



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75659** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 9/48
A61K 31/46
A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КАПСУЛА ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ, ЩО МІСТИТЬ ТІОТРОПІЙ

1

(21) 20031212504
(22) 27.05.2002
(24) 15.05.2006
(86) PCT/EP02/05600, 27.05.2002
(31) 101 26 924.2
(32) 01.06.2001
(33) DE
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Хохрайнер Дітер, АТ, Бехтольд-Петерс Кароліне, DE, Трунк Міхаель, DE, Вальц Міхаель, DE
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО. КГ, DE
(56) EP 1 072 258 A1, 31.01.2001
RU 2 073 677 C1, 20.02.1997
(57) 1. Капсула для інгаляції, яка як інгаляційний порошок містить тіотропій у суміші з фізіологічно нешкідливою допоміжною речовиною, яка **відрізняється** тим, що матеріал капсули має знижений вологовміст, що визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою та становить менше 15%.
2. Капсула для інгаляції за п.1, яка **відрізняється** тим, що матеріал капсули вибраний із групи, яка включає желатин, похідні целюлози, крохмаль, похідні крохмалю, хітозан і синтетичні полімерні матеріали.
3. Капсула для інгаляції за п.2, яка **відрізняється** тим, що матеріалом капсули є желатин у суміші з іншими добавками, вибраними з групи, яка включає поліетиленгліколь (ПЕГ), переважно ПЕГ 3350, гліцерин, сорбіт, пропіленгліколь, блокспівполімери поліетиленоксиду-поліпропіленоксиду й інші багатоатомні спирти, а також прості поліефіри.
4. Капсула для інгаляції за п.3, яка **відрізняється** тим, що матеріал капсули разом з желатином містить ПЕГ у кількості від 1 до 10мас.%, переважно від 3 до 8мас.%.
5. Капсула для інгаляції за п.3 або 4, яка **відрізняється** тим, що вологовміст матеріалу капсули, що визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, становить менше 12%, найбільш переважно менше або дорівнює 10%.
6. Капсула для інгаляції за п.2, яка **відрізняється** тим, що матеріал капсули вибраний із групи похідних целюлози, яка включає гідроксипропілметил-

2

целюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу і гідроксіетилцелюлозу.
7. Капсула для інгаляції за п.6, яка **відрізняється** тим, що вологовміст матеріалу капсули, що визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, становить менше 8%, найбільш переважно менше або дорівнює 5%.
8. Капсула для інгаляції за п.2, яка **відрізняється** тим, що матеріал капсули вибраний із групи синтетичних полімерних матеріалів, яка включає поліетилен, полікарбонат, складний поліефір, поліпропілен і поліетилентерефталат.
9. Капсула для інгаляції за п.8, яка **відрізняється** тим, що матеріал капсули вибраний із групи, яка включає поліетилен, полікарбонат і поліетилентерефталат.
10. Капсула для інгаляції за п.8 або 9, яка **відрізняється** тим, що вологовміст матеріалу капсули, що визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, становить менше 3%, найбільш переважно менше або дорівнює 1%.
11. Капсула для інгаляції за будь-яким з пп.1-10, яка **відрізняється** тим, що інгаляційний порошок містить від 0,001 до 2% тіотропію в суміші з фізіологічно нешкідливою допоміжною речовиною.
12. Капсула для інгаляції за п.11, яка **відрізняється** тим, що допоміжна речовина являє собою суміш з допоміжною речовиною, представленою у вигляді більш великих частинок із середньою величиною від 15 до 80 мкм, і допоміжною речовиною, представленою у вигляді більш дрібних частинок із середньою величиною від 1 до 9мкм, при цьому на частку допоміжною речовини, представленою у вигляді більш дрібних частинок, припадає від 1 до 20% від усієї кількості допоміжною речовини.
13. Капсула для інгаляції за п.12, яка **відрізняється** тим, що тіотропій представлено у вигляді його хлориду, броміду, йодиду, метансульфонату, пара-толуолсульфонату або метилсульфату.
14. Застосування капсули для інгаляції за будь-яким з пп.1-13 в інгаляторі, придатному для введення в організм інгаляційного порошку.
15. Застосування за п.14 для лікування астми або

(13) **C2**
(11) **75659**
(19) **UA**

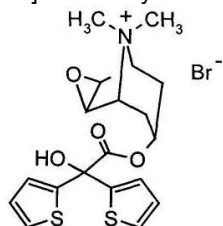
хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

16. Застосування порожньої капсули, вологовміст якої становить менше 15%, що визначається за

допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, для виготовлення капсули для інгаляції, яка містить тіотропій, за будь-яким з пп.1-13.

Даний винахід стосується капсул для інгаляції (інгалеток) з матеріалу, який має особливі властивості, який містить діючу речовину тіотропій у вигляді порошкових складів і які відрізняються підвищеною стабільністю.

Тіотропійбромід відомий із [заявки EP 418716 A1] і має таку хімічну структуру:



Тіотропійбромід є високоефективним антихолінергічним засобом з дією, яка тривало зберігається, який можна використовувати для терапевтичного лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і астми. Під тіотропієм мається на увазі вільний катіон амонію.

Для лікування вказаних вище захворювань діючу речовину найбільш доцільно вводити інгаляцією. Крім інгаляційного введення сполук, які мають бронхолітичну дію, у вигляді дозованих аерозолів або розчинів для інгаляції особливе значення має також інгаляційне введення таких діючих речовин у вигляді порошоків для інгаляції, які їх містять.

При застосуванні діючих речовин, які мають особливо високу активність, для досягнення необхідного терапевтичного ефекту разова доза повинна містити діючу речовину лише в невеликій кількості. У подібних випадках для одержання інгаляційного порошку діючу речовину, яка входить до його складу, необхідно розбавляти придатними для цієї мети допоміжними речовинами. При цьому найбільш важливою умовою, що забезпечує введення в організм діючих речовин, які мають високу активність, у постійно відтворюваній незмінній кількості, є одержання лікарського засобу у формі, яка має високу стабільність. При відсутності в лікарського засобу подібної високої стабільності забезпечити введення діючої речовини, яка міститься в ньому, в організм у постійному дозуванні неможливо.

В основу даного винаходу була покладена задача розробити капсулу для інгаляції, яка заповнюється інгаляційним порошком, який містить тіотропій, яка забезпечувала б досить високий ступінь стабільності діючої речовини.

Ще одна задача винаходу полягала в розробці капсули для інгаляції, яка завдяки стабільності її матеріалу забезпечувала б вивільнення з неї діючої речовини у високоточному дозуванні (що стосується розфасованого в кожну капсулу для інгаляції на підприємстві-виготовлювачі кількості діючої речовини і порошкової суміші, а також кіль-

кості діючої речовини, яка виходить назовні з кожної капсули для інгаляції в процесі інгаляції і безпосередньо попадає в дихальні шляхи і легені).

Задача даного винаходу полягала також у розробці капсули для інгаляції, яка забезпечувала б введення в організм діючої речовини за рахунок ефективного її спорожнювання.

Ще одна задача винаходу полягала в розробці капсул для інгаляції, які при високій стабільності і малій крихкості її матеріалу мали б легку проколюваність і тим самим не створювали б проблем при їх використанні в інгалаторах, придатних для застосування інгалеток.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що вказані вище задачі дозволяють вирішити запропоновані у винаході капсули для інгаляції (інгалетки), які більш докладно описані нижче.

Під запропонованими у винаході капсулами для інгаляції (інгалетками) маються на увазі капсули, які як інгаляційний порошок містять тіотропій у суміші з фізіологічно нешкідливою допоміжною речовиною і які відрізняються тим, що матеріал капсули має знижений вологовміст.

Поняття "знижений вологовміст" у контексті даного винаходу трактується як еквівалентне значенню вологості, яке визначається за допомогою приладу фірми TEWS, що дорівнює менше 15%.

Під поняттям "вологість, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS", у контексті даного винаходу мається на увазі вологість, яку можна визначити за допомогою вологоміра моделі MW 2200 фірми TEWS. Метод вимірювання, на якому заснований принцип роботи цього приладу, є непрямым методом визначення вологовмісту. Цей метод полягає у визначенні дії, яка здійснюється присутньою в аналізованому зразку водою на вимірюваний параметр (поглинання НВЧ-випромінювання водою, яка міститься в аналізованому продукті), з наступною індикацією результату вимірювань у вигляді відповідного значення, яке відображає ступінь поглинання НВЧ-випромінювання. Для визначення вологовмісту в масових відсотках необхідне градування вимірювального приладу з використанням для цієї мети градувальних зразків. При наступних вимірюваннях отримана в результаті градувальна крива використовується вимірювальним приладом для перерахунку однієї величини в іншу. Виміряне значення вологості аналізованого зразка, виражене в %, виводиться на індикатор і зберігається в пам'яті вимірювального приладу.

Для градування приладу фірми TEWS можна використовувати, наприклад, аналізатор з галогенною сушаркою, як це має місце згідно із даним винаходом. Оскільки для градування приладу фірми TEWS використовується аналізатор з галогенною сушаркою, вираз "вологість, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS", слід

розглядати в контексті даного винаходу як еквівалентний виразу "вологість, яка визначається за допомогою аналізатора з галогенною сушаркою". Так, наприклад, значення вологості, що дорівнює 15%, яке визначається за допомогою приладу фірми TEWS, відповідає відповідно до даного винаходу значенню вологості, яка визначається за допомогою аналізатора з галогенною сушаркою, що також дорівнює 15%. На відміну від приладу фірми TEWS, принцип роботи якого заснований на відносному методі вимірювання вологовмісту, аналізатор з галогенною сушаркою вимірює вміст вологи в матеріалі капсули в абсолютних значеннях. Вологовміст в аналізаторі з галогенною сушаркою визначається за зменшенням маси аналізованого зразка. При цьому капсули нагрівають, що супроводжується видаленням води з їх матеріалу. Сушіння капсул продовжують до постійної їх маси, після чого знімають отримані аналізатором показання. Різниця між початковим і кінцевим значеннями маси (у грамах) відповідає вмісту вологи в матеріалі капсул, і цю різницю можна перерахувати в масові відсотки. У приладі ж фірми TEWS експериментально зняті для фактично аналізованих капсул криві лише порівнюються при визначенні вологовмісту з внутрішніми еталонними кривими. Ці еталонні криві реєструють шляхом аналізу капсул з визначеним вологовмістом, абсолютний вміст вологи в матеріалі яких уже було виміряно заздалегідь за допомогою аналізатора з галогенною сушаркою. Таким шляхом встановлюється взаємозв'язок між відносним методом вимірювання, на основі якого працює прилад фірми TEWS, і абсолютним методом вимірювання вологовмісту, який лежить в основі роботи аналізатора з галогенною сушаркою.

Переважаючи відповідно до винаходу є капсули для інгаляції, вологість матеріалу яких, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, становить менше 12%, найбільш переважно $\leq 10\%$.

Під матеріалом капсули в контексті даного винаходу мається на увазі матеріал, з якого виготовлена оболонка капсули для інгаляції. Матеріалом капсули відповідно до винаходу служить матеріал, вибраний із групи, яка включає желатин, похідні целюлози, крохмаль, похідні крохмалю, хітозан і синтетичні полімери.

При застосуванні як матеріалу капсули желатину його можна використовувати в суміші з іншими добавками, вибраними з групи, яка включає поліетиленгліколь (ПЕГ), переважно ПЕГ 3350, гліцерин, сорбіт, пропіленгліколь, блокспівполімери поліетиленоксиду-поліпропіленоксиду й інші багатоатомні спирти, а також прості полієфіри. Відповідно до винаходу желатин найбільш переважно використовувати в суміші з ПЕГ, переважно з ПЕГ 3350. У цьому випадку вміст ПЕГ у запропонованій у винаході желатиновій капсулі переважно становить від 1 до 10% (мас.%), найбільш переважно від 3 до 8%. Особливо переважними є желатинові капсули із вмістом ПЕГ від 4 до 6%, при цьому найбільш переважний вміст ПЕГ становить відповідно до винаходу близько 5%. При виготовленні запропонованих у винаході капсул з желатинвмісних матеріалів їх вологість, яка визначається

за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою переважно становить менше 12%, найбільш переважно $\leq 10\%$.

Переважаючи похідними целюлози при їх застосуванні як матеріалу капсули є гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза і гідроксиетилцелюлоза. Найбільш переважно в цьому випадку використовувати як матеріал капсули гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), переважно ГПМЦ 2910. При виготовленні капсул з похідних целюлози вологість таких матеріалів, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, переважно становить менше 8%, найбільш переважно менше 5%. Виготовлені з похідних целюлози капсули для інгаляції перед їх заповненням інгаляційним порошком, який містить тіотропій, переважно піддавати сушінню до залишкової вологості, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, менше 4%, найбільш переважно менше 2%.

При використанні як матеріалу капсули синтетичних полімерів їх відповідно до винаходу переважно вибирати з групи, яка включає поліетилен, полікарбонат, складні полієфіри, поліпропілен і поліетилентерефталат. Найбільш переважним синтетичним полімером як матеріал для виготовлення запропонованих у винаході капсул для інгаляції є поліетилен, полікарбонат або поліетилентерефталат. При виготовленні капсул з поліетилену, який є одним із переважних відповідно до винаходу матеріалів, переважно застосовувати поліетилен із густиною від 900 до 1000 кг/м³, більш переважно від 940 до 980 кг/м³, найбільш переважно 960 кг/м³ (поліетилен високої густини). При виготовленні капсул із синтетичних полімерів вологість таких матеріалів, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, може за певних умов становити менше 3%, а в деяких випадках менше 1%.

Запропоновані у винаході капсули для інгаляції після їх виготовлення у вигляді порожніх капсул з одного з описаних вище матеріалів у наступному заповнюють інгаляційним порошком, який містить тіотропій. При цьому для такого заповнення капсул інгаляційним порошком можна використовувати будь-який відомий з рівня техніки метод. Так само і виготовляти порожні капсули для інгаляції, готові для розфасовування в них інгаляційного порошку, можна відомими з рівня техніки методами. Як приклад можливих методів виготовлення капсул можна назвати такі відомі з рівня техніки методи, як формовані зануренням, видувне формування, лиття під тиском, формування екструзією і формування глибокою витяжкою.

При виготовленні запропонованих у винаході капсул для інгаляції важливе значення відповідно до винаходу має сушіння порожніх капсул, якщо тільки вміст вологи в матеріалі капсул перед їх заповненням інгаляційним порошком, який містить діючу речовину, уже не знизився за рахунок їх зберігання або витримування у відповідних умовах або за рахунок їх виготовлення за відповідною технологією до досить низького рівня. Подібне сушіння продовжують до зниження ступеня воло-

гості матеріалу капсул до відповідних даному винаходу значень, які при визначенні вологості за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою становлять максимум 15%.

У контексті даного винаходу поняття "капсула для інгаляції" еквівалентно до поняття "інгалетка".

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування капсул, вологість яких, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, становить менше 15%, і які можуть бути виконані з вказаних вище матеріалів, для виготовлення інгалеток (капсул для інгаляції) з інгаляційним порошком, який містить тіотропій. У контексті даного винаходу поняття термін "капсула" стосується порожніх, тобто ще не заповнених інгаляційним порошком, капсул для інгаляції.

Переважні відповідно до винаходу капсули для інгаляції з інгаляційним порошком, який містить від 0,001 до 2% тіотропію. Найбільш переважні капсули для інгаляції з інгаляційним порошком, який містить тіотропій у кількості від 0,04 до 0,8%, переважно від 0,08 до 0,64%, найбільш переважно від 0,16 до 0,4%. Дані про процентний вміст тіотропію в інгаляційному порошку відповідають у контексті даного винаходу масовим відсоткам у перерахунку на всю кількість інгаляційного порошку.

Під тіотропієм мається на увазі вільний катіон амонію. Протионом (аніоном) можуть служити хлорид, бромід, йодид, метансульфонат, паратолуолсульфонат або метилсульфат. З переліку цих аніонів переважним є бромід. Відповідно до цього даний винахід стосується переважно інгалеток з інгаляційним порошком, який містить від 0,0012 до 2,41% тіотропійброміду. Відповідно до винаходу особливий інтерес представляють інгаляційні порошки, які містять від 0,048 до 0,96%, переважно від 0,096 до 0,77%, найбільш переважно від 0,19 до 0,48%, тіотропійброміду.

Тіотропійбромід, який є відповідно до винаходу переважним компонентом інгаляційного порошку, яким заповнюють запропоновані у винаході інгалетки, може входити до складу таких інгаляційних порошоків у вигляді його гідратів. Найбільш переважно при цьому використовувати кристалічний моногідрат тіотропійброміду. Відповідно до цього даний винахід стосується також інгалеток з інгаляційним порошком, який містить кристалічний моногідрат тіотропійброміду в кількості від 0,0012 до 2,5%. Особливий інтерес відповідно до винаходу представляють інгалетки з інгаляційним порошком, у якому вміст кристалічного моногідрату тіотропійброміду становить від 0,05 до 1%, переважно від 0,1 до 0,8%, найбільш переважно від 0,2 до 0,5%.

При згадуванні в даному описі моногідрату тіотропійброміду в контексті даного винаходу переважно мається на увазі кристалічний моногідрат тіотропійброміду, який одержується за методом синтезу, який докладно розглянутий нижче в експериментальній частині.

Використовувані в запропонованих у винаході капсулах для інгаляції (інгалетках) інгаляційні порошки разом з діючою речовиною містять також принаймні одну допоміжну речовину. Така допомі-

жна речовина може бути представлена у вигляді однорідної з погляду середньої величини її частинок фракції (наприклад у вигляді частинок розміром від 15 до 80мкм) або за певних умов може являти собою суміш з допоміжної речовини у вигляді частинок з більшою середньою величиною, яка становить від 15 до 80мкм, і допоміжної речовини у вигляді частинок з меншою середньою величиною, яка становить від 1 до 9мкм. При використанні суміші допоміжних речовин, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої величини, а інша - у вигляді частинок меншої величини, на частку допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої величини, переважно припадає від 1 до 20% від усієї кількості допоміжної речовини. Якщо запропоновані у винаході капсули для інгаляції заповнюють інгаляційними порошками, які містять допоміжну речовину у вигляді суміші фракцій, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої величини, а інша - у вигляді частинок меншої величини, то найбільш переважні такі інгаляційні порошки, у яких середній розмір частинок допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок більшої величини, становить від 17 до 50мкм, найбільш переважно від 20 до 30мкм, а середній розмір частинок допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої величини, становить від 2 до 8мкм, найбільш переважно від 3 до 7мкм. При цьому під середнім розміром, відповідно середньою величиною частинок у контексті даного винаходу мається на увазі розмір 50% усіх частинок, об'ємний розподіл яких за величиною вимірювали за допомогою лазерного дифрактометра методом сухого диспергування. При виготовленні запропонованих у винаході інгалеток переважно використовувати інгаляційні порошки, у яких на частку допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої величини, припадає від 3 до 15%, найбільш переважно від 5 до 10%, від загальної кількості допоміжної речовини. У контексті даного винаходу вказані у відсотках дані являють собою у всіх випадках масові відсотки (мас.%).

Під поняттям, які згадується в даному описі, "суміш" у контексті даного винаходу у всіх випадках мається на увазі суміш, отримана змішуванням між собою заздалегідь точно визначених компонентів. Відповідно до цього, наприклад, під сумішшю допоміжних речовин, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої величини, а інша - у вигляді частинок меншої величини, маються на увазі тільки такі суміші, які одержують змішуванням допоміжної речовини, яка є компонентом з частинками більшої величини, з допоміжною речовиною, яка є компонентом з частинками меншої величини.

Компоненти, які служать допоміжними речовинами, можуть являти собою хімічно однакові або хімічно різні речовини, при цьому переважні інгаляційні порошки, у яких такі компоненти являють собою ту саму хімічну сполуку.

При використанні як допоміжної речовини суміші різних фракцій допоміжних речовин, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої величини, а інша - у вигляді частинок меншої величини, такі фракції також можуть являти собою хімічно однакові або хімічно різні речовини, при цьому

переважні інгальційні порошки, у яких допоміжна речовина, представлена у вигляді частинок більшої величини, і допоміжна речовина, представлена у вигляді частинок меншої величини, є тією самою хімічною сполукою.

Як приклад фізіологічно сумісних допоміжних речовин, які можуть використовуватися для одержання інгальційних порошків, які можуть застосовуватися у запропонованих у винаході інгалетках, можна назвати моносахариди (наприклад глюкозу або арабінозу), дисахариди (наприклад лактозу, сахарозу, мальтозу), оліго- і полісахариди (наприклад декстрини), поліспирти (наприклад сорбіт, маніт, ксиліт), солі (наприклад хлорид натрію, карбонат кальцію) або суміші цих допоміжних речовин між собою. Переважно застосовувати моно- або дисахариди, при цьому особливо переважно застосування лактози або глюкози, насамперед, але не винятково, у формі їх гідратів. Особливо переважним відповідно до винаходу є застосування як допоміжної речовини лактози, найбільш переважно застосування моногідрату лактози.

Для введення в організм вмісту запропонованих у винаході капсул для інгальції можна, наприклад, використовувати інгалатори типу тих, які [описані в WO 94/28958]. Для введення в організм інгальційних порошків, які містяться в запропонованих у винаході інгалетках, найбільш переважно використовувати інгалатор, який показаний на доданому до опису кресленні у вигляді поелементного зображення. Такий інгалатор (кишеньковий інгалатор), призначений для інгальції порошкових лікарських засобів з капсул для інгальції, які їх містять, відрізняється наявністю корпусу 1 із двома віконцями 2, пластинчастої перегородки 3, у якій передбачені впускні отвори для повітря і яка з'єднана з призначеною для розміщення капсули камерою 6, збоку якої передбачена натискна кнопка 9, обладнана двома шліфованими голками 7 і виконана рухомою проти зусилля пружини 8, а також наявністю мундштука 12, який виконаний відкидним с можливістю повороту навколо осі 10, яка з'єднує його з корпусом 1, пластинчастою перегородкою 3 і ковпачком 11. Призначена для розміщення капсули камера закрита сітчастим фільтром 5. У зібраному стані цей фільтр утримується відповідним тримачем, жорстко з'єднаним з мундштуком 12.

Запропоновані у винаході капсули для інгальції заповнюють інгальційним порошком у кількості від 2 до 50мг, переважно від 4 до 25мг із розрахунку на одну капсулу для інгальції. У цьому випадку вміст у них тіотропію становить від 1,2 до 80мкг. При переважному вмісті інгальційного порошку в одній капсулі для інгальції, що становить від 4 до 6мг, кількість тіотропію в такій капсулі для інгальції становить від 1,6 до 48мкг, переважно від 3,2 до 38,4мкг, найбільш переважно від 6,4 до 24мкг. При цьому вміст тіотропію, що становить, наприклад, 18мкг, відповідає вмісту тіотропійброміду, що дорівнює приблизно 21,7мкг.

Відповідно до цього капсули для інгальції, які містять інгальційний порошок у кількості від 3 до 10мг, відповідно до винаходу містять переважно від 1,4 до 96,3мкг тіотропійброміду. При переважному вмісті інгальційного порошку в одній капсулі

для інгальції, що становить від 4 до 6мг, кількість тіотропійброміду в ній становить від 1,9 до 57,8мкг, переважно від 3,9 до 46,2мкг, найбільш переважно від 7,7 до 28,9мкг. При цьому вміст тіотропійброміду, що становить, наприклад, 21,7мкг, відповідає вмісту моногідрату тіотропійброміду, рівному приблизно 22,5мкг.

Отже, капсули для інгальції, які містять інгальційний порошок у кількості від 3 до 10мг, містять переважно від 1,5 до 100мкг моногідрату тіотропійброміду. При переважному вмісті інгальційного порошку в одній капсулі для інгальції, що становить від 4 до 6мг, кількість моногідрату тіотропійброміду в ній становить від 2 до 60мкг, переважно від 4 до 48мкг, найбільш переважно від 8 до 30мкг.

Одна з відмінних рис запропонованих у винаході капсул для інгальції полягає відповідно до покладеної в основу даного винаходу задачею в тому, що вони забезпечують введення в організм лікарського препарату, який міститься в них, в однократному дозуванні із стабільно високою точністю. При цьому коливання кількостей лікарського препарату, які вводяться за один прийом, становлять менше 8%, переважно менше 6%, найбільш переважно менше 4%.

Інгальційні порошки, які переважно використовуються для заповнення запропонованих у винаході капсул для інгальції, одержують описаним нижче методом. Спочатку в тих випадках, коли як допоміжну речовину передбачається використовувати допоміжну речовину у вигляді суміші різних фракцій, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої величини, а інша - у вигляді частинок меншої величини, з вихідних матеріалів, узятих у необхідних мірних кількостях, готують суміш допоміжних речовин. Якщо ж як допоміжна речовина використовується однорідна з погляду середньої величини її частинок фракція (наприклад частинки величиною від 15 до 80мкм), то вказана перша стадія змішування відсутня. Потім з допоміжної речовини або при необхідності суміші допоміжних речовин і діючої речовини одержують інгальційний порошок. При цьому запропоновані у винаході капсули для інгальції до їх заповнення інгальційним порошком, який містить тіотропій, піддають сушінню до зниження їх вологості, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS або аналізатора з галогенною сушаркою, до відповідного винаходу максимально припустимого рівня. На завершення за відомим з рівня техніки методами виготовляють капсули для інгальції, які містять порошок.

У розглянутих нижче методах одержання інгальційних порошків вказані компоненти застосовують у масових кількостях, які відповідають кількостям, вказаним вище при описі складів інгальційних порошків.

При використанні як допоміжної речовини суміші, яка складається з допоміжної речовини з частинками більшої величини і допоміжної речовини з частинками меншої величини, ці допоміжні речовини, представлені у вигляді частинок більшої і меншої величини, завантажують у відповідний змішувач. Обидва ці компоненти переважно подавати в змішувач через ситовий гранулятор з розміром отворів сита від 0,1 до 2мм, більш переважно

но від 0,3 до 1мм, найбільш переважно від 0,3 до 0,6мм. При цьому в змішувач переважно спочатку завантажувати допоміжну речовину з частинками більшої величини, а потім подавати в нього допоміжну речовину з частинками меншої величини.

При такій технології змішування обидва компоненти суміші переважно подавати окремими порціями, завантажуючи в змішувач спочатку частину допоміжної речовини з частинками більшої величини, а потім поперемінно додаючи в нього допоміжні речовини, представлені у вигляді частинок меншої і більшої величини. При одержанні суміші допоміжних речовин найбільш переважним є почергове, пошарове просіювання обох компонентів. У цьому випадку обидва компоненти переважно просіювати по черзі шарами, кількість яких для кожного компонента становить по 15-45, переважно по 20-40, шарів. Обидві допоміжні речовини можна змішувати між собою вже в процесі подачі обох цих компонентів у змішувач. Більш переважно, однак, починати змішування обох компонентів суміші тільки після їх пошарового просіювання.

Очевидно, що при використанні допоміжної речовини у вигляді однорідної з погляду величини його частинок фракції (наприклад у вигляді частинок із середньої величиною від 15 до 80мкм), описана вище стадія відсутня.

На наступній стадії допоміжну речовину або за певних умов суміш допоміжних речовин і діючу речовину завантажують у відповідний змішувач. Середня величина частинок використовуваної діючої речовини становить від 0,5 до 10мкм, переважно від 1 до 6мкм, найбільш переважно від 2 до 5мкм. Обидва ці компоненти переважно подавати в змішувач через ситовий гранулятор з розміром отворів сита від 0,1 до 2мм, більш переважно від 0,3 до 1мм, найбільш переважно від 0,3 до 0,6мм. При цьому в змішувач переважно спочатку завантажувати допоміжну речовину, а потім подавати в нього діючу речовину. При такій технології змішування обидва компоненти суміші переважно подавати окремими порціями. При використанні суміші допоміжних речовин найбільш переважним є почергове, пошарове просіювання обох компонентів. У цьому випадку обидва компоненти переважно просіювати по черзі шарами, кількість яких для кожного компонента становить по 25-60, переважно по 30-60, шарів. Суміш допоміжних речовин можна змішувати з діючою речовиною вже в процесі подачі обох цих компонентів у змішувач. Більш переважно, однак, починати змішування обох компонентів тільки після їх пошарового просіювання. Отриману таким шляхом порошкову суміш при необхідності можна повторно одно- або багаторазово пропускати через ситовий гранулятор і потім кожного разу після чергового просіювання піддавати її подальшому процесу змішування.

Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу капсули для інгаляції після їх заповнення інгаляційним порошком, який містить тіотропійбромід, отриманим за описаною вище методикою, піддають описаному нижче процесу сушіння. Заповнені інгаляційним порошком капсули спочатку на першій стадії (стадія сушіння) витримують протягом 0,5-10год., переважно протягом 1,5-7год.,

більш переважно протягом 2-5,5год., найбільш переважно протягом приблизно 2,5-4,5год., при температурі приблизно від 10 до 50°C, переважно від 20 до 40°C, найбільш переважно приблизно від 25 до 35°C, в атмосфері з відносною вологістю максимум 30%, переважно максимум 20%, найбільш переважно приблизно 5-15%. Під відносною вологістю (ВВ) у контексті даного винаходу мається на увазі відношення пружності водяної пари (парціального тиску водяної пари) до пружності насиченої водяної пари при тій же температурі. На другій стадії (стадія приведення в рівноважний стан), що безпосередньо відбувається за першою стадією, капсули витримують протягом 0,5-10год., переважно протягом 1,5-7год., більш переважно протягом 2-5,5год., найбільш переважно протягом приблизно 2,5-4,5год., при температурі приблизно від 10 до 50°C, переважно від 20 до 40°C, найбільш переважно приблизно від 25 до 35°C, в атмосфері з відносною вологістю максимум 35%, переважно максимум 25%, найбільш переважно приблизно 10-20%. Після цього при необхідності відбувається стадія охолодження, якщо на попередніх стадіях температуру встановлювали на значення, що перевищують кімнатну температуру (тобто 23°C). На цій стадії охолодження капсули витримують протягом 0,1-6год., переважно протягом 0,5-4год., більш переважно протягом 0,75-2,5год., найбільш переважно протягом приблизно 1-2год., при температурі порядку 23°C в атмосфері з відносною вологістю максимум 35%, переважно максимум 25%, найбільш переважно приблизно 10-20%. В одному з особливо переважних варіантів відносно вологості, в умовах якої здійснюють стадію приведення в рівноважний стан і стадію охолодження, встановлюють на ідентичні значення.

У контексті даного винаходу під поняттям "діюча речовина" мається на увазі тіотропій. При цьому щоразу при згадуванні тіотропії, який представляє собою вільний катіон амонію, відповідно до винаходу маються на увазі і його солі (сіль тіотропії), які містять як протиіон аніон. Під використовуваними згідно із даним винаходом солями тіотропії маються на увазі сполуки, які крім тіотропії містять як протиіон (аніон) хлорид, бромід, йодид, метансульфонат, пара-толуолсульфонат або метилсульфат. Відповідно до винаходу з усіх солей тіотропії переважним є тіотропійбромід. Згідно із даним винаходом при згадуванні тіотропійброміду завжди маються на увазі і всі його можливі аморфні і кристалічні модифікації. При цьому кристалічні структури таких модифікацій можуть, наприклад, містити молекули розчинника. Серед усіх кристалічних модифікацій тіотропійброміду переважні відповідно до винаходу ті з них, до складу яких входять молекули води (гідрати). Згідно із даним винаходом найбільш переважно використовувати моногідрат тіотропійброміду, який одержується відповідно до докладно розглянутого нижче методу.

Для за пропонованих у винаході капсул для інгаляції, які містять тіотропій, тіотропій спочатку необхідно перевести у форму, придатну для фармацевтичного застосування. З цією метою тіотропійбромід, який можна одержувати за способом,

описаному в EP 418716 A1, переважно піддають кристалізації на наступній стадії. При цьому залежно від вибраних умов проведення реакції й вибраного розчинника тіотропійбромід одержують у різних кристалічних модифікаціях. При створенні винаходу було встановлено, що при виготовленні запропонованих у винаході капсул для інгаляції найбільш доцільно використовувати кристалічний моногідрат тіотропійброміду.

Нижче винахід більш докладний розглянуто на прикладах, при цьому, однак, обсяг винаходу не обмежений розглянутими в цих прикладах конкретними варіантами його здійснення.

Вихідні матеріали

У наведених нижче прикладах як допоміжну речовину використовують моногідрат лактози (200M). Як останню можна використовувати, наприклад, продукт, який випускається фірмою DMV International, 5460 Вегель, Голландія, під торговим найменуванням Pharmatose 200M.

При застосуванні сумішей допоміжних речовин вказаний моногідрат лактози (200M) використовують у наведених нижче прикладах також як допоміжну речовину, представлену у вигляді частинок більшої величини. Як таку речовину так само можна використовувати, наприклад, продукт, який випускається фірмою DMV International, 5460 Вегель, Голландія, під торговим найменуванням Pharmatose 200M.

При застосуванні сумішей допоміжних речовин як допоміжну речовину, представлену у вигляді частинок меншої величини в наведених нижче прикладах використовують моногідрат лактози (5мкм). Його можна одержувати традиційними методами (мікронізацією) з моногідрату лактози 200M. Як моногідрат лактози 200M можна використовувати, наприклад, продукт, який випускається фірмою DMV International 5460, Вегель, Голландія, під торговим найменуванням Pharmatose 200M.

Одержання кристалічного моногідрату тіотропійброміду

У реактор заливають 25,7кг води і додають 15,0кг тіотропійброміду. Суміш нагрівають до 80-90°C в перемішують при цій температурі до утворення прозорого розчину. У 4,4кг води суспендують зволожену водою активоване вугілля (0,8кг), цю суміш додають до розчину, який містить тіотропійбромід, і додатково промивають 4,3кг води. Отриману таким шляхом суміш перемішують принаймні протягом 15хв. при 80-90°C і потім подають через фільтр, який обігрівается, в апарат із оболонкою, попередньо нагрітою до температури 70°C. Фільтр додатково промивають 8,6 кг води. Потім вміст апарата охолоджують із швидкістю 3-5°C/20хв. до температури 20-25°C. Далі апарат охолоджують до 10-15°C з допомогою холодної води і завершують кристалізацію шляхом наступного перемішування принаймні протягом однієї години. Кристалізатор відокремлюють пропусканням через сушарку з нутч-фільтром і потім відділену суспензію кристалів промивають 9л холодної води (10-15°C) і холодним ацетоном (10-15°C). Отримані кристали сушать при 25°C протягом 2год. у струмені азоту. Вихід: 13,4кг моногідрату тіотропійброміду (86% від теорії).

Отриманий описаним вище способом криста-

лічний моногідрат тіотропійброміду досліджували за допомогою ДСК (диференціальна сканувальна калориметрія). На отриманій ДСК-діаграмі є два характерні сигнали. Перший з них, порівняно широкий ендотермічний сигнал, який знаходиться у діапазоні від 50 до 120°C, зумовлений зневодненням моногідрату тіотропійброміду до безводної форми. Другий, порівняно вузький ендотермічний пік, який припадає на температуру 230±5°C, зв'язаний з розплавленням аналізованої речовини. Ці дані були отримані за допомогою приладу Mettler DSC 821, а для обробки використовували пакет програм STAR фірми Mettler. Дані одержували при швидкості нагрівання 10K/хв.

Характеристики кристалічного моногідрату тіотропійброміду визначали за допомогою ІЧ-спектроскопії. Експериментальні дані одержували за допомогою ІЧ-спектрометра з фур'є-перетворенням (ІЧФП-спектрометра) фірми Nicolet і обробляли з використанням розробленого фірмою Nicolet пакета програм OMNIC, версія 3.1. Вимірювання проводили з використанням 2,5мкмолів моногідрату тіотропійброміду в 300мг KBr.

Дані для деяких з основних смуг отриманого ІЧ-спектра наведені нижче в таблиці.

Таблиця

Хвильове число (см ⁻¹)	Належність	Тип коливань
3570,3410	O-H	валентне коливання зв'язку
3105	арил C-H	валентне коливання зв'язку
1730	C=O	валентне коливання зв'язку
1260	епоксид O	валентне коливання зв'язку
1035	складний ефір C-CO	валентне коливання зв'язку
720	тіофен	позаплощинне коливання циклу

Згідно із даними рентгеноструктурного аналізу монокристалів отриманий описаним вище способом кристалічний моногідрат тіотропійброміду має просту моноклінну комірку наступних розмірів: a=18,0774 Å, b=11,9711 Å, c=9,9321 Å, β=102,691°, V=2096,96 Å³. Ці дані були отримані за допомогою колового дифрактометра типу AFC7R-4 (Rigaku) з використанням монохроматичного К α -випромінювання міді. Для уточнення структурних особливостей і деталізації кристалічної структури використовували прямі методи (програма SHELXS86) і FMLQ-деталізацію (програма TeXsan).

Отриманий таким шляхом кристалічний моногідрат тіотропійброміду мікронізують за відомими методами для одержання діючої речовини у вигляді частинок, середня величина яких відповідає запропонованим у винаході характеристикам.

Нижче розглянута методика визначення середньої величини частинок різних компонентів композиції, яка міститься в запропонованих у винаході капсулах для інгаляції.

А. Визначення гранулометричного складу тонкодисперсної лактози

Вимірювальна апаратура і настроювальні параметри

З апаратурою працюють відповідно до розро-

бленої виробником інструкцією з експлуатації.

Вимірювальний прилад:	спектрометр типу HELOS для визначення гранулометричного складу за дифракцією лазерного випромінювання (фірма SympaTec)
Диспергатор:	диспергатор типу RODOS для сухого диспергування з нутч-фільтром (фірма SympaTec)
Маса зразка:	починаючи з 100мг
Подача продукту:	віброжолоб типу Vibri (фірма SympaTec)
Частота вібрацій віброжолоба:	із зростанням від 40 до 100%
Тривалість подачі продукту:	1-15с (при масі зразка 100мг)
Фокусна відстань:	100мм (діапазон вимірювань від 0,9 до 175мкм)
Тривалість вимірювань:	приблизно 15с (при масі зразка 100мг)
Тривалість циклу:	20мс
Пуск/зупинка при:	1% на каналі 28
Диспергуючий газ:	стиснене повітря
Тиск:	3 бари
Розрідження:	максимальне
Режим обробки:	HRLD (дифракція лазерного випромінювання високого розділення)

Підготовка зразків/подача продукту

Принаймні 100мг аналізованої речовини насипають на гральну карту. Ребрами іншої гральної карти подрібнюють усі порівняно великі агрегати. Потім порошок рівномірним тонким шаром розподіляють по передній половині віброжолоба (починаючи з відстані приблизно 1см від переднього краю). Після початку вимірювань частоту вібрацій віброжолоба змінюють від приблизно 40% до 100% (до кінця процесу вимірювання). Тривалість подачі всього зразка становить 10-15с.

Б. Визначення гранулометричного складу мікронізованого моногідрату тіотропійброміду

Вимірювальна апаратура і настроювальні параметри

З апаратурою працюють відповідно до розробленої виробником інструкцією з експлуатації.

Вимірювальний прилад:	спектрометр типу HELOS для визначення гранулометричного складу за дифракцією лазерного випромінювання (фірма SympaTec)
Диспергатор:	диспергатор типу RODOS для сухого диспергування з нутч-фільтром (фірма SympaTec)
Маса зразка:	50-400мг
Подача продукту:	віброжолоб типу Vibri (фірма SympaTec)
Частота вібрацій віброжолоба:	із зростанням від 40 до 100%
Тривалість подачі продукту:	15-25с (при масі зразка 200мг)
Фокусна відстань:	100мм (діапазон вимірювань від 0,9 до 175мкм)
Тривалість вимірювань:	приблизно 15 с (при масі зразка 200 мг)
Тривалість циклу:	20 мс
Пуск/зупинка при:	1% на каналі 28
Диспергуючий газ:	стиснене повітря
Тиск:	3 бари
Розрідження:	максимальне
Режим обробки:	HRLD

Підготовка зразків/подача продукту

Принаймні 200мг аналізованої речовини насипають на гральну карту. Ребрами іншої гральної карти подрібнюють усі порівняно великі агрегати. Потім порошок рівномірним тонким шаром розподіляють по передній половині віброжолоба (починаючи з відстані приблизно 1см від переднього краю). Після початку вимірювань частоту вібрацій віброжолоба змінюють від приблизно 40% до 100% (до кінця процесу вимірювання). Подача зразка повинна бути по можливості безперервною. При цьому маса продукту не повинна бути занадто великою для досягнення потрібного ступеня диспергування. Тривалість подачі всього зразка при його масі 200мг становить, наприклад, приблизно 15-25с

В. Визначення гранулометричного складу лактози 200М

Вимірювальна апаратура і настроювальні параметри

З апаратурою працюють відповідно до розробленої виробником інструкцією з експлуатації.

Вимірювальний прилад:	спектрометр типу HELOS для визначення гранулометричного складу за дифракцією лазерного випромінювання (фірма SympaTec)
Диспергатор:	диспергатор типу RODOS для сухого диспергування з нутч-фільтром (фірма SympaTec)
Маса зразка:	500мг
Подача продукту:	віброжолоб типу Vibri (фірма SympaTec)
Частота вібрацій віброжолоба:	із зростанням від 18 до 100%
Фокусна відстань (1):	200мм (діапазон вимірювань від 1,8 до 350мкм)
Фокусна відстань (2):	500мм (діапазон вимірювань від 4,5 до 875мкм)
Тривалість вимірювань/тривалість інтервалу між операціями:	10с
Тривалість циклу:	10мс
Пуск/зупинка при:	1% на каналі 19
Тиск:	3 бари
Розрідження:	максимальне
Режим обробки:	HRLD

Підготовка зразків/подача продукту

Приблизно 500мг аналізованої речовини насипають на гральну карту. Ребрами іншої гральної карти подрібнюють усі порівняно великі агрегати. Потім порошок переносять у нутч-фільтр віброжолоба. При цьому нутч-фільтр розташовують на відстані 1,2-1,4мм від віброжолоба. Після початку вимірювань амплітуду коливань віброжолоба збільшують з 0 до 40% до досягнення безперервності руху потоку продукту. Після цього амплітуду знижують приблизно до 18%. Наприкінці вимірювання амплітуду підвищують до 100%

Устаткування

Для одержання інгальційних порошків можна застосовувати, наприклад, таке устаткування:

Змішувач, відповідно змішувач для порошків: змішувач з ренським колесом об'ємом 200л, тип

DFW80N-4, виробник: фірма Engelsmann, D-67059 Людвігсхафен.

Ситовий гранулятор: Quadro Comil, тип 197-S, виробник: фірма Joisten & Kettenbaum, D-51429 Бергиш-Гладбах.

Приладом фірми TEWS для визначення вологості служить вказаний нижче вологомір, з яким працюють відповідно до розробленої виготовлювачем інструкцією з експлуатації.

Прилад фірми TEWS для визначення вологості

Виготовлювач:	фірма TEWS Elektronik, Гамбург
Тип:	MW 2200
Діапазон вимірювань:	від 1%-ної до 85%-ної вологості
Точність вимірювань:	у межах 1% від кінцевого значення в вибраному діапазоні вимірювань
Електроживлення:	від мережі змінного струму напругою 220 В \pm 10%, 50-60Гц

Аналізатором з галогенною сушаркою для визначення вологості, призначеним також для перевірки придатності приладу фірми TEWS для використання в передбачених даним винаходом цілях, служить вказаний нижче прилад, з яким працюють відповідно до розробленої виготовлювачем інструкцією з експлуатації.

Аналізатор з галогенною сушаркою для визначення вологості

Аналізатор з галогенною сушаркою Mettler HR 73, виготовлювач: фірма Mettler-Toledo, D-35396 Гісен.

Для заповнення порожніх капсул інгальційним порошком, який містить тіотропій, використовують вказане нижче устаткування.

Машина для заповнення капсул:

MG2, тип G100, виробник: фірма MG2 S.r.l, I-40065 Піан ді Масіна ді Піаноро (Болонья) (Pian di Macina di Pianoro (BO)), Італія.

Приклад 1

1.1. Суміш допоміжних речовин

Як допоміжну речовину, представлену у вигляді частинок більшої величини, використовують призначений для використання в інгальційних цілях моногідрат лактози (200М) у кількості 31,82кг. Як допоміжну речовину, представлену у вигляді частинок меншої величини, використовують моногідрат лактози (5мкм) у кількості 1,68кг. В отриманій із вказаних компонентів суміші допоміжних речовин у кількості 33,5кг на частку допоміжної речовини, представленної у вигляді частинок меншої величини, припадає 5%.

У відповідний змішувач спочатку через відповідний ситовий гранулятор з розміром отворів сита 0,5мм завантажують приблизно від 0,8 до 1,2кг призначеного для використання в інгальційних цілях моногідрату лактози (200М). Після цього поперемінно просіюванням через сито пошарово подають моногідрат лактози (5мкм) порціями приблизно по 0,05-0,07кг і призначений для використання в інгальційних цілях моногідрат лактози (200М) порціями по 0,8-1,2кг. Кількість шарів, якими подають призначений для використання в інгальційних цілях моногідрат лактози (200М) і моногідрат лактози (5мкм), становить 31 і 32 шари відповідно (допуск: ± 6 шарів).

Просіяні таким шляхом компоненти потім перемішують у змішувачі (перемішування: 900 обертів).

1.2: Кінцева суміш

Для одержання кінцевої суміші використовують 32,87кг суміші допоміжних речовин (із стадії 1.1) і 0,13кг мікронізованого моногідрату тіотропійброміду. В отриманому з вказаних компонентів інгальційному порошку в кількості 33,0кг на частку діючої речовини припадає 0,4%.

Якщо як допоміжну речовину застосовують однорідну з погляду середньої величини її частинок фракцію, то відповідно використовують тільки моногідрат лактози (200М) у кількості 32,87кг. У цьому випадку, як очевидно, стадія 1.1 відсутня.

У відповідний змішувач спочатку через відповідний ситовий гранулятор з розміром отворів сита 0,5мм завантажують приблизно 1,1-1,7кг допоміжної речовини або суміші допоміжних речовин (із стадії 1.1). Після цього поперемінно просіюванням через сито почергово подають моногідрат тіотропійброміду порціями приблизно по 0,003кг і допоміжну речовину або суміш допоміжних речовин (із стадії 1.1) порціями по 0,6-0,8кг. Кількість шарів, якими подають допоміжну речовину або суміш допоміжних речовин і діючу речовину, становить 47 і 45 шарів відповідно (допуск: ± 9 шарів).

Просіяні в такий спосіб компоненти інгальційного порошку потім перемішують у змішувачі (перемішування: 900 обертів). Отриману кінцеву суміш ще двічі пропускають через ситовий гранулятор і потім після кожного просіювання перемішують (перемішування: 900 обертів).

Приклад 2

З використанням суміші, приготовленої відповідно до прикладу 1, виготовляють капсули для інгальції (інгалетки) наступного складу:

моногідрат тіотропійброміду:	0,0225мг
моногідрат лактози (200М):	5,2025мг
моногідрат лактози (5мкм):	0,2750мг
твердожелатинова капсула (5% ПЕГ 3350, вологість, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS, 9%):	49,0мг
Всього:	54,5мг

Приклад 3

Капсули для інгальції наступного складу:

моногідрат тіотропійброміду:	0,0225мг
моногідрат лактози (200М):	4,9275мг
моногідрат лактози (5 мкм):	0,5500мг
твердожелатинова капсула (5% ПЕГ 3350, вологість, яка визначається за допомогою приладу фірми TEWS, 9%):	49,0мг
Всього:	54,5мг

Інгальційний порошок, необхідний для виготовлення капсул для інгальції, одержували аналогічно до прикладу 1.

Приклад 4

Капсули для інгальції наступного складу:

моногідрат тіотропійброміду:	0,0225мг
моногідрат лактози (200М):	5,2025мг
моногідрат лактози (5мкм):	0,2750мг
ГПМЦ (вологість, яка визначається за допомогою приладу фірми	49,0мг

TEWS, <2%):

Всього: 54,5мг

Інгаляційний порошок, необхідний для виготовлення капсул для інгаляції, одержували аналогічно до прикладу 1.

Приклад 5

Капсули для інгаляції наступного складу:

моногідрат тіотропійброміду: 0,0225мг

моногідрат лактози (200М): 5,2025мг

моногідрат лактози (5мкм): 0,2750мг

поліетилен (вологість, яка визначається за допомогою приладу

фірми TEWS, <1%): 100,0мг

Всього: 105,5мг

Інгаляційний порошок, необхідний для виготовлення капсул для інгаляції, одержували аналогічно до прикладу 1.

Приклад 6

Капсули для інгаляції наступного складу:

моногідрат тіотропійброміду: 0,0225мг

моногідрат лактози (200М): 5,4775мг

поліетилен (вологість, яка визначається за допомогою приладу

фірми TEWS, <1%): 100,0мг

Всього: 105,5мг

Інгаляційний порошок, необхідний для виготовлення капсул для інгаляції, одержували аналогічно до прикладу 1.

Приклад 7

З використанням суміші, приготовленої відповідно до прикладу 1, виготовляють капсули для інгаляції (інгаletки) наступного складу:

моногідрат тіотропійброміду: 0,0225мг

моногідрат лактози (200М): 5,2025мг

моногідрат лактози (5мкм): 0,2750мг

твердожелатинова капсула (5% ПЕГ 3350): 49,0мг

Всього: 54,5мг

Вміст води в матеріалі цих капсул їх витри-

муванням у відповідних кліматичних умовах у камері штучного клімату доводили приблизно до 8,7% (за результатами вимірювань за допомогою НВЧ-вологоміра фірми TEWS) відповідно до наступної методики. Спочатку проводять стадію сушіння, за якою відбувається так звана стадія приведення в рівноважний стан. Потім капсули піддають витримуванию на так званій стадії охолодження. Відразу ж після цього висушені таким шляхом капсули упаковують у відповідні стабільні при зберіганні в'язки або аналогічну упаковку.

Технологічні параметри

Настроювання кліматичних умов на наступні задані значення:

стадія сушіння: 30°C

10% ВВ

3,5год.

стадія приведення в рівноважний стан:

30°C

16% ВВ

3,5год.

стадія охолодження:

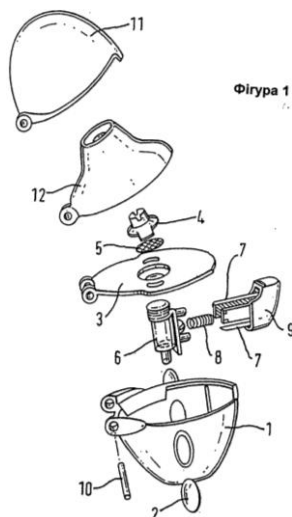
23°C

16% ВВ

1,5год.

Під відносною вологістю (ВВ) у контексті даного винаходу мається на увазі відношення пружності водяної пари (парціального тиску водяної пари) до пружності насиченої водяної пари при тій же температурі.

Під середньою величиною, відповідно середнім розміром частинок у контексті даного винаходу мається на увазі виражене в мкм значення, при якому 50% частинок, величина яких задовольняє деякому об'ємному розподілу, мають менший у порівнянні з вказаним значенням або той же розмір. Сумарний розподіл частинок за величиною визначають за методом дифракції лазерного випромінювання/сухого диспергування.



Фігура 1