



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 504 382** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012124231/15, 13.06.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.06.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.06.2012

(45) Опубликовано: 20.01.2014 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Препарат Симбикорт фирмы Астра Зенка в многодозовом ингаляторе сухих порошков «Турбухалер»** (http://www.risnet.m/tn_index_id_17658.htm). RU 2388462 C2, 10.05.2010. RU 2414222 C2, 20.03.2011. RU 2332217 C2, 27.08.2008. EA 7374 B1, 27.10.2006. RU 2222332 C2, 27.01.2004.

Адрес для переписки:

127562, Москва, а/я 67, Е.В. Корниенко

(72) Автор(ы):

**Малин Александр Александрович (RU),
Михайлов Олег Ростиславович (RU),
Уваров Николай Александрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

ШОЛЕКС ДЕВЕЛОПМЕНТ ГМБХ (SC)

(54) ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и описывает ингаляционный препарат для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, содержащий в качестве активных веществ микронизированный Будесонид и микронизированный Формотерола фумарат дигидрат, где содержит в качестве носителя лактозу со средними размерами частиц от 1 до 10 мкм и натрия бензоат с насыпной

плотностью в пределах 0,30-0,50 г/см³, при следующем содержании компонентов на дозу препарата: Будесонид 50 мкг - 800 мкг, Формотерола фумарат дигидрат 4,5 мкг - 18 мкг, Лактоза 5 мг - 50 мг, Натрия бензоат 0,01 мг - 5 мг. Описан также способ получения данного препарата. Изобретение обеспечивает более высокий процент респиральной фракции активных веществ и соответственно более высокую эффективность. 2 н. и 2 з.п. ф-лы, 8 пр.

RU 2 504 382 C1

RU 2 504 382 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/573 (2006.01)*A61K 31/58* (2006.01)*A61K 9/14* (2006.01)*A61K 9/72* (2006.01)*A61K 47/26* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)*A61P 11/06* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012124231/15, 13.06.2012**(24) Effective date for property rights:
13.06.2012

Priority:

(22) Date of filing: **13.06.2012**(45) Date of publication: **20.01.2014 Bull. 2**

Mail address:

127562, Moskva, a/ja 67, E.V. Kornienko

(72) Inventor(s):

Malin Aleksandr Aleksandrovich (RU),**Mikhajlov Oleg Rostislavovich (RU),****Uvarov Nikolaj Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

ShOLEKS DEVELOPMENT GMBKh (SC)**(54) INHALATION PREPARATION FOR TREATING BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND METHOD FOR PREPARING IT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to medicine and pharmaceutical industry and describes an inhalation preparation for treating bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, containing micronized budesonide and micronised formoterol fumarate dehydrate as active ingredients, wherein the preparation contains a carrier presented by lactose of average particle diameter 1 to 10 μm and sodium benzoate of bulk density 0.30-0.50

g/cm^3 , in the following proportions of the ingredients per a dose of the preparation: budesonide 50 mcg - 800 mcg, formoterol fumarate dehydrate 4.5 mcg - 18 mcg, lactose 5 mg - 50 mg, sodium benzoate 0.01 mg - 5 mg. What is also described is a method for producing the given preparation.

EFFECT: invention provides a higher percentage of a fraction of the active substances and respectively higher effectiveness.

4 cl, 8 ex

Изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и касается сухого порошкообразного препарата, содержащего две высокоэффективные фармацевтические субстанции, находящиеся в микроионизированной форме, позволяющей проникать в бронхи и альвеолы легких и подготовленные особым образом вспомогательные вещества, позволяющие дозировать и дезагрегировать активные вещества.

Бронхиальная астма (БА) - одно из наиболее распространенных заболеваний дыхательной системы среди людей всех возрастов. В России БА страдает от 5 до 7% взрослого населения. По степени тяжести заболевания: у 30% пациентов - легкое течение болезни, у 50% - средней тяжести и у 20% - тяжелая форма. БА является причиной 0,4% всех случаев обращения населения за медицинской помощью, 1,4% - госпитализаций. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - еще одно распространенное хроническое заболевание органов дыхания, которое сопровождается наличием хронического рецидивирующего воспаления бронхиальной стенки. ХОБЛ, характеризуется неуклонным прогрессирующим, когда даже вне обострения происходит нарастание бронхиальной обструкции, присоединение осложнений, и больные постепенно утрачивают трудоспособность. По некоторым данным в России более 11 млн. человек страдает ХОБЛ. Таким образом, существует значительная потребность в лекарственных препаратах, эффективных в отношении болезней органов дыхания, особенно для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Уровень техники.

Основное место в современной терапии указанных заболеваний занимает ингаляционная терапия. При использовании ингаляционных методов открывается возможность создания высокой концентрации лекарственного вещества непосредственно в бронхах и легких, снижается возможность его системного действия. Это связано с отсутствием связывания с белками крови, модификации в печени и т.п. лекарственного препарата до начала его действия. Использование ингаляционных средств существенно уменьшает общую дозу препарата, необходимую для оказания терапевтического эффекта.

Для достижения эффекта глубокого проникновения в легкие необходимо, чтобы диаметр частиц биологически активного вещества не превышал 5-10 мкм. Мелкодисперсные (микроионизированные) биологически активные вещества, применяемые для ингаляции, характеризуются высокой удельной поверхностью частиц, что приводит к результирующему распределению сил взаимодействия и в свою очередь к увеличению адгезии и когезии частиц. Поскольку биологически активное вещество или смесь веществ вводится пациентом с помощью специальных устройств, препарат должен не задерживаться в указанном устройстве и не теряться при распылении. То есть необходим подбор таких носителей, которые бы обеспечили эффективную доставку препарата при помещении его в ингаляторное дозирующее устройство.

Известен ингаляционный состав для лечения бронхиальной астмы, содержащий лекарственные средства, используемые при бронхиальной астме, а в качестве разбавителя - натрия бензоат. Содержание натрия бензоата в композиции от 20 до 99,8%. Предложенная композиция не вызывает побочных эффектов (например, грибковых заболеваний полости рта), встречающихся при использовании в качестве разбавителя Сахаров (RU 2054932 C1).

Также в РФ запатентован состав, содержащий в качестве единственного

вспомогательного вещества натрия бензоат. Авторы объясняют его применение противогрибковым действием натрия бензоата (грибковые поражения полости рта при ингаляционной терапии, особенно при применении глюкокортикостероидов, достаточно распространены (патент РФ 2242972).

Однако указанные составы из-за свойства натрия бензоата легко агрегироваться, не позволяют получать респирательные фракции намного больше 15-17%. Введение в состав препарата бензойной или янтарной кислот несколько усиливает противогрибковый эффект, но не увеличивает респирательную фракцию.

Лактоза в качестве носителей применяется практически во всех порошковых ингаляционных препаратах. Ее применение указано во многих зарубежных и Российских патентах, например патенты РФ 2140260 и 2194497. Однако, как правило, такой носитель не обеспечивает удовлетворительную величину текучести мелких частиц, и соответственно легкости проникновения в легкие.

В качестве ближайшего аналога может быть указан препарат Симбикорт фирмы Астра Зенека в многодозовом ингаляторе сухих порошков «Турбухалер» (http://www.risnet.m/tn_index_id_17658.htm).

Состав активных веществ: Будесонид+Формотерола фумарат дигидрат.

Дозировки:

I. 80+4,5 мкг/доза;

II. 160+4,5 мкг/доза;

III. 320+9 мкг доза.

Вспомогательное вещество: лактоза моногидрат - 491 мг/доза.

Известный состав не обеспечивает значительную величину респирательной фракции, определяющую эффективность ингаляции.

Задачей настоящего изобретения является разработка эффективного ингаляционного состава для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Данная задача решается новым препаратом для ингаляционного введения, содержащим в качестве активных веществ микронизированный Будесонид и микронизированный Формотерола фумарат дигидрат, а в качестве носителя лактозу со средними размерами частиц от 1 до 10 мкм и натрия бензоат с насыпной плотностью в пределах 0,30-0,50 г/см³, предпочтительно 0,38-0,44 г/см³, при следующем содержании компонентов на дозу препарата:

Будесонид 50 мкг-800 мкг

Формотерола фумарат дигидрат 4,5 мкг-18 мкг

Лактоза 5 мг-50 мг

Натрия бензоат 0,01 мг-5 мг

Технический результат: более высокий процент респирательной фракции активных веществ и соответственно более высокая эффективность.

Препарат предназначен для лечения болезней органов дыхания -бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Патентуемый состав представляет собой порошок, содержащий в качестве активных веществ будесонид и формотерола фумарат, которые имеют разные механизмы действия и проявляют аддитивный эффект, а в качестве вспомогательных веществ - лактозу и натрия бензоат.

Глюкокортикостероид местного действия будесонид - при ингаляционной процедуре оказывает мощное противовоспалительное действие в бронхах, снижая выраженность симптомов и частоту обострений бронхиальной астмы.

Селективный агонист β_2 -адренорецепторов формотерол оказывает

бронхорасширяющее действие у пациентов с обструкцией дыхательных путей. Действие препарата наступает в течение 3 мин и сохраняется до 12 ч после ингаляции.

5 Препарат может помещаться в желатиновые капсулы и применяться с помощью специального устройства - однократного ингалятора сухих порошков, например Инхалер CDM, фирмы "Qualitec Industria" или контейнера многократного ингалятора, например Циклохалер, фирмы «Пульмомед».

10 Для ингаляционных целей при заболеваниях легких используют микронизированные субстанции (см. вышепредставленный уровень техники) со средним размером частиц от 0,1 мкм до 10 мкм. Предпочтительно доля частиц активного компонента с размерами 0,5-5 мкм составляет не менее 95%, еще более предпочтительно 99% по массе.

Еще одним объектом изобретения является способ получения препарата.

15 Способ получения препарата для ингаляционного введения характеризуется тем, что микронизируют субстанции активных веществ в планетарной мельнице, просеивают через сито лактозу со средним размером частиц 100 - 120 мкм с последующей микронизацией до средних размеров частиц от 1 до 10 мкм, просеивают натрия бензоат до получения насыпной плотности в пределах 0,30-0,50 г/см³,
20 предпочтительно 0,38-0,44 г/см³, смешивают предварительно формотерола фумарат с микронизированной лактозой в пропорции 1:16,6-35,6, добавляют к полученной смеси микронизированный будесонид и тщательно перемешивают, затем вводят в смесь натрия бензоат и оставшееся количество лактозы, перемешивают на скорости 40-45
25 об/мин в течение 12-15 мин.

При необходимости производят фасовку препарата. В зависимости от типа используемого ингалятора фасовку ведут либо в твердые желатиновые капсулы, либо в контейнеры многократных ингаляторов, либо в другие приспособления для ингаляции.

30 Испытания.

Препарат, полученный по выше приведенной технологии, и контрольный препарат испытывали в соответствии с требованиями, установленными для порошков для ингаляции Европейской фармакопеи. Особое значение для ингаляционных препаратов представляет фракция мелких частиц активных субстанций, измеряемая в мкг/доза или процентах и определенная в ходе аэродинамических испытаний. Величина этой фракции, называемой так же респирательной, определяет эффективность действия препаратов для ингаляций, предназначенных для лечения органов дыхания. Определение респирательной фракции проводят с использованием устройств, описанных в Европейской и Американской фармакопеях. Наиболее часто используется восьмистадийный импактор Андерсена (аппарат D Европейской фармакопеи), т.к. он дает возможность более подробно исследовать дисперсный состав в диапазоне от 0,5 мкм и до 10 и более мкм. Европейская фармакопея устанавливает условия проведения анализа - объем прокаченного воздуха 4 л,
45 скорость потока 28,3 л/мин, хотя и разрешает использовать другие скорости. Однако, каждая конкретная модель импактора Андерсена сконструирована на определенную скорость потока воздуха и не может использоваться на другой. По результатам испытаний различных препаратов на респирательную фракцию и результатам
50 эффективности применения этих препаратов в лечебной практике, можно дать оценку величины респирательной фракции: ^Неудовлетворительно, 25% - хорошо, 35% и выше - отлично (однако надо учитывать и фармакологические свойства активных веществ). Эта оценка является условной, т.к. зависит от аппарата, на котором

проводилось исследование, методик отбора и анализа, методов расчета.

При исследовании смесей приемлемых носителей, обнаружилось, смесь лактозы и натрия бензоата, подготовленная выше приведенным способом, при испытании на импакторе Андерсена с помощью ингалятора Инхалер CDM (объем прокачиваемого воздуха 4 л, скорость потока 28,3 л/мин), обладает более высоким процентом респирабельной фракции активных веществ, чем аналогичный препарат, содержащий в качестве носителя только лактозу. Конкретные значения респирабельных фракций (измеренная по будесониду, ступени 2-7 и фильтр) приведены в примерах. Препарат, содержащий смесь лактозы и натрия бензоата легко дозировался в капсулы и контейнеры, так же можно ожидать, что натрия бензоат будет проявлять свои противогрибковые свойства.

Однородность высвобождаемой дозы находилась в пределах требований Европейской фармакопеи.

Пример 1

Будесонид 50 мкг;

Формотерола фумарат 4,5 мкг;

Лактоза 10 мг;

Натрия бензоат 0,01 мг

Респирабельная фракция 30,1%

Технология получения препарата:

Микронизацию активных веществ проводят в планетарной мельнице, например фирмы Retsch, PM 400. Добиваются, чтобы доля частиц с размерами 0,5-5 мкм составляла не менее 99% по массе. Подготовку вспомогательных веществ производят следующим образом.

Лактозу со средним размером частиц 100-120 мкм (например Inhalac® 100, фирма Meggle, Lactohale®, фирма Domo или любую другую, соответствующую требованиям Европейской или Американской фармакопеи), просеивают через сито с ячейками 200 мкм. Лактозу микронизируют до размеров частиц от 1 до 10 мкм на мельнице или приобретают у производителей с необходимыми размерами частиц. Натрия бензоат просеивают через сито 400 мкм, загруженное шарами из нержавеющей стали на просеивающей машине с интенсивными вертикальными колебаниями, например Модель AS 200 basic фирма Retsch (Германия). На каждое аналитическое сито с размером ячеек 400 мкм размещают по 2 кг шаров, из нержавеющей стали диаметром 9 мм и загружают натрия бензоат. Устанавливают технологический режим работы ситового анализатора: время просеивания 10 мин, амплитуда колебаний - 2,5-3 мм. Насыпная масса просеянного натрия бензоата получена в пределах 0,30-0,50 г/см.

Предварительно смешивают формотерола фумарат с микронизированной лактозой в пропорции 1:17,8 В эту смесь добавляют микронизированный будесонид и тщательно перемешивают. Такая процедура обеспечивает неизменность соотношений активных веществ в лекарственном препарате. Затем загружают натрия бензоат, вслед за этим оставшееся количество лактозы. Включают перемешивание на скорости 42 об/мин и ведут его в течение 14 мин.

В зависимости от типа используемого ингалятора фасовку ведут либо в твердые желатиновые капсулы, либо в контейнеры многодозовых ингаляторов, либо в другие приспособления для ингаляции.

Пример 2

Будесонид 80 мкг;

Формотерола фумарат 4,5 мкг;

Лактоза 10 мг;
 Натрия бензоат 5 мг
 Респирабельная фракция 33,1%
 Пример 3

5 Будесонид 160 мкг;
 Формотерола фумарат 9 мкг;
 Лактоза 50 мг;
 Натрия бензоат 2 мг
 10 Респирабельная фракция 42,5%

Препарат получают как в примере 1. Предварительное смешение формотерола фумарата с микронизированной лактозой в пропорции 1:35,6. Перемешивание на скорости 40 об/мин и ведут его в течение 15 мин.

15 Пример 4
 Будесонид 200 мкг;
 Формотерола фумарат 18 мкг;
 Лактоза 10 мг;
 Натрия бензоат 2 мг
 20 Респирабельная фракция 37,5%

Пример 5
 Будесонид 400 мкг;
 Формотерола фумарат 9 мкг;
 Лактоза 25 мг;
 25 Натрия бензоат 5 мг
 Респирабельная фракция 39,9%

Препарат получают как в примере 1. Предварительное смешение формотерола фумарата с микронизированной лактозой в пропорции 1:16,6. Насыпная масса просеянного натрия бензоата получена в пределах 0,38-0,44 г/см.

30 Пример 6
 Будесонид 800 мкг;
 Формотерола фумарат 9 мкг;
 Лактоза 10 мг;
 35 Натрия бензоат 1 мг
 Респирабельная фракция 38,1%

Пример 7
 Будесонид 800 мкг;
 40 Формотерола фумарат 4,5 мкг;
 Лактоза 12,5 мг;
 Натрия бензоат 2,5 мг
 Респирабельная фракция 38,7%

45 Пример 8
 Будесонид 80 мкг;
 Формотерола фумарат 4,5 мкг;
 Лактоза 10 мг;
 Респирабельная фракция 12,3%.

50

Формула изобретения

1. Ингаляционный препарат для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, содержащий в качестве активных веществ

микронизированный Будесонид и микронизированный Формотерола фумарат дигидрат, отличающийся тем, что содержит в качестве носителя лактозу со средними размерами частиц от 1 до 10 мкм и натрия бензоат с насыпной плотностью в пределах 0,30-0,50 г/см³, при следующем содержании компонентов на дозу препарата:

Будесонид 50 мкг	800 мкг
Формотерола фумарат дигидрат 4,5 мкг	18 мкг
Лактоза 5 мг	50 мг
Натрия бензоат 0,01 мг	5 мг

2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что доля микронизированных частиц активного компонента с размерами 0,5-5 мкм составляет не менее 95% по массе.

3. Препарат по п.1, отличающийся тем, что насыпная плотность натрия бензоат находится в пределах 0,38-0,44 г/см³.

4. Способ получения ингаляционного препарата по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что микронизируют субстанции активных веществ в планетарной мельнице, просеивают через сито лактозу со средним размером частиц 100-120 мкм с их последующей микронизацией до средних размеров частиц от 1 до 10 мкм, просеивают натрия бензоат до получения насыпной плотности в пределах 0,30-0,50 г/см³, смешивают предварительно формотерола фумарат с микронизированной лактозой в пропорции 1:16,6-35,6, добавляют к полученной смеси микронизированный будесонид и тщательно перемешивают, затем вводят в смесь натрия бензоат и оставшееся количество лактозы, перемешивают на скорости 40-45 об/мин в течение 12-15 мин.