



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 180 563** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/72, 31/58, A 61 P**
11/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99118589/14, 13.01.1998

(24) Дата начала действия патента: 13.01.1998

(30) Приоритет: 20.01.1997 SE 9700133-3

(46) Дата публикации: 20.03.2002

(56) Ссылки: US 4590206 A, 20.05.1996. US 5551489
A, 03.09.1996. Машковский М.Д. Лекарственные
средства. - М.: Медицина, 1993, ч.1, с.308.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 20.08.1999

(86) Заявка РСТ:
SE 98/00038 (13.01.1998)

(87) Публикация РСТ:
WO 98/31350 (23.07.1998)

(98) Адрес для переписки:
193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
А.В. Поликарпову

(71) Заявитель:
Астра Актиеболаг (SE)

(72) Изобретатель: ТРОФАСТ Ян (SE)

(73) Патентообладатель:
Астра Актиеболаг (SE)

(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ, ИМЕЮЩИЙ НАСЫПНУЮ ОБЪЕМНУЮ ПЛОТНОСТЬ ОТ 0,28 ДО 0,38
Г/МЛ, СОДЕРЖАЩИЙ БУДЕСОНИД

(57)
Изобретение относится к медицине, в
частности к фармакологии, касается сухой
порошкообразной композиции, содержащей
будесонид и вещество-носитель, которые
находятся в тонко измельченной форме, и
препарат имеет насыпную объемную

плотность от 0,28 до 0,38 г/мл, а также
касается способа получения композиции и
способа лечения респираторных расстройств.
Препарат в системах, разработанных для
ингаляции, дает улучшенную дисперсию
лекарства. 3 с. и 3 з.п.ф-лы.

RU 2 180 563 C2

RU 2 180 563 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 180 563** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 9/72, 31/58, A 61 P**
11/00

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99118589/14, 13.01.1998
(24) Effective date for property rights: 13.01.1998
(30) Priority: 20.01.1997 SE 9700133-3
(46) Date of publication: 20.03.2002
(85) Commencement of national phase: 20.08.1999
(86) PCT application:
SE 98/00038 (13.01.1998)
(87) PCT publication:
WO 98/31350 (23.07.1998)
(98) Mail address:
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24,
"NEVINPAT", A.V. Polikarpovu

(71) Applicant:
Astra Aktiebolag (SE)
(72) Inventor: TROFAST Jan (SE)
(73) Proprietor:
Astra Aktiebolag (SE)
(74) Representative:
Polikarpov Aleksandr Viktorovich

(54) PREPARATION FOR INHALATION WITH FILLED VOLUME DENSITY FROM 0,28 TO 0,38 G/ML
CONTAINING BUDESONIDE

(57) Abstract:
FIELD: medicine, pharmacology, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to the dry
powder-like composition containing
budesonide and substance-carrier that are
made as finely ground form. The preparation
has the value of filled volume density from

0.28 to 0.38 g/ml. Invention relates to also
method of preparing the composition and
method of treatment of patients with
respiratory disorders. In systems developed
for inhalation the proposed preparation
exhibits the improved dispersion of drug.
EFFECT: improved properties of preparation. 6 cl

RU 2 180 563 C2

RU 2 180 563 C2

Область изобретения

В настоящем изобретении предлагается новый фармацевтический препарат, его получение и его применение.

Предпосылки изобретения

В препараты сильнодействующих лекарств для введения путем ингаляции, как правило, включают носители, такие как лактоза, из-за того, что существует проблема получения точных доз. Когда такие лекарства разбавлены, отклонения в массе препарата приводят к меньшей степени отклонений в дозировке лекарства, чем у неразбавленных. Эти препараты, как правило, состоят из крупных частиц носителя и мелких частиц лекарства, и такая комбинация общеизвестна как "назначаемая смесь".

В изобретении предлагается усовершенствованный препарат, который, как обнаружено, в системах, разработанных для имитации ингаляции, дает улучшенную дисперсию лекарства.

Описание изобретения

По изобретению предлагается сухая порошкообразная композиция, содержащая будесонид (budesonide) и вещество-носитель, где оба компонента находятся в тонко измельченной форме, причем этот препарат имеет насыпную объемную плотность от 0,28 до 0,38 г/мл, предпочтительно от 0,30 до 0,36 г/мл.

Насыпную объемную плотность по изобретению измеряют, используя известные методики, например те, которые описаны в "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders" L. Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp.84-86.

Вещество-носитель предпочтительно представляет собой моно-, ди- или полисахарид, сахарный спирт или другой полиол. Подходящими носителями являются, например, лактоза, глюкоза, раффиноза, мелецитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит и крахмал. В частности предпочтительно является лактоза, особенно в форме моногидрата.

Оба ингредиента препарата по изобретению должны находиться в тонко измельченной форме, то есть их массовый средний диаметр должен, как правило, составлять менее чем 10 мкм, предпочтительно от 1 до 7 мкм при измерении с помощью лазерного дифракционного инструмента или счетчика частиц. Эти ингредиенты можно получить в виде частиц желаемого размера, используя способы, известные специалистам, например перемалывание, микронизацию или прямое осаждение.

Препараты композиций по изобретению предпочтительно готовят так, чтобы суточная доза содержала от 20 до 4300 мкг будесонида (предпочтительно от 80 до 2150 мкг). Более предпочтительно препарат композиции готовят так, чтобы получить стандартные дозы по 200 или 400 мкг будесонида. Препарат композиции предпочтительно готовят так, чтобы каждая стандартная доза содержала от 50 мкг до 25 мг вещества-носителя, более предпочтительно от 50 мкг до 10 мг, наиболее предпочтительно от 100 до 4000 мкг.

Далее по изобретению предлагается способ получения композиции по изобретению, при котором:

(а) микронизируют будесонид и вещество-носитель;

(б) возможно приводят этот продукт в соответствие с нормами;

(в) сферонизируют до тех пор, пока не будет получена желаемая объемная плотность.

Этот способ предпочтительно включает в себя дополнительно стадию повторной микронизации низкой энергии после стадии (б).

Препарат по изобретению можно производить с помощью общепринятых методик, которые сами по себе являются известными. При таких способах производства, как правило, микронизируют ингредиенты до требуемого размера, удаляют любые аморфные области на частицах, полученных, например, с помощью способов, описанных в WO 92/18110 или WO 95/05805, а затем агломерируют, сферонизируют и просеивают полученный порошок. Размер полученных агломератов предпочтительно находится в пределах от 100 до 2000 мкм, более предпочтительно от 100 до 800 мкм. Объемную плотность полученного препарата можно регулировать с помощью варьирования компонентов и способа эмпирическим путем, например объемную плотность можно увеличить путем увеличения времени, в течение которого происходит вращение частиц в сферонизирующем аппарате.

При смешивании двух твердых веществ одной из наиболее важных черт является обеспечение однородности состава. Главной проблемой, встречающейся при смешивании мелких порошков, является неспособность смесителей разбивать агломераты порошка. Обнаружено, что стадия повторной микронизации с низким потреблением энергии после стадии приведения мелкого порошка в соответствие с нормами является благоприятной. Как правило, ее следует проводить, используя достаточно энергии, чтобы разбить агломераты порошка, но не с таким количеством энергии, которое влияло бы на размер самих частиц. Такая стадия дает композицию, где активное вещество и вещество-носитель фактически однородно распределены, например относительное стандартное отклонение составляет менее чем 3% (предпочтительно менее чем 1%) без повреждения кристалличности мелких частиц.

Препарат по изобретению можно вводить, используя любой известный ингалятор сухого порошка, например ингалятор может представлять собой ингалятор, содержащий одну или множество доз, а также представлять собой стимулируемый дыханием ингалятор сухого порошка, например Turbuhaler (товарный знак). Далее в настоящем изобретении предлагается применение композиции по изобретению в производстве лекарства для использования в терапии. Композиция по изобретению является полезной при лечении респираторных расстройств, в частности астмы. В изобретении также предлагается способ лечения пациента, страдающего респираторным расстройством, при котором пациенту вводят терапевтически эффективное количество композиции по изобретению.

Изобретение иллюстрируется, но не ограничивается путем ссылки на следующий пример.

Пример

9 частей будесонида и 91 часть лактозы моногидрата микронизируют отдельно в спиральной струйной мельнице при давлении примерно 6-7 Бар ($6 \cdot 10^5$ - $7 \cdot 10^5$ Па), чтобы получить размер частиц менее чем 3 мкм, а затем тщательно смешивают в смесителе Turbula. Перед смешиванием порошок лактозы моногидрата приводят в соответствие с нормами согласно способу, описанному в WO 95/05805. Смесь повторно микронизируют в спиральной струйной мельнице при давлении только примерно 1 Бар (10^5 Па), чтобы получить однородную смесь. Затем порошок агломерируют путем подачи порошка в двухлопастной шнековый питатель (K-Trop), просеивания в колеблющемся сите (размер пор 0,5 мм меш), сферонизируют во вращающемся поддоне с периферийной скоростью 0,5 м/с в течение 4 минут, а затем снова просеивают через то же сито, затем сферонизируют еще раз в течение 6 минут перед окончательным просеиванием (размер пор 1,0 мм меш) с получением порошка с объемной плотностью 0,35 г/мл.

Формула изобретения:

- 5 1. Сухая порошкообразная композиция, содержащая будесонид и вещество-носитель, которые находятся в тонко измельченной форме и однородно распределены, причем эта композиция имеет насыпную объемную плотность от 0,28 до 0,38 г/мл.
- 10 2. Композиция по п. 1, где объемная плотность составляет от 0,30 до 0,36 г/мл.
- 15 3. Композиция по п. 1 или 2 для применения при лечении респираторного расстройства.
- 20 4. Композиция по п. 1 или 2 для применения в производстве лекарства для использования в терапии.
- 25 5. Способ получения композиции по п. 1, характеризующийся тем, что микронизируют будесонид и вещество-носитель, осуществляют стадию повторной микронизации низкой энергии и сферонизируют до тех пор, пока не будет получена желаемая объемная плотность.
- 30 6. Способ лечения пациента, страдающего респираторным расстройством, характеризующийся тем, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество композиции по п. 1 или 2.

25

30

35

40

45

50

55

60