



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102138** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2011 10089</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.02.2010</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.06.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09153082.4</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18.02.2009</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2011, Бюл.№ 21</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2013, Бюл.№ 11</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2010/052026, 18.02.2010</p>	<p>(72) Винахідник(и): Камлаг Йорік (NL/DE), Лежюн Морган (FR/DE), Мортон Девід Александр Водден (GB/AU)</p> <p>(73) Власник(и): САНОФІ СА, 11, rue de Veyrot, CH-1217 Meyrin, Switzerland (CH)</p> <p>(74) Представник: Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2005/175549 A1, 11.08.2005 GB 2395900 A1, 09.06.2004 WO 01/89492 A, 29.11.2001 US 5478578 A, 26.12.1995</p>
--	---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ, ЩО МІСТИТЬ САЛЬМЕТЕРОЛ І ФЛУТИКАЗОН

(57) Реферат:

Винахід стосується способу дозування дисперсних частинок фармацевтичної сухої порошкоподібної композиції для інгаляції для лікування астми, ХОХЛ (хронічної обструктивної хвороби легень), алергій, інфекційних захворювань і захворювань серцево-судинної системи, що включає сальметерол і флутиказон.

UA 102138 C2

Галузь техніки

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції для інгаляції. Винахід додатково стосується способу встановлення експлуатаційних характеристик такої фармацевтичної композиції і застосування такої композиції в лікуванні астми, ХОХЛ (хронічної обструктивної

5

Рівень техніки

При інгаляційній терапії фармацевтичний пристрій постачання, такий як сухий порошковий інгалятор ("СПІ"), як правило, застосовується для постачання зумовленої дози фармацевтичної композиції і отже лікарського засобу в легеневу систему пацієнта. Активне з'єднання повинно

10

бути інгальоване. Для того, щоб мати здатність проникати в легені, воно повинно бути представлено в частках, що мають розмір приблизно від 0,5 до 10 мкм. Такі частки можуть бути отримані, наприклад шляхом мікронізації, контрольованого осадження з відповідних розчинників або сушіння розпиленням, якщо умови процесу вибрані, контролюються і виконуються правильним чином. У типовому СПІ доза фармацевтичної композиції розташовується в камері

15

для аерозолізації, де вона піддається аерозолізації і отже диспергується до частинок, які вдихаються з потоком повітря, що створюється вдихом пацієнта. Також в області техніки добре відомо, що для того, щоб осідати у відповідних областях легенів дисперговані частинки, які асоціюються з локальної та/або системною доставкою ліків, повинні мати відповідний розмір.

20

Легенева система включає верхні дихальні шляхи, зокрема ротоглотку і дихальне горло, а потім нижні відділи дихальних шляхів, які включають трахею з подальшими розгалуженнями на бронхи і бронхіоли. Верхні і нижні відділи дихальних шляхів називаються провідними дихальними шляхами. Термінальні бронхіоли потім розділяються на респіраторні бронхіоли, які потім проходять в альвеолярну область, або глибокі відділи легені. Добре відомо, що частки лікарського засобу осідають в специфічних областях легеневої системи на основі

25

аеродинамічного розміру частинок і швидкості потоку повітря, з яким вони надходять. Як правило, при середніх інгаляційних швидкостях потоку від 30 до 90 літрів на хвилину частинки, що мають аеродинамічний діаметр в діапазоні від 0,5 до 3 мкм, підходять для системної доставки, оскільки ці частки вибірково осідають в глибоких відділах легенів. Як згадано вище, частинки, що мають аеродинамічний діаметр в діапазоні від приблизно 0,5 до 10 мкм, підходять

30

для локального потрапляння в легеню. Частинки, що мають аеродинамічний діаметр більше ніж 10 мкм, як правило, осідають у роті, глотці або верхніх відділах дихальних шляхів, приводячи лише до невеликої терапевтичної користі. Частинки, що мають аеродинамічний діаметр менше ніж 0,5 мкм, не осідають в повітряних протоках легенів, і потім видихаються пацієнтом.

35

Таким чином, розмір або діаметр частинок є критичним для терапевтичної дії фармацевтичної композиції для інгаляції. Спроби в цій галузі включали застосування ексципієнтів, таких як подрібнена або мікронізована лактоза для розведення лікарського засобу у фармацевтичній композиції, забезпечення точного дозування мікрограмових кількостей дуже

40

сильних лікарських засобів в міліграмові дози з прийнятним ступенем контролю. Шляхом контролювання діапазонів розмірів частинок порошків ексципієнти повідомляли про збільшення плинності, здатності до диспергування і аерозолізації сухих порошкових композицій лікарського засобу.

45

У спробах збільшити аеродинамічні властивості (здатність до аерозолізації і здатність до диспергування) часток, що потрапляють в обрану область-мішень легень, недавні спроби привели до того, що довелося відійти від використання частинок лікарського засобу, подрібнених до бажаного розміру і потім змішаних з ексципієнтними носіями. Наприклад, відповідно до WO 99/16419 композиції рівня техніки, що включають подрібнені частки ліків, які вдихають і великі частинки системи ексципієнтного носія можуть дати можливість для того, щоб

50

щонайменше деякі частинки лікарського засобу слабо зв'язувалися з поверхнею великого носія і звільнялися при інгаляції, але значної кількості лікарського засобу не вдавалося звільнитися від великих часток лактози, і осідати в горлі. Для зменшення небажаного осадження в глотці в WO 99/16419 розкриті мікропористі мікрочастинки, що включають лікарський засіб, ексципієнти (тобто лактозу) і поверхнево-активну речовину.

55

У US 2005/175549 розкрита інгальована суха порошкоподібна суміш, що включає ефективні кількості двох АФІ, можливо разом з фармацевтично прийнятним носієм. Носій повинен бути тонкодисперсно подрібнений і може бути вибраний з цукрів, таких як лактоза. Проте, відсутня вказівка на застосування різних розмірів часток для відповідного носія, і відсутня вказівка, що носії в композиції можуть бути використані для встановлення специфічних характеристик інгальованої суміші.

У фармацевтичних композиціях для інгаляції з двома або більш ніж двома активними речовинами коригування аеродинамічних діаметрів є проблематичною. Аеродинамічний діаметр композиції є параметром, який визначає те, як глибоко частки проникнуть в респіраторний тракт: чим він менший, тим глибше частинки проникають. Коригування аеродинамічного діаметру інгальованої композиції необхідне для забезпечення проникнення активного інгредієнта в бажану частину респіраторного тракту для повного розкриття його потенціалу.

Особливо з двома або більш ніж двома активними речовинами, які можливо повинні мати відмінні бажані глибини проникнення в респіраторний тракт, коректування є дуже складним через взаємодію ексципієнтів з активними речовинами і активних речовин один з одним. При загальних способах приготування композицій для інгаляції коригування не може бути проведена правильним чином, оскільки розподіл зв'язування активних інгредієнтів на ексципієнтних носіях є досить випадковим.

Оскільки існує зростаюча потреба в композиціях для інгаляції для застосування в комбінованій терапії, що включають два або більше ніж два активних агенти, дуже необхідна розробка нових композицій, які забезпечують спрямоване введення різних інгальованих ліків одночасно пацієнту в точній і уніфікованій кількості.

Стислий опис винаходу

Таким чином, завдання цього винаходу полягає в тому, щоб запропонувати фармацевтичну композицію для інгаляції, яка включає більш ніж один активний інгредієнт, де взаємодія між різними активними інгредієнтами значно зменшена. Ще одне завдання цього винаходу полягає в тому, щоб запропонувати фармацевтичну композицію вищенаведеного типу для інгаляції, що має поліпшену стабільність, гомогенність і більш високу біологічну доступність включених активних інгредієнтів. Ще одне завдання винаходу полягає в тому, щоб запропонувати склад фармацевтичної композиції, що дає можливість зменшити кількість активного агента на разову дозу для заданої терапії в порівнянні з композиціями рівня техніки. Ще одне завдання полягає в тому, щоб запропонувати фармацевтичну композицію, що дає можливість для спрямованого введення включених в неї різних активних інгредієнтів і для їх потрапляння в передбачувану область дії в респіраторній системі пацієнта і в необхідній кількості. Ще одне завдання винаходу полягає в тому, щоб запропонувати спосіб виготовлення цих фармацевтичних композицій і спосіб встановлення експлуатаційних характеристик цих доступних фармацевтичних композицій.

Ці завдання вирішуються об'єктом незалежних пунктів формули винаходу. Переваги втілення вказані в залежних пунктах формули винаходу.

Даний винахід базується на новому підході приготування фармацевтичних композицій і встановлення їх експлуатаційних характеристик та їх застосування для інгаляційної терапії. Кожен з відмінних активних інгредієнтів змішують в способі попереднього змішування з відповідними ексципієнтами. Цей спосіб може включати різні стадії змішування для забезпечення відповідного зв'язування активного інгредієнта з ексципієнтним носієм. Спосіб попереднього змішування може відрізнятися в залежності від активної речовини. Отримані попередні суміші потім змішують разом в основному способі змішування, який включає різні стадії змішування з меншою інтенсивністю з отриманням гомогенної суміші без порушення зв'язування на стадіях попереднього змішування.

Шляхом використання цього підходу можуть бути досягнуті наступні несподівані ефекти: Аеродинамічний діаметр для часток з однією активною речовиною може бути скоректований незалежно від часток з іншою активною речовиною. Таким чином, введення кожної активної речовини в респіраторний тракт може бути скориговане правильним чином. Крім того, активні речовини в меншій мірі взаємодіють один з одним в кінцевій композиції, стабільність композиції посилюється, легше досягається гомогенності композиції, посилюється дія активної речовини і менша кількість активного інгредієнта необхідна для тієї дії, в порівнянні зі звичайними композиціями.

Таким чином, даний винахід дозволяє приготувати нову композицію для інгаляції при комбінованій терапії і пропонує спосіб встановлення її характеристик.

Детальний опис винаходу

У першому аспекті цього винаходу запропонований спосіб встановлення експлуатаційних характеристик фармацевтичної композиції для інгаляції, при якому здійснюють стадії:

а) забезпечення щонайменше двох попередніх сумішей, кожна з яких включає суміш активного фармацевтичного інгредієнта і відповідного ексципієнта;

б) змішування щонайменше двох попередніх сумішей; і

в) введення суміші у відповідний пристрій для постачання, здатний доставляти фракцію лікарського засобу в легеневу систему пацієнта, при якому масове відношення ексципієнтів у щонайменше двох попередніх сумішах становить від 1 до 5.

Несподівано, виявилось, що на характеристики фармацевтичної композиції для інгаляції, такі як фракція тонкодисперсних часток (ФТЧ) або доза тонкодисперсних часток (ДТЧ) відповідного АФІ (активного фармацевтичного інгредієнта), можна впливати шляхом приведення масового впливу ексципієнтів, що використовуються в різних попередніх сумішах, до специфічного значення. Передбачається, що масове відношення між ексципієнтами, які використовуються в різних попередніх сумішах, що становить від 1 до 5 (включаючи значення 1 і 5), підходить для тонкого коригування ФТЧ або дози тонкодисперсних часток (ДТЧ) активних інгредієнтів.

Утому випадку, якщо використовують більше ніж дві попередні суміші, то ставлення, рівне 1-5, відображає масове відношення маси найбільш великого ексципієнта в одній попередньої суміші до маси найменшого ексципієнта в іншій попередньої суміші.

На експлуатаційні характеристики композиції можна додатково впливати шляхом використання змішування з високим зусиллям зміщення і/або низьким зусиллям зміщення на стадії а) і/або б). Як можна побачити в прикладі 3, також можуть бути включені умови, при яких використовують обидва типи змішування.

Відповідно до кращих втілень ексципієнт, який використовується в різних попередніх сумішах, є одним і тим же або відмінним. У тому випадку, якщо ексципієнти відрізняються, то вони можуть відрізнитися хімічно і/або відрізнитися за розміром частинок. В останньому випадку для кращого втілення значення d50 для індивідуальних ексципієнтів відрізняється більше ніж на 10 %, переважно більш ніж на 15 %, найбільш переважно більш ніж на 20 %.

Таким чином, відповідно до аспектів цього винаходу запропонована фармацевтична композиція для інгаляції, що включає фракцію лікарського засобу щонайменше двох активних фармацевтичних інгредієнтів і щонайменше двох фармацевтично прийнятних ексципієнтів, де активні фармацевтичні інгредієнти пов'язані із зазначеними ексципієнтами, і де кожен активний інгредієнт пов'язаний з відмінним ексципієнтом, при якому значення d50 для індивідуальних ексципієнтів відрізняється більше ніж на 10 %, переважно більш ніж на 15 %, найбільш переважно більш ніж на 20 %.

Значення d50 також відомо, як серединний діаметр або середина значення діаметра частинки і є значенням діаметра частинки у випадку, коли кумулятивний відсоток розподілу досягає 50 %. Він є одним з важливих параметрів, що представляють характеристики частинок. Наприклад, якщо d50 становить 5 мкм, то 50 % часток перевершують 5 мкм, а 50 % менше, ніж 5 мкм.

Даний винахід включає щонайменше дві різні форми активних фармацевтичних агентів, незалежно пов'язаних щонайменше з двома ексципієнтами. Тобто винахід також охоплює випадки, при яких три або більше ніж три активних агенти комбінують в одній фармацевтичній композиції. Але в стандартних випадках звичайну кількість активних агентів складає два або максимум три активних агента.

Використовуваний в даному документі термін "зв'язаний" позначає будь-який тип оборотного зв'язування між індивідуальними частинками активних агентів і ексципієнтів. Він включає зв'язування шляхом іонного зв'язку, ковалентного зв'язку або також більш слабких зв'язків, таких як водневі місткові зв'язки та Ван-дер-ваальсові сілі.

Використаний раніше термін "відрізняється" означає, що розмір часток (величина d50) ексципієнтів відрізняється так, як описано вище. Останнє не обов'язково означає, що ексципієнти повинні хімічно відрізнитися, хоча це не виключається даним визначенням. Як викладено вище, в кращому втіленні цього винаходу величина d50 для індивідуальних ексципієнтів відрізняється більше ніж на 10 %. Несподівано виявилось, що позитивні ефекти цього винаходу, зокрема менші взаємодії індивідуальних активних інгредієнтів один з одним в кінцевій композиції, посилення стабільності композиції, краща гомогенність композиції і, що важливо, що дія активної речовини посилюється, і менша кількість активного інгредієнта необхідна для тої ж самої дії в порівнянні зі звичайними композиціями, можуть бути досягнуті в тому випадку, якщо величина d50 для індивідуальних ексципієнтів відрізняється більше ніж на 10 %.

Як видно з Таблиці 1 та відповідно до включених до неї результатів, шляхом того, що забезпечують (і змішують) попередні суміші з ексципієнтами, для яких d_{50} відрізняється більше ніж на 10 %, можна впливати на фракцію тонкодисперсних часток (далі також позначається як ФТЧ) для кожного АФІ, в даному кінцевому випадку зменшувати.

Активний інгредієнт, представлений в композиціях за даним винаходом, фундаментально може бути бажаним фармацевтичним активним з'єднанням, яке може бути введено шляхом інгаляції в сухих порошках. Для того, щоб активне з'єднання було інгальоване, тобто могло проникати в легені, то воно повинно бути представлено в частинках, які мають середній діаметр максимально приблизно 10 мкм, наприклад, приблизно від 1 до 10 мкм і переважно приблизно від 1 до 6 мкм. Такі частки можуть бути отримані за допомогою способів, які відомі самі по собі, наприклад, шляхом подрібнення, контрольованого осадження з відповідних розчинників (наприклад навіть з надкритичного діоксиду вуглецю) або шляхом сушіння розпиленням, якщо умови процесу обрані відповідним чином, контролюються і виконуються. Використаний в даному документі термін "тонкодисперсних часток" позначає частку, що має середній розмір 5 мкм і менше.

Відповідно до кращих втілень щонайменше два активних інгредієнти незалежно вибрані з групи, що складається з активних інгредієнтів, що підходять для інгаляції, переважно знеболюючих, протиалергічних, антибіотичних, протиінфекційних, антигістамінних, протизапальних, проти кашльових агентів, бронхолітичних, антихолінергічних ліків, гормонів, ксантинів, вакцин, терапевтичних білків, пептидів і їх комбінацій, більш переважно албутеролу, беклометазону, будесоніду, кармотеролу, ціклезоніду, фенотеролу, флутиказону, формотеролу, індакатеролу, іпратропію, мометазону, салбутамолу, салметеролу, тіотропію та їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів.

У разі композицій, які включають щонайменше один фармацевтично активний інгредієнт у формі фармацевтично прийнятної солі, ця сіль може бути обрана з солі хлориду, броміду, йодиду, нітрату, карбонату, сульфату, метилсульфату, фосфату, ацетату, бензоату, бензолсульфонату, фумарату, малонату, тартрату, сукцинату, цитрату, лактату, глюконату, глутамату, едетату, мезилату, памоату, пантотенату або гідроксинафтоату. Він також може бути представлений у вигляді фармацевтично прийнятного складного ефіру, наприклад ацетату, пропіонату, фосфату, сукцинату або етабонату.

Кількість активного з'єднання в композиціях, одержаних згідно винаходу, може варіювати в широких діапазонах і в значній мірі залежить від відповідного активного з'єднання і до деякої міри також від використовуваного порошкового інгалятора. Як правило, концентрація активного з'єднання може становити приблизно від 0,1 до 10 мас. %, зокрема приблизно від 0,1 до 5 мас. % на основі маси всієї композиції. Можливо також можуть бути доцільні більш високі або низькі концентрації, де, проте, іноді присутні концентрації активного з'єднання менше 0,001 мас. % або менше 0,01 мас. %.

В основному підходять всі ексципієнти (або носії), які зазвичай використовуються в сухих порошкоподібних композиціях, наприклад, підходять моно-або дисахариди, такі як глюкоза, лактоза, моногідрат лактози, сахарози або трегалози, цукрові спирти, такі як маніт або ксиліт, полімолочна кислота або циклодекстрин, глюкоза, трегалоза і зокрема моногідрат лактози. Тим не менш, кращі ексципієнти, вибрані з групи, що складається з цукрів і сахаридів, переважно лактози, що має чистоту для інгаляції, більш переважно альфа-моногідрату лактози у формі кристалічної лактози, подрібненої лактози або мікронізованої лактози.

Ексципієнти переважно представлені в композиції за винаходом з розміром частинок, які не підходять для інгаляції. Тим не менш, частки носія, з іншого боку, не повинні бути занадто великими, оскільки останнє може надавати несприятливу дію на ФТЧ. Таким чином, в кращому втіленні фракція лікарського засобу композиції включає два ексципієнти, що мають величину d_{50} відповідно приблизно 125-145 мкм і приблизно 50-100 мкм. При бажанні додатково до неінгальованих часток ексципієнтів композиція також може включати частку інгальованих частинок ексципієнти; наприклад додатково до відносно грубих часток носіїв-моногідрату лактози композиція може включати частки, наприклад від 0,1 до 10 мас. % Мікронізованого моногідрату лактози, який може мати, наприклад діаметр частинок максимально 10 мкм, переважно максимально 5 мкм, для щонайменше 50 % часток.

Серед найбільш бажаних ексципієнтів і наявних у продажу є моногідрат альфа-лактози, що має фармацевтичну якість. Переважні ексципієнти, що мають величину d_{50} приблизно 185-215 (груба лактоза), що мають величину d_{50} приблизно 125-145 мкм (тонкодисперсна лактоза), і мають величину d_{50} 50-100 мкм (супертонкодисперсна лактоза). Таким чином, комбінація цих ексципієнтів (грубої, тонкодисперсної і супертонкодисперсної лактози) сприятливо може бути використана у цьому винаході, оскільки величина d_{50} для них відрізняється більше ніж на 10 %.

Частка ексципієнтної речовини в композиціях за винаходом може варіювати в широкому діапазоні в залежності від розведення, необхідного або бажаного для конкретного активного інгредієнта. Зазвичай частка ексципієнтної речовини до загальної фракції лікарського засобу може становити, наприклад приблизно від 80 до 99,9 мас. %, Де більш високі або низькі частки також можуть бути сприятливі залежно від активного інгредієнта.

У ще одному втіленні фармацевтичну композицію готують шляхом змішування щонайменше двох попередніх сумішей, кожна з яких включає один активний інгредієнт і один ексципієнт. Особливо важливо реалізувати винахід, оскільки композиція попередніх сумішей гарантує те, що кожен індивідуальний активний інгредієнт пов'язаний зі своїм специфічним ексципієнтом. Описані сухі порошкоподібні композиції можуть бути використані у всіх звичайних сухих порошкових інгаляторах. Вони особливо сприятливі для застосування в багатодозових сухих порошкових інгаляторах, які включають резервуар для порошку.

У ще одному аспекті даний винахід стосується способу отримання фармацевтичної композиції для інгаляції, яка включає фракцію лікарського засобу, як визначено вище, при якому здійснюють стадії:

а) забезпечення щонайменше двох активних інгредієнтів і щонайменше двох фармацевтично прийнятних ексципієнтів, де величина d_{50} для індивідуальних ексципієнтів відрізняється більше ніж на 10 %, переважно більш ніж на 15 %, найбільш переважно більш ніж на 20 %;

б) утворення попередніх сумішей кожного з активних інгредієнтів і кожного з активних ексципієнтів;

в) змішування щонайменше двох попередніх сумішей з отриманням фракції лікарського засобу; і

г) введення фракції лікарського засобу у відповідний пристрій для постачання, здатному доставляти зазначену фракцію лікарського засобу в легеневу систему пацієнта.

Як викладено вище, в цьому способі щонайменше два активних інгредієнти переважно обираються з групи, що складається з активних інгредієнтів, які підходять для інгаляції, переважно знеболюючих, протиалергічних, антибіотичних, протиінфекційних, антигістамінних, протизапальних, протикашльових агентів, бронхолітичних, антихолінергічних ліків, гормонів, ксантинів, вакцин, терапевтичних білків, пептидів і їх комбінацій, більш переважно албутеролу, беклометазону, будесоніду, кармотеролу, циклезоніду, фенотеролу, флутиказону, формотеролу, індакатеролу, іпратропію, мометазону, сальбутамолу, салметеролу, тіотропію та їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів.

Аналогічно ексципієнти переважно обрані з групи, що складається з цукрів і сахаридів, переважно лактози для інгаляції, переважно альфа-моногідрату лактози у формі кристалічної лактози, подрібненої лактози або мікронізованої лактози. У ще одному аспекті даний винахід стосується фармацевтичної композиції для інгаляції, яку готують за допомогою описаного вище способу. Ця фармацевтична композиція переважно приймає форму інгалятора, більш переважно форму пристрою для доставки, що включає фракцію лікарського засобу і один або більше ніж один допоміжний агент, здатний доставляти зазначену фракцію лікарського засобу в легеневу систему пацієнта. Бажана форма такого пристрою для доставки є сухим порошковим інгалятором (СПІ). Лікарський засіб у цих інгаляторах знаходиться у формі сухого порошку, який повинен інгалювати. Відсутній пристрій або газ для просування порошку. Наявні в продажу приклади представлені на ринку під товарними знаками Rotadisk®, Diskhaler®, Diskus® або Turbohaler®.

У ще одному аспекті винахід стосується застосування описаної вище фармацевтичної композиції для лікування астми, хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ), алергій, інфекційних захворювань і захворювань серцево-судинної системи.

Даний винахід далі продемонстрований графічними матеріалами та прикладами. Наступні приклади додатково демонструють винахід, але безумовно, не повинні розглядатися як обмежуючі обсяг винаходу.

Опис креслень

Фіг. 1 показує детальну інформацію про основний спосіб змішування за даним винаходом.

Фіг. 2-7 показують дозу тонкодисперсних часток (ДТЧ) в композиціях згідно таблиці 2.

Приклади

Приклад 1:

Таблиця 1: Приклади композицій

Композиції змішували у відповідності зі способами, описаними на Фіг. 1.

Результати:

	Лактоза в попередній суміші 1	Лактоза в попередній суміші 2	ФТЧ АФІ 1	ФТЧ АФІ 2
Композиція 1	Лактоза (D50= 72 мкм)	Лактоза (D50= 72 мкм)	47,7%	42,7%
Композиція 2	Лактоза (D50= 135 мкм)	Лактоза (D50= 72 мкм)	26,3%	36,8%
Композиція 3	Лактоза (D50= 135 мкм)	Лактоза (D50= 95 мкм)	20,8%	20,3%

Таблиця 1

Зазначення Фіг. 1 показує спосіб змішування за даним винаходом з отриманням композиції для застосування в терапії астми.

У композиції 1 використані ті ж самі ексципієнти, як в обох попередніх сумішах. У композиціях 2 і 3 використані ексципієнти, що мають величину d50, що відрізняється більш ніж на 10 %.

Вплив на ФТЧ з боку обох використаних АФІ примітно. Тоді як значення ФТЧ для композиції 1 складають 47,7 і 42,7 %, відповідно, вони значно зменшуються в композиції 2 і 3. Таким чином, ФТЧ зменшується, тим самим покращуючи фармацевтичні характеристики композицій 2 і 3 у порівнянні з композицією 1.

Приклад 2: Частка лактози в попередній суміші

Результати: див. Фіг. 2-7

Таблиця 2: Кількість лактози в кожній попередній суміші модифіковано для того, щоб здійснити тонке коригування графіка зміни експлуатаційних якостей/результатів для кожної композиції з особливим наголосом на функціональність перших доз.

		Попередня суміш SalX		Попередня суміш FluP	
Міцність доз	Частка лактози	SalX [%]	Лактоза [%]	FluP [%]	Лактоза [%]
	(SalX/FluP)				
110/47,5	4,8	0,92	81,0	1,47	16,8
	2,5	0,92	70,0	1,47	27,6
	1,5	0,92	58,1	1,47	39,5
250/50	4,7	0,97	78,9	3,33	16,8
	2,8	0,97	70,5	3,33	25,2
	1,5	0,97	58,1	3,33	37,6

550/50	4,5	0,97	74,9	7,33	16,8
	1,7	0,97	58,1	7,33	33,6
	1,0	0,97	45,8	7,33	45,9

Висновок:

- 5 Шляхом коригування частки лактози в попередніх сумішах під час способу змішування профіль ДТЧ/результати можуть бути точно підігнані. У прикладі 2 шляхом зменшення дози лактози ДТЧ збільшувалася, особливо на початку життєвого циклу пристрою, коли вона набагато менша в порівнянні з частиною життєвого циклу пристрою. Завдяки цій тонкій корекції загальна функціональність композиції поліпшується.

Приклад 3: Спосіб попереднього змішування

- 10 У Таблиці 3 узагальнені результати ФТЧ для композицій, приготованих з або без попереднього змішування.

Спосіб змішування			Змішувач	ФТЧ АФІ 1	ФТЧ АФІ 2
Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3			
Попередня суміш АФІ 1	Попередня суміш АФІ 2	Попередня суміш	Низьке зусилля зрушення Низьке зусилля	30,5%	36,7%
			зрушення Високе зусилля зрушення		
Відсутність попередньої суміші			Високе зусилля зрушення	42,7%	46,4%
Обидва АФІ попередньо змішані разом	Додаткова лактоза		Високе зусилля зрушення	44,6%	49,2%

Попередня суміш тільки АФІ 1	Додавання АФІ2 і лактози		Низьке зусилля зрушення	47,2	49,0%
			Високе зусилля зрушення		

Висновок:

Попереднє змішування АФІ з використанням різних умов, змінювало функціональність композиції. Останнє потім давало можливість для збільшення або зменшення функціональності для продукту при необхідності. Застосування двох різних змішувачів також є визначальним фактором.

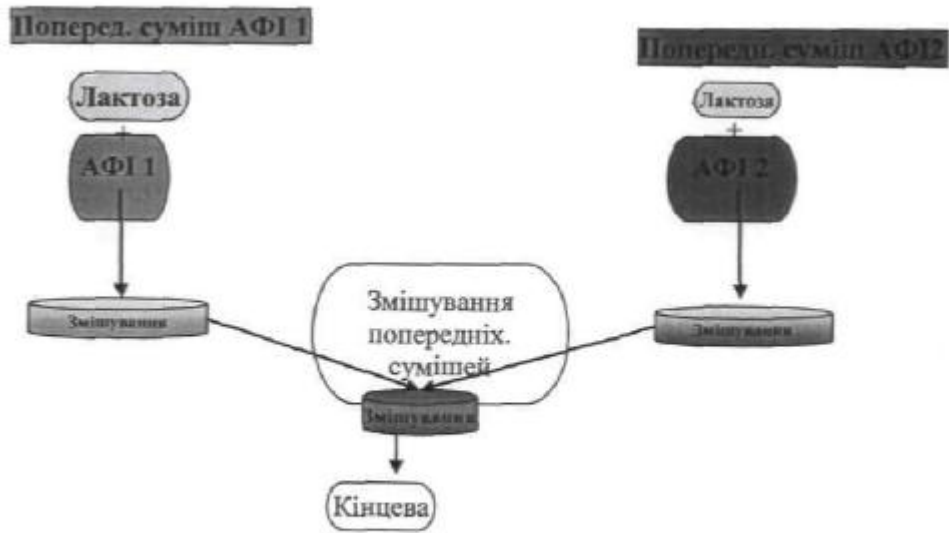
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб дозування дрібнодисперсних частинок фармацевтичної сухої порошкоподібної композиції для інгаляції, причому композиція включає сальметерол і флутиказон або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або ефіри, причому і перший, і другий фармацевтично активні інгредієнти поєднані відповідно з двома різними фармацевтично прийнятними наповнювачами, які відрізняються величиною D50, причому величина D50 наповнювачів знаходиться в межах 125-145 мкм і 50-100 мкм, відповідно, і причому фармацевтично активні агенти є дрібнодисперсними частинками, причому розмір частинок не більше ніж 5 мкм, який включає стадії: а) забезпечення щонайменше двох попередніх сумішей, кожна з яких складається з суміші з одного з двох активних фармацевтичних інгредієнтів і одного з двох наповнювачів; б) змішування щонайменше двох попередніх сумішей; і в) введення суміші у відповідний пристрій, здатний доставляти фракцію лікарського засобу в легеневу систему пацієнта, який характеризується тим, що масове співвідношення наповнювачів у щонайменше двох попередніх сумішах становить від 1 до 5.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активними інгредієнтами є сальметеролу ксинафонатом або флутиказон пропіонат.

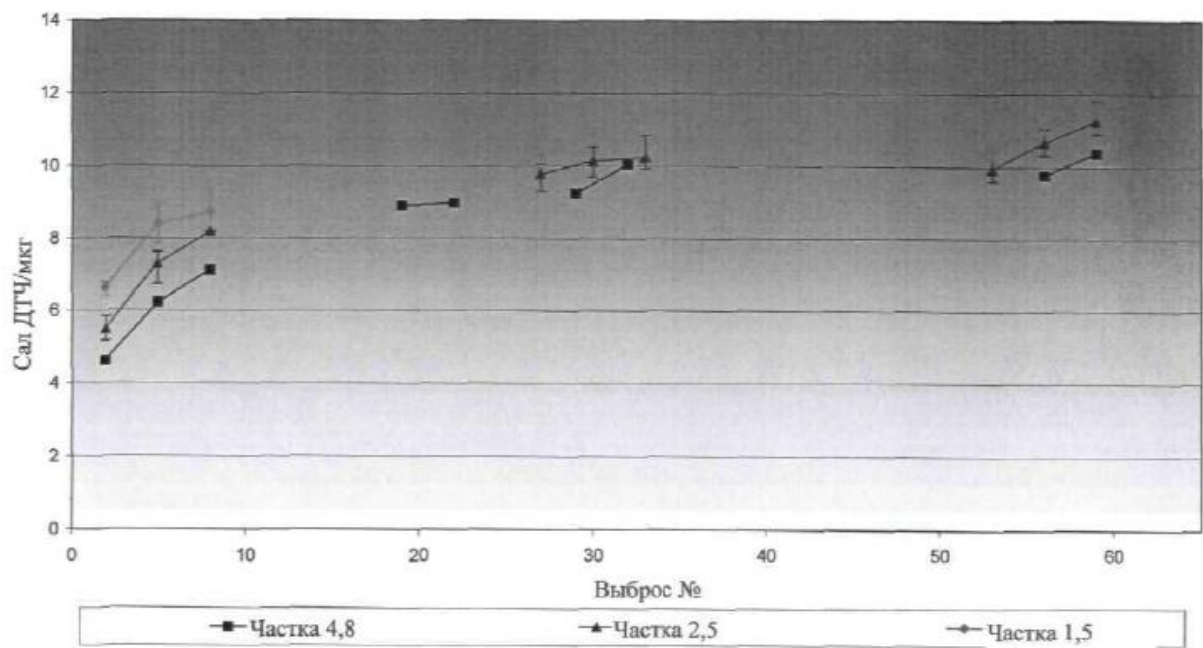
3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що наповнювач є носієм.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що носієм є лактоза.

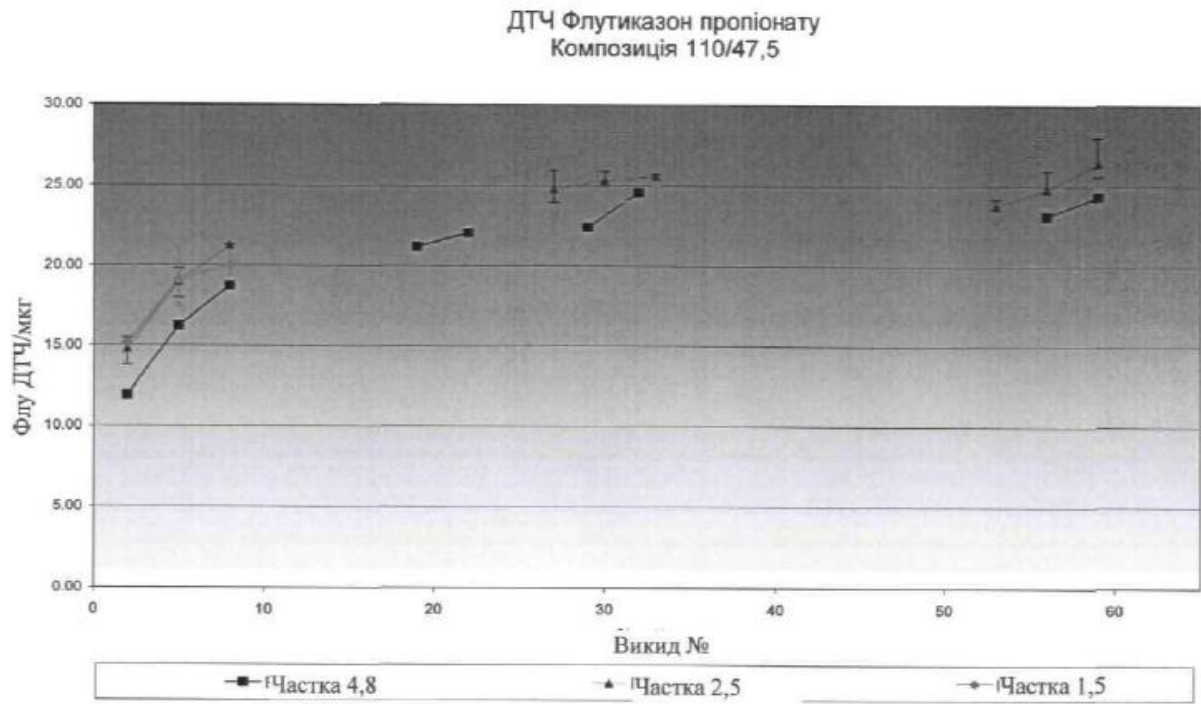


Фіг. 1

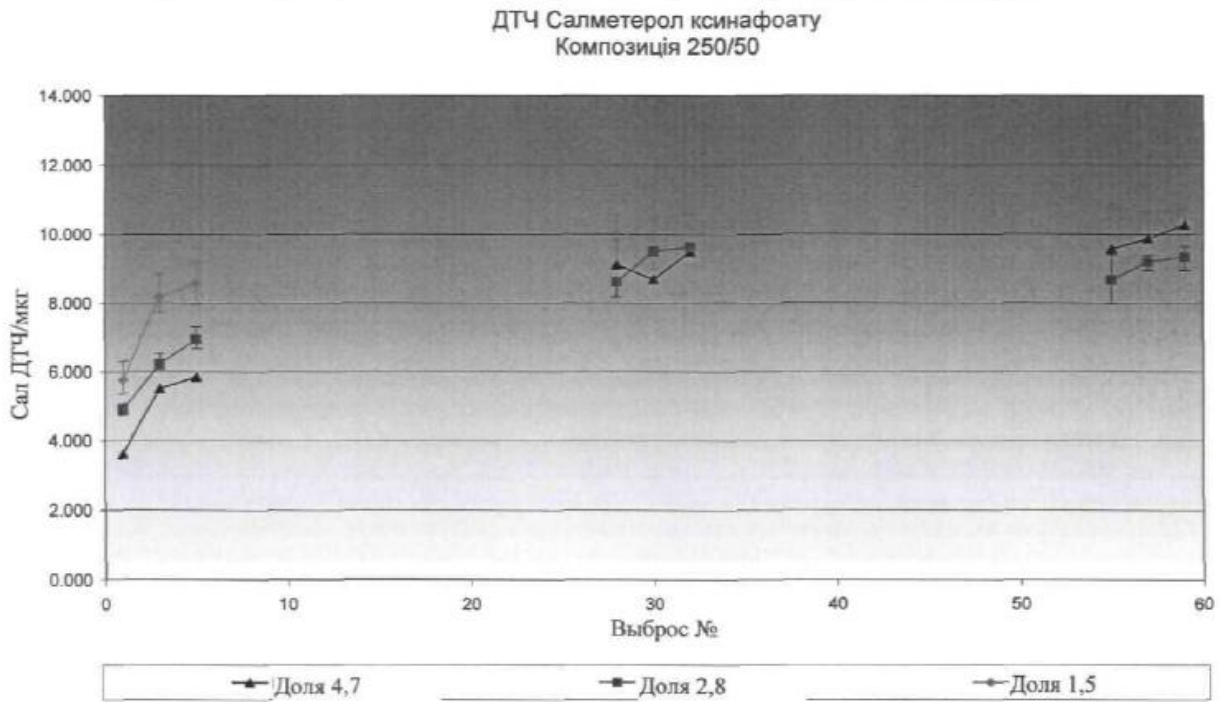
ДТЧ Салметерол ксинафоату
Композиція 110/47,5



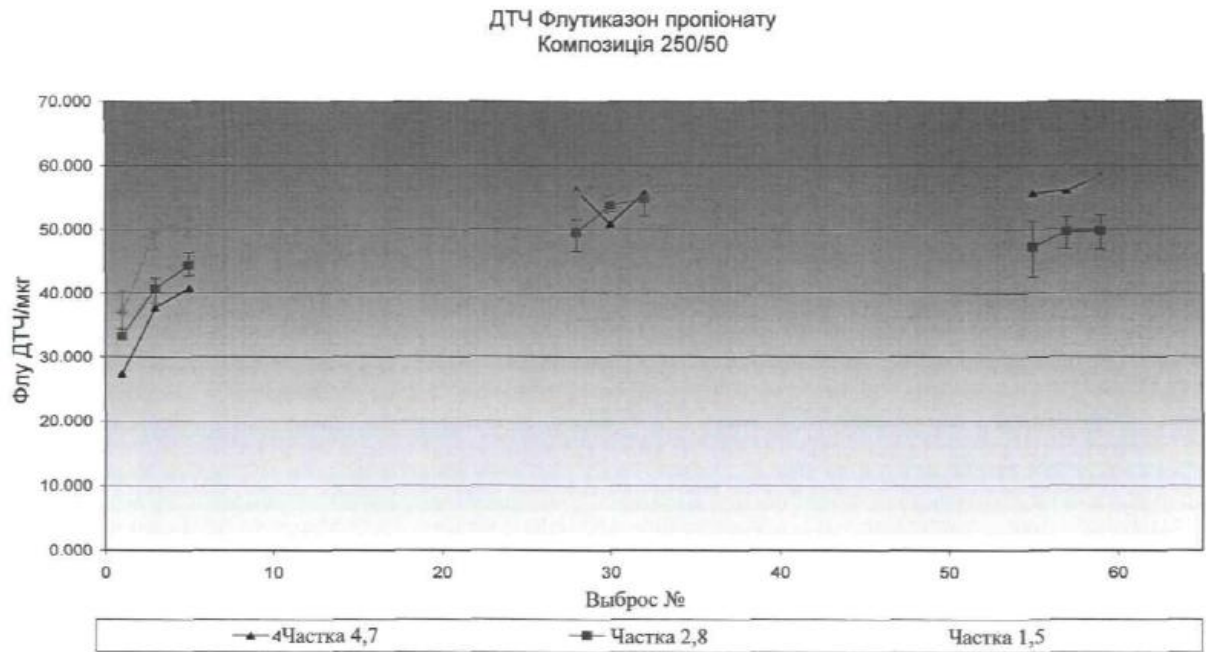
Фіг 2: Доза тонкодисперсних частинок салметеролу ксинафоату – міцність низької дози



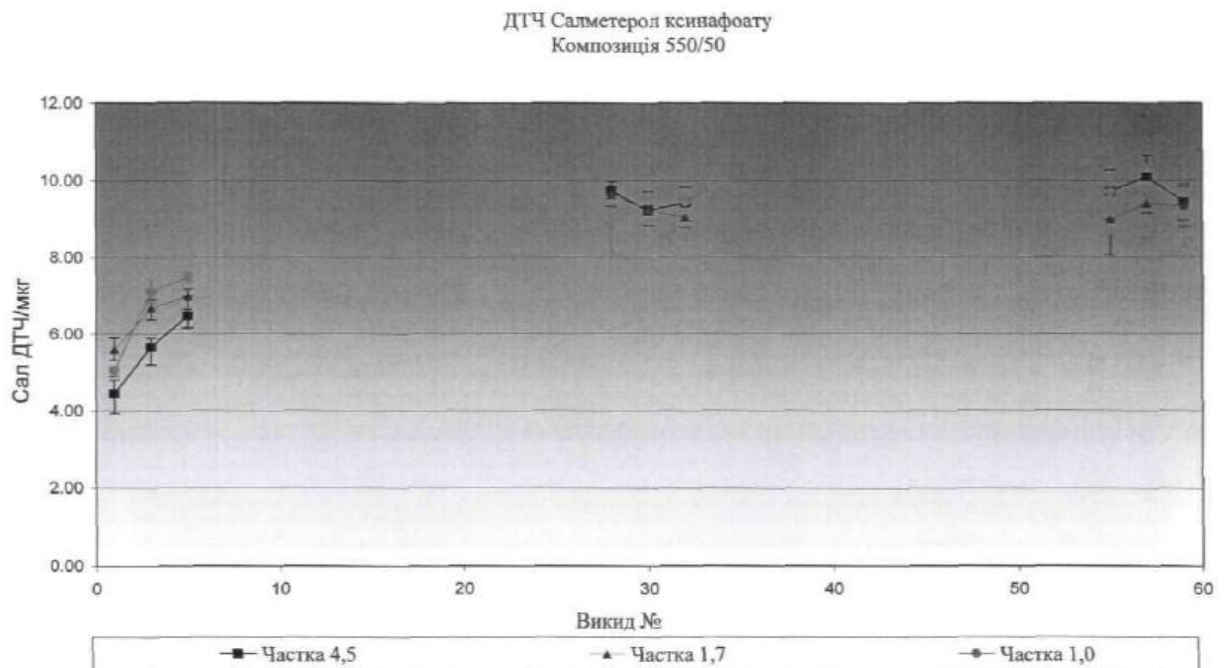
Фіг 3: Доза тонкодисперсних частинок флутиказон пропіонату – міцність низької дози



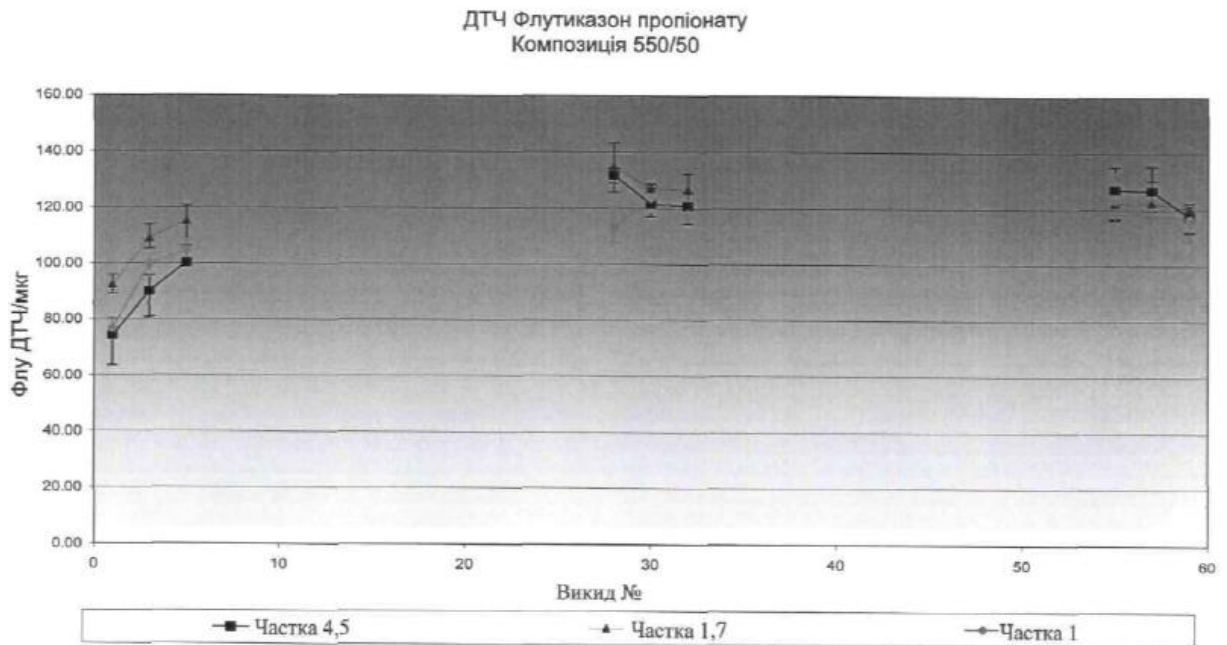
Фіг 4: Доза тонкодисперсних частинок салметерол ксинафоату – міцність низької дози



Фіг 5: Доза тонкодисперсних частинок флутиказон пропіонату – міцність низької дози



Фіг 6: Доза тонкодисперсних частинок салметерол ксинафоату – міцність низької дози



Фіг 7: Доза тонкодисперсних частинок флутиказон пропіонату – міцність низької дози

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601