

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

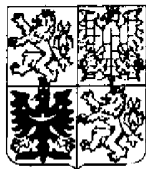
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2555-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 01. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.01.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/9700133**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 10. 99**
(**Věstník č. 10/99**)

(86) PCT číslo: **PCT/SE98/00038**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/31350**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/72
A 61 K 31/58

(71) Přihlášovatel:

ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Trofast Jan, Lund, SE;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Inhalační prostředek, způsob jeho
přípravy a jeho použití pro přípravu léčiva**

(57) Anotace:

Řešení se týká práškového prostředku, obsahujícího budesonid a nosič, přičemž obě složky jsou v jemně rozptýlené formě a sytná hustota prostředku je 0,28 až 0,38 g/ml. Prostředek je vhodný pro léčbu respiračních poruch.

CZ 2555-99 A3



Inhalační prostředek, způsob jeho přípravy a jeho použití pro přípravu léčiva

Oblast techniky

Vynález se týká nového farmaceutického prostředku, jeho přípravy a použití.

Dosavadní stav techniky

Účinná léčiva k inhalační aplikaci se obvykle kombinují s nosiči jako je laktosa, neboť se tím dosáhne přesnějšího dávkování. Při zředění se hmotnostní změny přípravku projeví méně v hmotnosti účinné látky, než kdyby účinná látka nebyla zředěna. Tyto přípravky se obvykle skládají z hrubých částic nosiče a jemných částic účinné látky a takové směsi jsou známy jako uspořádané směsi.

Vynález se týká zlepšeného složení, které v systémech imitujících inhalaci ukazují lepší disperzi účinné složky.

Podstata vynálezu

Vynález se týká suchého práškového prostředku obsahujícího budesonid a nosnou látku, obě v jemně rozptýlené formě, přičemž prostředek podle vynálezu má sypnou hustotu 0,28 až 0,38 g/ml, s výhodou 0,30 až 0,36 g/ml.

Sypná hustota prostředku podle vynálezu se měří známými postupy, například technikou, popsanou v publikaci „Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of bulk powders“, L. Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, str. 84-86.

Nosič, použitý v prostředku podle vynálezu, je s výhodou mono-, di- nebo polysacharid, cukerný alkohol nebo jiný polyol.

Vhodným nosičem je například laktosa, glukosa, rafinosa, melezitosa, laktitol, maltitol, trehalosa, sacharosa, mannit, nebo škrob. Zvláště preferována je laktosa, zvláště ve formě monohydrátu.

Obě složky prostředku podle vynálezu musí být v jemně práškové formě, t.j. střední průměr jejich částic by měl být obvykle menší než 10 μm , s výhodou 1 až 7 μm , podle měření laserovou difrakcí nebo speciálním čítačem ("coulter counter"). Složky mohou být připraveny v žádané velikosti částic pomocí metod známých v oboru, například mletím, mikronizací nebo přímým srážením.

Prostředek podle vynálezu je s výhodou formulován tak, aby obsahoval jako denní dávku 20 až 4 300 μg budesonidu (s výhodou 80 až 2 150 μg), přičemž jednotlivé dávky obsahují s výhodou 200 μg nebo 400 μg budesonidu. Každá jednotlivá dávka prostředku podle vynálezu obsahuje s výhodou 50 μg až 20 μg nosiče, lépe 50 μg až 10 μg , nejlépe 100 μg až 4 000 μg nosiče.

Vynález se dále týká způsobu přípravy prostředku podle vynálezu, který se vyznačuje tím, že

- (a) budesonid a nosič se mikronizují,
- (b) produkt se popřípadě upraví, a
- (c) provede se sferonizace až do žádané sypné hustoty.

Postup s výhodou dále zahrnuje nízkenergetický remikronizační stupeň, následující po stupni (b).

Prostředek podle vynálezu může být připraven běžnými technikami, které jsou samy o sobě známy. Tyto postupy obvykle zahrnují mikronizaci složek na požadovanou velikost, odstranění amorfních oblastí částic, které se získají například metodami popsanými v patentovém spisu WO 92/18110 nebo WO 95/05805, a následnou aglomeraci, sferonizaci a prosetí získaného prášku. Velikost získaných aglomerátů je s výhodou v rozmezí 100 μm až



2 000 μm , zvláště 100 μm až 800 μm . Sypnou hustotu získaného prostředku je možno nastavit empiricky variací složek a postupu přípravy, například prodloužením doby, po kterou jsou částice ve sferonizačním zařízení.

Jedním z nejdůležitějších požadavků při mísení pevných látek je zajištění stejnorodosti směsi. Hlavním problémem, se kterým se setkáváme při mísení jemných prášků je neschopnost mixerů rozbít práškové aglomeráty. Bylo nalezeno, že po úpravě jemného prachu je výhodné zařadit remikronizační krok o nízké energii. Je při něm nutné použít dostatečné množství energie na to, aby se rozbily prachové aglomeráty, ale ne tolik, aby se změnila velikost samotných částic. Takový krok poskytuje prostředek, ve kterém účinná látka a nosič jsou v podstatě rovnoměrně distribuovány, například s relativní směrodatnou odchylkou menší než 3 % (s výhodou menší než 1 %), aniž by byla porušena krystaličnost jemných částic.

Prostředek podle vynálezu se může aplikovat za použití jakéhokoliv suchého inhalátoru, například jednorázového nebo na více dávek. Může to být i dechem poháněný práškový inhalátor, například Turbuhaler®. Předložený vynález se dále týká použití prostředku podle vynálezu pro výrobu léčebného prostředku. Prostředek podle vynálezu je možno využít k léčbě respiračních poruch, zvláště astmatu. Vynález se rovněž týká metody léčby pacientů trpících respiračními poruchami, která se vyznačuje tím, že se pacientovi podává terapeuticky účinné množství prostředku podle vynálezu.

Následující příklad ilustruje předložený vynález, aniž by jakkoliv omezoval jeho rozsah.

Příklad provedení vynálezu

Budesonid (9 dílů) a monohydrát laktosy (91 dílů) se odděleně mikronizují ve spirálovém tryskovém drtiči za tlaku 6-7 bar na

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Suchý práškový prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje budesonid a nosič, přičemž obě složky jsou v jemně rozptýlené formě a jsou v podstatě stejnoměrně rozptýleny a sypná hustota prostředku je 0,28 až 0,38 g/ml.
2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má sypnou hustotu 0,30 až 0,36 g/ml.
3. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije při léčbě respiračních poruch.
4. Způsob přípravy prostředku podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že
 - (a) budesonid a nosič se mikronizují,
 - (b) produkt se popřípadě upraví, a
 - (c) produkt se sferonizuje, až se docílí žádané sypné hustoty.
5. Způsob přípravy podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se za krok (b) zařadí nízkoenergetický remikronizační krok.
6. Použití prostředku podle nároku 1 nebo 2 při výrobě lékové formy.
7. Metoda léčby pacientů trpících respiračními poruchami, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pacientu podá terapeuticky účinné množství prostředku podle nároku 1 nebo 2.