



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89751

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/10

A61K 31/137

A61K 31/46

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) СКЛАД, ЯКИЙ МІСТИТЬ СУЛЬФАТ АЛБУТЕРОЛУ І БРОМІД ІПРАТРОПІУ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ІНГАЛЯТОР**

1

2

(21) a200509733

(22) 19.03.2004

(24) 10.03.2010

(86) PCT/US2004/008375, 19.03.2004

(31) 60/456,113

(32) 20.03.2003

(33) US

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) ДЕСТЕФАНО ДЖОРДЖ, US, КЕЛАСХАННАВО ЛІНДА ДЖИН, US

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ, ІНК., US

(56) EP 1219293 A2, 03.07.2002

US 6045778 A, 04.04.2000

US 6261539 B1, 17.07.2001

DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, R.O. WILLIAMS, INFLUENCE OF WATER ON THE SOLUBILITY OF TWO STEROID DRUGS IN HFA PROPELLANTS. 2001 - vol. 27, no. 1. - P.71-79

UA 2001010409 A, 17.09.2001

(57) 1. Склад, який містить воду в кількості від приблизно 0,13 до приблизно 0,18мас. % у розрахунку на масу складу, принаймні один ГФА як пропелент, як активні інгредієнти - сульфат албутеро-

лу і бромід іпратропію і один або більше ексципієнтів.

2. Склад за п. 1, у якому кількість води складає від 0,13 до 0,16мас. % у розрахунку на масу складу.

3. Склад за п. 1, у якому пропелентом ГФА є ГФА 134a.

4. Склад за п. 3, у якому ексципієнтами є етанол, лимонна кислота і полівінілпіролідон.

5. Інгалятор, що видає мірну дозу препарату, який містить:

склад за п. 1, у якому суспендовані сульфат албутеролу і бромід іпратропію,

клапан, що містить дозувальну камеру, у якій є простір для збереження складу, призначеного для дозування або диспергування, у періоди між приведенням інгалятора в дію або дозуваннями.

6. Спосіб одержання складу за п. 4, який включає: одержання концентрату при додаванні: етанолу, лимонної кислоти, моногідрату бромиду іпратропію, полівінілпіролідону і сульфату албутеролу;

одержання суміші пропеленту, етанолу і води, причому зазначена суміш містить пропелент ГФА 134a, суміш етанолу і води;

додавання концентрату до суміші пропелент/етанол/вода, при цьому одержують склад.

У даній заявці заявляється пріоритет на підставі попередньої заявки № 60/456113, яка подана 20.03.2003.

Фізична стабільність (збільшення розміру частинок, швидкість флокуляції, характеристики седиментації/розшарування) складу для інгалятора, який видає мірну дозу препарату, (ІМД) на основі безводних суспензій є основним чинником, що впливає на показники фармацевтичної ефективності лікарського засобу. Основний фармацевтичний показник ефективності складу у вигляді суспензії для ІМД включає відтворюване дозування, швидку диспергованість суспендованого лікарсь-

кого засобу і мінімальну зміну розміру частинок у визначений період часу.

Впродовж багатьох років вважалося, що вода негативно впливає на фізичну стабільність безводних суспензій. У літературі описані два фактори:

а) занадто велика кількість води приводить до зміни седиментаційних характеристик, що викликає швидку седиментацію й отже, спостерігається зміна величини дози суспендованого активного інгредієнта і

б) занадто велика кількість води може привести до зміни розподілу частинок за розмірами за рахунок внеску в утворення флокулятів і агрегатів окремих частинок лікарського засобу або може

(13) C2

(11) 89751

(19) UA

викликати солюбілізацію і рекристалізацію частинок лікарського засобу.

Об'єктом даного винаходу є склад, у якому кількість води становить від приблизно 0,13 до приблизно 0,18мас. % у розрахунку на масу складу.

Інший об'єкт винаходу відноситься до інгалятора, який видає мірну дозу препарату, який містить склад за даним винаходом.

Ще один об'єкт винаходу відноситься до способу одержання складу за винаходом.

Докладний опис кращих варіантів здійснення винаходу

Авторами було встановлено, що мінімальна кількість води необхідна для забезпечення необхідного ступеня повторного диспергування суспензованого активного інгредієнта. Термін «кінцевий склад» означає всі компоненти, які описані в даному контексті та містяться в інгаляторі, що видає мірну дозу препарату. Спеціалісту в даній галузі техніки є очевидним, що зазначеною кількістю води (мас/мас.) у кінцевому складі є кінцевий об'єм, і що один або більше компонентів можуть вже містити воду. З використанням рекомендацій, що представлені у даному описі, та відомих методів спеціаліст у даній галузі техніки може визначити без додаткових експериментів необхідну кількість води, яку потрібно додати до складу, щоб забезпечити необхідну кількість у кінцевому складі. Кількість води краще складає 0,16мас. % у розрахунку на масу кінцевого складу. У даному випадку авторами було встановлено, що краща кількість води досягається при додаванні приблизно 0,13% або 0,14% води до інших компонентів, як показано нижче в таблицях.

Якщо активний інгредієнт повільно диспергується при повторному диспергуванні, то після зберігання препарату без використання пацієнтом порції активного інгредієнта при однократному приведенні інгалятора в дію по суті буде змінюватися (тобто мірна доза буде вищою або нижчою, ніж необхідна доза). При додаванні певних кількостей води можна підвищити ступінь повторної диспергованості активного інгредієнта в дозувальній камері. Це відкриття було використано для складів на основі суспензій/розчинів, призначених для інгалятора, який видає мірну дозу препарату, у сполученні з гідрофторалканом (ГФА) як пропелент. Більш докладно, описаний склад, що містить сульфат албутеролу і бромід іпратропію в суміші з іншими різними ексципієнтами та носіями, з використанням як ГФА комерційного препарату 134а.

Як придатні ексципієнти можна використовувати відомі в даній галузі техніки препарати, що включають, без обмеження перерахованими, органічні кислоти, такі як лимонна кислота, замаслювачі, такі як олеїнова кислота, етанол і носії.

Як придатні носії можна використовувати відомі в даній галузі носії, що включають, без обмеження перерахованими, лецитин з сої, полівінілпіролідони, органічні полімери, фосфоліпіди.

У літературі описані різні ІМД, включаючи наступні публікації: заявки US 2003/0066525, 2003/0089368, US2001031244, US2003089369, US2003190287, US2003206870, патенти US 5225183, 5919435, 6306368, 5836299, 6092696,

6234362, 6036942, 5682875, 6305371, публікації PCT WO 95/02651, WO 97/01611, WO 03/002169, WO 00/30607, WO 00/30608, WO 98/56349 і патент EP 1 241 113, у яких в основному описані склади на основі ГФА. Авторами не знайдені публікації, у яких описані або згадуються склади для суспензій на основі ІМД, у які для підвищення ефективності складу потрібне додавання води.

Таким чином, в одному варіанті здійснення винаходу пропонується склад, що містить воду в кількості від приблизно 0,13 до приблизно 0,18мас. % у розрахунку на масу кінцевого складу, принаймні один ГФА як пропелент, один або більше активних інгредієнтів і один або більше ексципієнтів.

В іншому варіанті пропонується склад, що містить воду в кількості від приблизно 0,13 до приблизно 0,18мас. % у розрахунку на масу кінцевого складу, принаймні один ГФА як пропелент, сульфат албутеролу, бромід іпратропію та один або більше ексципієнтів.

Нижче представлені три таблиці, у яких описані склади за винаходом, одержані при додаванні відповідної кількості води, призначені для ІМД, і з використанням принаймні одного ГФА як пропелент. У перших двох таблицях докладно описані зазначені склади, що містять сульфат албутеролу і бромід іпратропію як активні інгредієнти. У першій таблиці описаний склад для інгалятора без переповнення контейнера.

Таблиця 1

Компонент	Маса в контейнері	%
Сульфат албутеролу (тонкодисперсний)	0,0240г	0,208
Бромід іпратропію (моногідрат)	0,0042г	0,036
Етанол (безводний, USP)	1,153г	10
Вода	0,0150г	0,13
Полівінілпіролідон (PVP, K-25)	0,0058г	0,050
Лимонна кислота (безводна)	0,0005г	0,004
ГФА 134а (1,1,1,2-тетрафторетан)	10,3285г	89,542
Усього	11,5310г	100

В другій таблиці описаний такий же самий склад, що містить сульфат албутеролу і бромід іпратропію, для інгалятора з переповненням контейнера.

Таблиця 2

Компонент	Маса в контейнері	%
Сульфат албутеролу (тонкодисперсний)	0,0309г	0,208
Бромід іпратропію	0,0054г	0,036
Компонент	Маса в контейнері	%
(моногідрат)		
Етанол (безводний, USP) <sup>1</sup>	1,482г	10

Вода	0,0193г	0,13
Полівінілпіролідон (PVP, K-25)	0,0074г	0,050
Лимонна кислота (безводна)	0,0006г	0,004
ГФА 134а (1,1,1,2-тетрафторетан)	13,2744г	89,542
Усього	14,82г	100

В третій таблиці приведені пропоновані інтервали вмісту компонентів у складі за даним винаходом, що містить сульфат албутеролу/бромід іпратропію.

Таблиця 3

Компонент	Маса в контейнері	%
Сульфат албутеролу (тонкодисперсний)	0,0240г 0,0216-0,0264 (+/-10%)	0,208
Бромід іпратропію (моногідрат)	0,0042г 0,0038-0,0046 (+/-10%)	0,036
Етанол (безводний, USP)	1,153г	10
Полівінілпіролідон (PVP, K-25)	0,0058г 0,0049г - 0,0067г (+/-15%)	0,050
Лимонна кислота (безводна)	0,0005г	0,004
ГФА 34а (1,1,1,2-тетрафторетан) і/або ГФА 227	10,325г	89,54 2
Усього	11,5125г	100

б) клапан, що включає дозувальну камеру, у якій є простір для збереження складу, призначеного для дозування або диспергування, у періоди між приведенням інгалятора в дію або дозуваннями.

При виконанні зазначених двох умов існує можливість поліпшення повторної диспергованості складу в дозувальній камері при додаванні невеликої контрольованої кількості води в зазначений склад. Така можливість існує незалежно від використання складу у вигляді «чистої» суспензії, тобто, якщо лікарський засіб або активний інгредієнт не розчинні в складі. Така можливість існує також незалежно від використаного твердого лікарського засобу, стабілізатора (якщо використовується), пропелентів або від типу співрозчинника (якщо використовується).

Таким чином, в іншому варіанті здійснення винаходу пропонується інгалятор, що видає мірну дозу препарату, що містить

склад, як описано вище, у якому суспендовані сульфат албутеролу і бромід іпратропію,

клапан, що включає дозувальну камеру, у якій є простір для зберігання складу, призначеного для дозування або диспергування, у періоди між приведенням інгалятора в дію або дозуваннями.

У ще одному варіанті пропонується спосіб одержання складу, як описано вище, що включає:

одержання концентрату при додаванні компонентів, таких як етанол, лимонна кислота, моногідрат

бромиду іпратропію, полівінілпіролідон і сульфат албутеролу,

одержання суміші пропеленту, етанолу і води, причому зазначена суміш містить пропелент ГФА 134а, суміш етанолу і води,

додавання концентрату до суміші пропелент/етанол/вода, при цьому одержують склад.

Спосіб одержання складу за даним винаходом полягає в наступному:

1. Одержання концентрату

Змішують етанол, лимонну кислоту, моногідрат бромиду іпратропію, ПВП, сульфат албутеролу, причому на цій стадії воду не додають.

2. Диспергування пропеленту, етанолу і води

У ємність для складу додають пропелент 134а, суміш етанолу і води, при цьому концентрація компонентів у складі на цій стадії складає 95,45% пропеленту, 4,38% етанолу і 0,17% води.

3. Кінцевий склад

До суміші пропелент/етанол/вода додають концентрат, одержаний на стадії 1, при цьому концентрація компонентів у складі на цій стадії складає 89,84% пропеленту, 10,00% етанолу і 0,16% води, а вміст активних агентів, ПВП і лимонної кислоти становить надзвичайно малу величину.

Всі публікації, які цитуються в даній заявці, повністю включені в опис як посилання.

