



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57762

(13) C2

(51) 7 A61K9/14, A61K9/72,  
A61K31/56, A61P11/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СУХА ПОРОШКОВА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ БУДЕЗОНІД, СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 99074042

(22) 13 01 1998

(24) 15 07 2003

(86) PCT/SE98/00038, 13 01 1998

(31) 9700133-3

(32) 20 01 1997

(33) SE

(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р

(72) Трофаст Іан, SE

(73) АСТРА АКТІСБОЛАГ, SE

(56) US 4590206 A 20 05 1986,

US 5551489 A 03 09 1996

(57) 1 Суха порошкова композиція, яка містить будезонід і носій, в якій обидві речовини знаходяться в вискодисперсному стані та істотно рівномірно розподілені, при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28 – 0,38 г/мл

2 Композиція згідно з п. 1, в якій об'ємна густина складає 0,30 – 0,36 г/мл

3 Композиція згідно з п. 1 або 2 для використання при лікуванні респіраторних розладів

4 Композиція згідно з п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що її використовують у виробництві лікувального засобу у терапії

5 Спосіб виготовлення композиції згідно з п. 1, який включає

(а) мікронізацію будезоніду та носія,

(б) за необхідністю, кондиціювання продукту, та

(в) сфероїдизацію доти, поки буде отримана потрібна насипна об'ємна густина

6 Спосіб згідно з п. 5, який включає операцію ремікронізації з низькою підведеною потужністю після операції (б)

7 Спосіб лікування страждаючого від респіраторних розладів пацієнта, який включає вживання пацієнтом терапевтично ефективної кількості композиції згідно з п. 1 або 2

Сильнодіючи лікувальні засоби, які можливо застосовувати інгаляціями, внаслідок труднощів виготовлення точних доз звичайно створюють у поєднанні з такими носіями, як лактоза. При розбавленні цих лікувальних засобів різниці у масі композиції призводять до менших варіацій доз лікувального засобу в порівнянні з нерозбавленими лікувальними засобами. Ці композиції звичайно складаються з крупних часток носія та дрібних часток лікувального засобу, і відомі як цільові.

Згідно з винаходом запропонована поліпшена фармацевтична композиція, яка, як було визначено, в системах для імітації інгаляції дає поліпшене диспергування лікувального засобу.

Згідно з винаходом запропонована суха порошкова композиція, яка включає будезонід і носій, обидві речовини знаходяться у вискодисперсному стані, при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28 - 0,38г/мл, переважно 0,30 - 0,36г/мл.

Згідно з винаходом об'ємну густину вимірюють, використовуючи відомі способи, наприклад, такі, що описані у "Powder testing guide. Methods of

measuring the physical properties of Bulk powders" L Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86

Носієм переважно є моно-, ді-, або полісахарид, цукровий спирт або інший високомолекулярний спирт. Придатними носіями є, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелецитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, манітол і крохмаль. Найбільш придатною є лактоза, особливо у формі монодрату.

Інгредієнти згідно з винаходом повинні бути у вискодисперсному стані, тобто в основному їх середній діаметр має бути меншим за 10μm, переважно 1 - 7μm, що вимірюють лазерним дифракційним приладом або відрізним лічильником. Потрібного розміру часток інгредієнтів можна досягти відомими фахівцям способами, наприклад, розмелюванням, мікронізацією або прямим осадженням.

Композиції згідно з винаходом складають переважно так, щоб вони включали добову дозу 20 - 4300μg будезоніду (краще 80 до 2150μg). Саме найкраще, якщо разові дози композиції містять

(13) C2

(11) 57762

(19) UA

200µг або 400µг будезоніду. Краще, щоб у кожній разовій дозі композиції містилося 50µг - 25 мг носія, найкраще 50µг - 10мг, саме найкраще 100 - 4000µг.

Згідно з винаходом запропонований також спосіб виготовлення композиції згідно з винаходом, який включає операції

- (а) мікронізацію будезоніду та носія,
  - (б) за необхідністю, кондиціонування продукту, та
  - (в) сфероїдизацію доти, поки буде отримана потрібна насипна об'ємна густина.
- Крім того, спосіб включає операцію ремікронізації з низькою підведеною потужністю після операції (б).

Композицію згідно з винаходом можна виготовити відомими, по суті звичайними, способами. Такі способи виробництва звичайно включають мікронізацію інгредієнтів до потрібного розміру, видалення будь-яких аморфних зон отриманих часток, описаних, наприклад, у WO 92/18110 та WO 95/05805, і потім агломерацію, сфероїдизацію та просіювання отриманого порошку. Кращим розміром отриманого агломерату є 100 - 2000µм, краще 100 - 800µм. Об'ємну густину отриманої композиції можна регулювати емпіричним варіюванням компонентів та способів, наприклад, об'ємну щільність можна прирощувати збільшенням часу, протягом якого частки перебували в пристрої для сфероїдизації.

При змішуванні твердих фаз одною з найважливіших проблем є досягнення однорідності вмісту. Головною проблемою при змішуванні тонких порошоків є нездатність змішувачів руйнувати порошоків агломерати. Було визначено, що операція ремікронізації після операції кондиціонування тонкого порошку з низькою підведеною потужністю дає перевагу. Звичайно її слід проводити, підводячи достатню кількість енергії для руйнування порошоків агломератів, але не більше, щоб не впливати на розмір часток. Така операція дає композицію, в якій активна речовина та носій розподілені практично рівномірно, маючи, наприклад, відносне

стандартне відхилення, менше за 3% (краще менше за 1%) і непорушену кристалічну будову тонких часток.

Композиції згідно з винаходом можна вживати, використовуючи будь-який відомий інгалятор для сухих порошоків, наприклад, інгалятор може бути одно- чи багатодозовим, та таким, що активується вдиханням, наприклад, Turbuhaler (товарний знак). Крім того, у винаході пропонується використання композиції згідно з винаходом у виробництві терапевтичних лікувальних засобів. Композиції згідно з винаходом корисні при лікуванні респіраторних розладів, особливо астми. Згідно з винаходом також запропонований спосіб лікування страждаючих від респіраторних розладів пацієнтів, який включає вживання пацієнтом терапевтично ефектної кількості композиції згідно з винаходом. Винахід ілюстрований наведеним прикладом, що не обмежує його рамок.

#### Приклад

9 частин будезоніду та 91 частину моногідрату лактози окремо мікронізували у спіральному вихровому розмілювачі під тиском приблизно 6 - 7 бар з використанням достатніх для отримання розміру часток менше за 3µм, причому частки перед цією стадією ретельно змішували у змішувачі Tubula. Перед змішуванням порошок моногідрату лактози обробляли згідно з описаним у WO 95/05805 способом. Суміш ремікронізували у спіральному вихровому розмілювачі під тиском тільки приблизно 1 бар з одержанням однорідної суміші. Потім порошок агломерували завантаженням у двопровідний шнековий дозатор (K-Tron), просіювали крізь вібруюче сито (розмір чарунки 0,5мм), сфероїдизували на обертовому піддоні при периферійній швидкості 0,5м/с протягом 4 хвилин, а потім знов просіювали у тому ж самому ситі, далі сфероїдизували ще раз більше 6 хвилин перед останнім просіюванням (розмір чарунки 1мм) з одержанням порошку з об'ємною густиною 0,35г/мл.