



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57763

(13) C2

(51) 7 A61K9/14, A61K9/72,
A61K31/165, A61P11/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

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

1

(21) 99074043
(22) 13 01 1998
(24) 15 07 2003
(86) PCT/SE98/00039, 13 01 1998
(31) 9700134-1
(32) 20 01 1997
(33) SE
(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р
(72) Трофаст Іан, SE
(73) АСТРА АКТИБЕОЛАГ, SE
(56) US 4590206 A 20 05 1986,
US 5551489 A 03 09 1996
(57) 1 Суха порошкова композиція, яка включає
(а) активну речовину, якою є формотерол, його фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або сольват такої солі, та
(б) носій,
в якій обидві речовини знаходяться у високодисперсному стані, при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28-0,38 г/мл, переважно 0,30-0,36 г/мл
2 Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що активною речовиною є дигідрат фумарату формотеролу

2

3 Композиція за п. 1 чи 2, яка відрізняється тим, що має насипну об'ємну густину 0,30-0,36 г/мл
4 Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що її використовують при лікуванні респіраторних розладів
5 Композиції за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що її використовують у виробництві лікувального засобу в терапії
6 Спосіб виготовлення композиції за будь-яким з пп. 1-3, який включає операції
(а) мікронізацію активної сполуки та носія,
(б) за необхідністю, кондиціонування продукту, та
(в) сфероїдизацію доти, поки буде отримана потрібна насипна густина
7 Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що включає операцію ремікронізації з низькою підведеною потужністю після операції (б)
8 Спосіб лікування страждального від респіраторних розладів пацієнта, який включає вживання пацієнтом ефективної кількості композиції за будь-яким з пп. 1-3

Згідно з винаходом запропонована фармацевтична композиція, її виготовлення та використання

Сильнодіючі лікувальні засоби, які можливо застосовувати інгаляціями, внаслідок труднощів виготовлення точних доз звичайно створюють у поєднанні з такими носіями, як лактоза. При розбавленні таких лікувальних засобів різниці у масі композиції призводять до менших варіацій доз лікувального засобу у порівнянні з нерозбавленими лікувальними засобами. Такі композиції звичайно складаються з крупних часток носія з дрібними частками лікувального засобу, і відомі як упорядковані суміші.

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

Згідно з винаходом запропонована суха порошкова композиція активної речовини, якою є формотерол, його фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або сольват такої солі, а також носій, обидві речовини знаходяться у високодисперсному стані, при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28 - 0,38 г/мл, переважно 0,30 - 0,36 г/мл.

Насипну об'ємну густину згідно з винаходом вимірюють відомими способами, описаними, наприклад, в «Powder testing guide Methods of measuring the physical properties of Bulk powders» L Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp 84-86.

Придатні фармацевтично прийнятні солі формотеролу включають солі приєднання кислоти, що є похідними від неорганічних та органічних кислот, наприклад, гідрохлоридної, гідробромидної, сульф-

(13) C2

(11) 57763

(19) UA

фатної, фосфатної, малеатної, фумаратної, винної, лимонної, бензойної, 4-метоксибензойної, 2- чи 4-гідроксибензойної, 4-хлорбензойної, п-толуолсульфонової, метансульфонової, аскорбінової, оцтової, янтарної, молочної, глютарової, глюконової, трикарбалілової, п-доксиафталінкарбонової або олеїнової кислот, чи їх сольватами. Переважно, активною речовиною є фумарат формотеролу, особливо його дигідрат.

Носієм, переважно, слугує моно-, ди- або полісахарид, цукроподібний спирт чи інший поліол, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелецито-за, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маніт, а також крохмаль. Найкращою є лактоза, особливо її моногідрат.

Обидва інгредієнти повинні бути у високодисперсному стані, тобто в основному їх середній діаметр повинен бути меншим за 10µm, переважно 1 - 7µm, що вимірюють лазерним дифракційним приладом чи відрізним лічильником. Потрібного розміру часток інгредієнтів можна досягти відомими фахівцям способами, наприклад, розмелюванням, мікронізацією чи прямим осадженням.

Композиції згідно з винаходом створюють, переважно, так, щоб вони включали добову дозу 5 - 250 нмоль, краще 15 - 120 нмоль активної речовини. Коли активною речовиною є дигідрат фумарату формотеролу, композиції створюють, переважно, так, щоб забезпечити добову дозу 3 - 96µg, краще 3 - 48µg, а найкраще 3 - 24µg дигідрату фумарату формотеролу. Найкращі композиції створюють, щоб забезпечити разову дозу з вмістом 3, 4, 5, 6, 9 чи 12µg дигідрату фумарату формотеролу. Композиції створюють, переважно, так, щоб кожна разова доза включала 50µg - 25mg, краще 50µg - 10mg, а найкраще 100 - 400µg носія.

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

- (а) мікронізацію активної сполуки та носія,
- (б) за необхідністю, кондиціонування продукту, та
- (в) сфероїдизацію доти, поки буде отримана потрібна насипна густина.

Спосіб включає крім того операцію ремікронізації з низькою підведеною потужністю після операції (б).

Композиції згідно з винаходом можна виготовити відомими per se звичайними способами. Такі способи виробництва звичайно включають мікронізацію інгредієнтів до потрібного розміру, видалення будь-яких аморфних зон отриманих часток описаними, наприклад, у WO 92/18110 або WO 95/05805, способами, а потім агломерацією, сфероїдизацію та просіюванням отриманого порошку. Розмір отриманих агломератів, переважно, 100 - 2000µm, краще - 100 - 800µm.

Насипну густину отриманих композицій можна регулювати емпіричним варюванням компонентів та способів, наприклад, насипну густину можна прирощувати збільшенням часу, протягом якого частки перебували в пристрої для сфероїдизації.

При змішуванні твердих фаз однією з найважливіших проблем є досягнення однорідності вмісту. Головною проблемою при змішуванні тонких порошоків вважають 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 однорідно, маючи, наприклад, стандартне відхилення, що менше за 3% (краще - менше за 1%), і непорушену кристалічну будову тонких часток.

Композиції згідно з винаходом можна вживати з використанням усякого відомого інгалятора для сухих порошоків, наприклад, інгалятор може бути одно- чи багатодозовим та таким, що активується вдиханням, наприклад Turbuhaler (торгова марка). Згідно з винаходом також запропоноване використання композиції згідно з винаходом у виробництві лікувальних засобів для використання у терапії. Композиції згідно з винаходом корисні при лікуванні респіраторних розладів, зокрема, астми. Згідно з винаходом також запропонований спосіб лікування страждаючого від респіраторних розладів пацієнта, який включає вживання пацієнтом ефективної кількості композиції згідно з винаходом.

Винахід ілюстрований наведеними нижче прикладами, що не обмежують його рамок.

Приклад 1

0,0315 частин дигідрату фумарату формотеролу та 2,969 частин моногідрату лактози змішували у барабанному змішувачі (Turbula) до достатнього розподілу компонентів, а потім мікронізували у спіральному вихровому розмелювачі з використанням достатніх для отримання розміру часток менше за 3µm (основний середній діаметр вимірювали відрізним лічильником) швидкості та тиску. Далі мікронізовані частки обробляли описаним у WO 95/05805 способом для видалення аморфних зон в їх кристалічній структурі. Далі порошок агломерували завантаженням його у дво-провідний шнековий дозатор (K-Tron), просіювали крізь вібруюче сито (розміром 0,5mm меш), сфероїдизували на обертовому піддоні при периферійній швидкості 5m/s протягом 4 хвилин, а потім знов просіювали на тому ж ситі, далі сфероїдизували ще раз більше 6 хвилин перед фінальним просіюванням (розмір 1,0mm меш) з одержанням порошку з об'ємною густиною 0,32g/ml.

Приклад 2

Повторювали операції прикладу 1, але ремікронізацію порошку у спіральному вихровому розмелювачі після мікронізації та кондиціонування проводили при нижчому тиску (приблизно 1 бар), так що операція обробки часток розкритим у WO 95/05805 способом не була потрібною, і одержали порошок з об'ємною густиною 0,32g/ml.

