid-monohidrata ima dva karakteristična signala. Prvi, relativno širok, endotermni signal je između 50-120°C i on se odnosi na izlazak vode iz tiotropij bromid-monohidrata, čime on prelazi u bezvodni oblik. Drugi, relativno oštar, endotermni maksimum pri 230±5°C je talište koje pripada samoj tvari. Ti su podaci dobiveni pomoću Mettlerovog uređaja DSC 821 i izračunati su pomoću Mettlerovog programskog paketa STAR.

Ti podaci, kao također i druge vrijednosti navedene u prethodnoj tablici dobiveni su pri brzini grijanja od 10 K/min.

Slijedeći primjeri služe za daljnje objašnjenje predloženog izuma, pri čemu se opseg izuma nikako ne ograničava na slijedeće primjere izvedbenih oblika.

Polazni materijali

U slijedećim primjerima kao grublja pomoćna tvar upotrijebljena je laktoza monohidrat (200M). Ona se može dobiti na primjer od tvrtke DMV International, 5460 Veghel/NL kao proizvod s nazivom Pharmatose 200M.

U slijedećim primjerima kao sitnija pomoćna tvar upotrijebljena je laktoza monohidrat (5 μ). Ona se može dobiti jednostavnim postupkom (mikronizacijom) iz laktoza monohidrata 200M. Laktoza monohidrat 200M se može dobiti na primjer od tvrtke Firma DMV International, 5460 Veghel/NL kao proizvod s nazivom Pharmatose 200M.

Prpriprava tiotropij bromid-monohidrata

U odgovarajućoj reakcijskoj posudi u 25,7 kg vode stavi se 15,0 kg tiotropij bromida. Smjesu se zagrije na 80-90°C i pri konstantnoj temperaturi miješa se tako dugo dok se dobije bistru otopinu. Aktivni ugljen (0,8 kg), moka, se pomiješa u 4,4 kg vode i tu smjesu se doda u otopinu koja sadrži tiotropij bromid i još se ispere sa 4,3 kg vode. Dobivenu smjesu se miješa najmanje 15 min pri 80-90°C i zatim se profiltrira preko vrućeg filtera u aparatu prethodno zagrijanom na temperaturu plašta od 70°C. Filter se ispere s 8,6 kg vode. Sadržaj aparata se ohladi brzinom hlađenja od 3-5°C u 20 minuta na temperaturu od 20-25°C. Hlađenjem s hladnom vodom aparat se dalje ohladi na 10-15°C i kristalizaciju se privede kraju miješanjem najmanje još jedan sat. Kristalizat se izolira odsisavanjem, izoliranu kašu kristala se ispere s 9 litara hladne vode (10-15°C) i hladnog acetona (10-15°C). Dobiveni kristali se suše 2 sata pri 25°C u struji dušika. Iskorištenje: 13,4 kg tiotropij bromid-monohidrata (86% od teorijskog).

Tako dobiven kristaliničan tiotropij bromid-monohidrat se usitni poznatim postupkom, tako da se pripremi aktivnu tvar u obliku čestica prosječne veličine koja odgovara vrijednostima navedenim prema izumu.

U nastavku se opisuje postupak kojim se može odrediti prosječnu veličinu čestica različitih sastojaka formulacije prema izumu.

50 A) Određivanje veličine čestica fino usitnjene laktoze

Mjerni uređaj i parametri:

Uređaj se namjesti u skladu s uputama proizvođača:

mjerni uređaj: HELOS, spektrometar s difrakcijom laserskih zraka, (SympaTec);

jedinica za dispergiranje: RODOS, uređaj za suho dispergiranje s lijevkom za odsisavanje, (SympaTec);

5 količina uzorka: iznad 100 mg;

dovod proizvođača: vibracijski žlijeb, Vibri, tvrtke SympaTec;

frekvencija vibracijskog žlijeba: porast od 40 do 100%;

trajanje dovoda uzorka: 1 do 15 sek, (u slučaju 100 mg);

10 žarišna daljina: 100 mm (mjerno područje: 0,9 -175 μ m);

vrijeme mjerenja: pribl. 15 s (u slučaju 100 mg);

vrijeme ciklusa: 20 ms;

početak/kraj pri: 1% na kanalu 28;

plin za dispergiranje: komprimirani zrak;

tlak: 3 bara;

15 potlak: maksimalan;

način prikaza rezultata: HRLD.

B) Određivanje veličine čestica mikroniziranog tiotropij bromid minohidrata

20 Mjerni uređaj i parametri:

Uređaj se namjesti u skladu s uputama proizvođača:

mjerni uređaj: HELOS, spektrometar s difrakcijom laserskih zraka, (SympaTec);

jedinica za dispergiranje: RODOS, uređaj za suho dispergiranje s lijevkom za odsisavanje, (SympaTec);

25 količina uzorka: iznad 400 mg;

dovod proizvođača: vibracijski žlijeb, tip Vibri, tvrtke SympaTec;

frekvencija vibracijskog žlijeba: porast od 40 do 100%;

trajanje dovođenja uzorka: 15 do 25 sek, (u slučaju 200 mg);

žarišna daljina: 100 mm (mjerno područje: 0,9 -175 μ m);

30 vrijeme mjerenja: pribl. 15 s (u slučaju 200 mg);

vrijeme ciklusa: 20 ms;

početak/kraj pri: 1% na kanalu 28;

plin za dispergiranje: komprimirani zrak;

tlak: 3 bara;

35 potlak: maksimalan;

način prikaza rezultata: HRLD.

Priprava uzorka/dovod uzorka

Najmanje 200 mg ispitne tvari odvaže se na listu papira. S drugim listom papira se razbiju sve veće nakupine. Zatim se prah fino posipa na prednju polovicu vibracijskog žlijeba (za pribl. 1 cm od prednjeg ruba).

40 Nakon pokretanja mjerenja, frekvenciju oscilacijskog žlijeba mijenja se od pribl. 40 % do 100 % (prema kraju mjerenja). Dovod uzorka mora biti po mogućnosti kontinuiran. Međutim, količina proizvoda ne smije biti prevelika, tako da se time postigne dovoljno dispergiranje. Vrijeme za koje se u svakom slučaju mora dovesti cjelokupni uzorak za 200 mg iznosi npr. pribl. 10 do 15 sek.

45 Priprava uzorka/dovod uzorka

Najmanje 100 mg ispitne tvari odvaže se na listu papira. S drugim listom papira se razbiju sve veće nakupine. Zatim se prah fino posipa na prednju polovicu vibracijskog žlijeba (za pribl. 1 cm od prednjeg ruba).

50 Nakon pokretanja mjerenja, frekvenciju oscilacijskog žlijeba mijenja se od pribl. 40 % do 100 % (prema kraju mjerenja). Dovod uzorka mora biti po mogućnosti kontinuiran. Međutim, količina proizvoda ne smije biti prevelika, tako da se time postigne dovoljno dispergiranje. Vrijeme za koje se u svakom slučaju mora dovesti cjelokupni uzorak za 200 mg iznosi npr. pribl. 10 do 15 sek.

C) Određivanje veličine čestica laktoze 200M

55 Mjerni uređaj i parametri

Uređaj se namjesti u skladu s uputama proizvođača:

mjerni uređaj: HELOS, spektrometar s difrakcijom laserskih zraka, (SympaTec);

jedinica za dispergiranje: RODOS, uređaj za suho dispergiranje s lijevkom za odsisavanje, (SympaTec);

60 količina uzorka: 500 mg;

dovod proizvođača: vibracijski žlijeb, tip Vibri, tvrtke SympaTec;

frekvencija vibracijskog žlijeba: porast od 18 do 100%;

žarišna daljina (1): 200 mm (mjerno područje: 1,8-350 μ m);

žarišna daljina (2): 500 mm (mjerno područje: 4,5-875 μ m);
 vrijeme mjerenja: pribl. 10 s;
 vrijeme ciklusa: 10 ms;
 početak/kraj pri: 1% na kanalu 19;
 tlak: 3 bara;
 potlak: maksimalan;
 način prikaza rezultata: HRLD.

Priprava uzorka/dovod uzorka

Pribl. 500 mg ispitne tvari odvagane se na list papira. S drugim komadom papira razbiju se sve veće nakupine. Prah se unese u lijevak vibracijskog žlijeba. Između vibracijskog žlijeba i lijevka namjesti se razmak od 1,2 do 1,4 mm. Nakon pokretanja mjerenja povisuje se amplitudu vibracijskog žlijeba od 0 na 40% sve dok se namjesti kontinuirani dotok proizvoda. Nakon toga se amplitudu smanji na pribl. 18%. Pred kraj mjerenja amplitudu se povisi na 100%.

Uređaji

Za proizvodnju inhalacijskog praha prema izumu mogu se upotrijebiti, na primjer, slijedeći strojevi i uređaji:
 Miješalica sa spremnikom, odnosno miješalica za prah: okretna miješalica 200 L; tip DFW80N-4; proizvođač tvrtka Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen,
 sitasti granulator: Quadro Comil; tip 197-S; proizvođač tvrtka Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

Primjer 1

1.1: Smjesa pomoćne tvari

Kao komponenta grublje pomoćne tvari upotrebljava se 31,82 kg laktoza monohidrata za inhalacijsku upotrebu (200 M).

Kao komponenta sitnije pomoćne tvari upotrebljava se 1,68 kg laktoza monohidrata (5 μ m). U iz toga se dobije 33,5 kg smjese pomoćne tvari u kojoj udio komponente sitnije pomoćne tvari iznosi 5%.

Preko prikladnog sitastog granulatora sa sitima veličine oka od 20 0,5 mm stavi se u prikladnu miješalicu pribl. 0,8 do 1,2 kg laktoza-monohidrata za inhalacijsku upotrebu (200 M). Zatim se naizmjenice u obrocima i slojevito usijava laktoza-monohidrat (5 μ m) od pribl. 0,05 do 0,07 kg i laktoza-monohidrat za inhalacijsku upotrebu (200M) u obrocima od 0,8 do 1,2 kg. Laktoza-monohidrat za inhalacijsku upotrebu (200M) i laktoza-monohidrat (5 μ m) dodaju se u 31, odnosno u 30 slojeva (tolerancija: \pm 6 slojeva).

Zatim se usijani sastojci miješaju (miješanje: 900 okretaja).

1.2: Krajnja smjesa

Za proizvodnju krajnje smjese stavi se 32,87 kg smjese pomoćne tvari (1,1) i 0,13 kg mikroniziranog tiotropij bromid-monohidrata. U 33,0 kg inhalacijskog praha, koji se dobije iz te mješavine, udio aktivne tvari iznosi 0,4%.

Preko prikladnog sitastog granulatora, sa sitom veličine oka od 0,5 mm, stavi se u odgovarajuću mješalicu pribl. 1,1 do 1,7 kg smjese pomoćne tvari (1,1). Zatim se naizmjenice slojevito usijavaju tiotropij bromid-monohidrat u obrocima od po pribl. 0,003 kg i smjesa pomoćne tvari (1,1) u obrocima od po 0,6 do 0,8 kg. Dodavanje smjese pomoćne tvari i aktivne tvari vrši se u 46, odnosno 45 slojeva (tolerancija: \pm 9 slojeva).

Usitnjeni sastojci se zatim miješaju (miješanje 900 okretaja). Krajnju smjesu se propusti još dva puta preko sitastog granulatora i zatim se u svakom slučaju promiješa (miješanje: 900 okretaja).

Primjer 2

Sa smjesom dobivenom u skladu s primjerom 1 proizvedene su inhalacijske kapsule (inhalate) slijedećeg sastava:

tiotropij bromid-monohidrat:	0,0225 mg
laktoza monohidrat (200 M):	5,2025 mg
laktoza monohidrat (5 μ m):	0,2750 mg
tvrda želatinska kapsula:	49,0 mg
ukupno:	54,5 mg

Primjer 3

Inhalacijska kapsula sastava:

tiotropij bromid-monohidrat:	0,0225 mg
laktoza monohidrat (200 M):	4,9275 mg
laktoza monohidrat (5 μ m):	0,5500 mg
tvrda želatinska kapsula:	49,0 mg
ukupno:	54,5 mg

Inhalacijski prah potreban za proizvodnju kapsula dobiven je analogno primjeru 1.

Primjer 4

5	Inhalacijska kapsula sastava:	
	tiotropij bromid-monohidrat:	0,0225 mg
	laktoza monohidrat (200 M):	5,2025 mg
	laktoza monohidrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>polietilenska kapsula:</u>	<u>100,0 mg</u>
10	ukupno:	105,50 mg

Inhalacijski prah potreban za proizvodnju kapsula dobiven je analogno primjeru 1.

U smislu predloženog izuma pod prosječnom veličinom čestica podrazumijeva se vrijednost veličine čestica u µm koju ima 50% čestica iz volumne razdiobe, pri čemu tih 50% čestica može imati manju ili jednaku veličinu čestica u usporedbi s navedenom vrijednošću. Za određivanje razdiobe zbirne razdiobe veličine čestica kao mjerna metoda primjenjuje se laserska difrakcija sa suhim dispergiranjem.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Inhalacijski prah koji sadrži 0,04 do 0,8% tiotropija u mješavini s fiziološki nedvojbena pomoćnom tvari, **naznačen time**, da se pomoćna tvar sastoji iz mješavine grublje pomoćne tvari s prosječnom veličinom čestica od 15 do 80 µm i sitnije pomoćne tvari s prosječnom veličinom čestica od 1 do 9 µm, pri čemu udio sitnije pomoćne tvari u ukupnoj količini pomoćne tvari iznosi 1 do 20%.
2. Inhalacijski prah prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je tiotropij prisutan u obliku njegovog klorida, bromida, jodida, metansulfonata, para-toluolsulfonata ili metilsulfata.
3. Inhalacijski prah prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da on sadrži između 0,048 i 0,96% tiotropij bromida.
4. Inhalacijski prah prema bilo kojem zahtjevu 1, 2 ili 3, **naznačen time**, da on sadrži između 0,05 i 1% tiotropij bromid-monohidrata.
5. Inhalacijski prah prema bilo kojem zahtjevu 1, 2, 3 ili 4, **naznačen time**, da se pomoćna tvar sastoji iz mješavine grublje pomoćne tvari s prosječnom veličinom čestica od 17 do 50 µm i sitnije pomoćne tvari s prosječnom veličinom čestica od 2 do 8 µm.
6. Inhalacijski prah prema bilo kojem zahtjevu 1, 2, 3, 4 ili 5, **naznačen time**, da udio sitnije pomoćne tvari u ukupnoj količini pomoćne tvari iznosi 3 do 15%.
7. Inhalacijski prah prema bilo kojem zahtjevu 1, 2, 3, 4, 5 ili 6, **naznačen time**, da upotrijebljena sol tiotropija ima prosječnu veličinu čestica od 0,5 do 10 µm.
8. Inhalacijski prah prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da se kao pomoćne tvari upotrebljavaju monosaharidi, disaharidi, oligo- i polisaharidi, poli-alkoholi, soli ili međusobne smjese tih pomoćnih tvari.
9. Inhalacijski prah prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da se kao pomoćne tvari upotrebljavaju glukoza, arabinoza, laktoza, saharoza, maltoza, dekstran, sorbit, manit, ksilit, natrijev klorid, kalcijev karbonat ili međusobne smjese tih pomoćnih tvari.
10. Inhalacijski prah prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da se kao pomoćna tvar upotrebljava glukoza ili laktoza ili međusobne smjese tih pomoćnih tvari.
11. Postupak za proizvodnju inhalacijskog praha prema bilo kojem zahtjevu 1 do 10, **naznačen time**, da se u prvom stupnju pomiješa udio grublje pomoćne tvari s udjelom sitnije pomoćne tvari i tako dobivena smjesa pomoćne tvari pomiješa se u završnom stupnju sa soli tiotropija.
12. Inhalacijski prah prema bilo kojem zahtjevu 1 do 10, **naznačen time**, da je dobiven prema zahtjevu 11.
13. Upotreba inhalacijskog praha prema bilo kojem zahtjevu 1 do 10 ili prema zahtjevu 12, **naznačena time**, da se on koristi kao lijek.
14. Upotreba inhalacijskog praha prema bilo kojem zahtjevu 1 do 10 ili prema zahtjevu 12, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje bolesti u kojima soli tiotropija mogu biti terapijski korisne.
15. Upotreba prema zahtjevu 14, **naznačena time**, da se radi o proizvodnji lijeka za liječenje astme ili COPD-a.
16. Upotreba inhalacijskog praha prema bilo kojem zahtjevu 1 do 10 ili prema zahtjevu 12, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju kapsula (inhaleta).
17. Kapsula (inhaleta), **naznačena time**, da je ona napunjena s 3 do 10 mg inhalacijskog praha prema bilo kojem zahtjevu 1 do 10 ili prema zahtjevu 12.
18. Kapsula (inhaleta) prema zahtjevu 15, **naznačena time**, da ona sadrži između 1,2 i 80 µg tiotropija.

SAŽETAK

5 Izum se odnosi na praskaste pripravke koji sadrže tiotropij za inhalaciju, na postupke za njihovu proizvodnju i na njihovu upotrebu u proizvodnji lijekova za liječenje bolesti dišnih puteva, posebno za liječenje kronične opstruktivske bolesti pluća (e. chronic obstructive pulmonary disease, COPD) i astme.