



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81930** (13) **C2**
(51) МПК (2006)
A61K 9/48
A61K 31/46
A61K 31/7016
A61P 11/06 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОРОШКОВИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ, ЩО МІСТИТЬ ТІОТРОПІЙ

1

2

(21) а200506224

(22) 19.11.2003

(24) 25.02.2008

(86) РСТ/ЕР2003/012911, 19.11.2003

(31) 102 55 387.4

(32) 28.11.2002

(33) DE

(72) ХАРТИГ МАРЕКЕ, ТРУНК МІХАЕЛЬ, ВАЛЬЦ
МІХАЕЛЬ

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &
КО. КГ

(56) WO 03/084502 A, 16.10.2003

WO 03/084509 A, 16.10.2003

WO 03/017970 A, 06.03.2003

WO 02/098874 A, 12.12.2002

WO 02/30389 A, 18.04.2002

WO 02/30390 A, 18.04.2002

WO 00/47200 A, 17.08.2000

WO 00/28979 A, 25.05.2000

WO 94/28958 A, 22.12.1994

(57) 1. Поліетиленова капсула з інгаляційним порошком, що містить тіотропій у кількості від 0,03 до 1 % у суміші з лактозою як фізіологічно нешкідливою допоміжною речовиною, яка **відрізняється тим**, що допоміжна речовина представлена у вигляді частинок, середній розмір яких становить від 12 до 35 мкм та серед яких 10 % припадає на частку дрібної фракції частинок з розміром від 1 до 4 мкм, і має питому поверхню від 0,3 до 1 м²/г, причому використовується допоміжна речовина не є сумішшю допоміжних речовин, яку одержують за допомогою змішування фракцій допоміжної речовини з різним середнім розміром частинок.

2. Поліетиленова капсула за п. 1, яка **відрізняється тим**, що тіотропій представлений у вигляді його броміду.

3. Поліетиленова капсула за будь-яким з пп. 1, 2, яка **відрізняється тим**, що містить тіотропій у кількості від 0,05 до 0,6 %.

4. Поліетиленова капсула за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється тим**, що допоміжна речовина представлена у вигляді частинок, середній розмір яких становить від 13 до 30 мкм.

5. Поліетиленова капсула за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється тим**, що поліетилен має густину від 900 до 1000 кг/м³.

6. Поліетиленова капсула за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється тим**, що вона містить від 1 до 20 мг інгаляційного порошку.

7. Поліетиленова капсула за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється тим**, що допоміжна речовина має 10 % частинок дрібної фракції з розміром від 1,5 до 3 мкм.

8. Поліетиленова капсула за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється тим**, що тіотропій міститься у вигляді мікронізату тіотропійброміду, який має середній розмір частинок від 1 до 3,5 мкм, зі значенням Q_(5,8) більше 60 %.

9. Поліетиленова капсула за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється тим**, що допоміжною речовиною є моногідрат лактози.

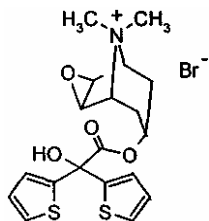
10. Поліетиленова капсула за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється тим**, що допоміжна речовина моногідрат лактози має ентальпію розчинення > 45 Дж/г.

11. Застосування поліетиленової капсули за будь-яким з пп. 1-10 для одержання лікарського засобу, який призначений для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легень і/або астми.

(19) **UA** (11) **81930** (13) **C2**

Даний винахід стосується порошкових препаратів, що містять тіотропій, для інгаляції, способу їх одержання, а також їх застосування для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ) та астми.

Тіотропійбромід відомий із [заявки ЕР 418716 А1] та має наступну хімічну структуру:



Тіотропійбромід є високоєфективним антихолінергічним засобом з довготривалою дією, який можна використовувати для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легенів та астми. Під тіотропієм мається на увазі вільний катіон амонію.

Для лікування зазначених вище захворювань діючу речовину найбільш доцільно вводити в організм шляхом інгаляції. Крім інгаляційного введення в організм сполук, що мають бронхолітичну дію у вигляді дозуємих аерозолів або інгаляційних розчинів особливе значення має також інгаляційне введення в організм таких діючих речовин у вигляді інгаляційних порошоків, що їх містять.

При застосуванні діючих речовин, що проявляють особливо високу активність, для досягнення необхідного терапевтичного ефекту разова доза препарату повинна містити діючу речовину лише в невеликій кількості. У подібних випадках для одержання інгаляційного порошку діючу речовину, яка входить до його складу, необхідно розбавляти придатними для цієї мети допоміжними речовинами. Властивості інгаляційного порошку через високий вміст у ньому допоміжної речовини в значній мірі залежать від вибору відповідної допоміжної речовини. При виборі допоміжної речовини особливе значення мають розміри її частинок. При цьому чим дрібніші частинки допоміжної речовини, тим звичайно гірша її рухливість (плинність). Однак гарна рухливість порошку є, як очевидно, одним з основних факторів, що визначають високу точність дозування при розфасовуванні препарату та його дробленні на разові дози, наприклад, при виготовленні капсул з інгаляційними порошками (інгалеток) або при відмірюванні пацієнтом індивідуальної дози препарату до користування інгалятором для порошоків, вміст якого розраховано на багаторазове введення. Крім цього розміри частинок допоміжної речовини суттєво впливають на ступінь спорожнювання вставлених в інгалятор капсул при його використанні. Розміри частинок допоміжної

речовини, як було встановлено, істотно впливають і на частку діючої речовини, що інгалюється, в інгаляційному порошок. Під такою "що інгалюється", відповідно "здатною до інгаляції" часткою діючої речовини в інгаляційному порошок мається на увазі вміст у ньому тих частинок, що при інгаляції досить глибоко проникають разом із вдихуваним повітрям у розгалуження легенів. Для досягнення подібного ефекту розміри частинок порошку повинні становити від 1 до 10 мкм, краще менше ніж 6 мкм.

В основу даного винаходу була покладена задача одержати порошок, що містить тіотропій, який при високій точності його дозування (що стосується кількості діючої речовини та порошкової суміші, що розфасовується в кожну капсулу для інгаляції на підприємстві-виробнику, а також до кількості діючої речовини, яка видається з кожної капсули при інгаляції та, що попадає в дихальні шляхи та легені) і при незначному розкиді параметрів між різними партіями продукції забезпечував би введення в організм діючої речовини з високою його часткою, що інгалюється. Ще одна задача даного винаходу полягала в одержанні інгаляційного порошку, який містить тіотропій, що забезпечував би високий ступінь спорожнювання капсул, що його містять поза залежністю від того, чи передбачається, наприклад, його вводити в організм пацієнта за допомогою інгалятора, описаного, наприклад, у [WO 94/28958], або застосовувати *in vitro* за допомогою імпактора або імпінгера.

Той факт, що тіотропій та насамперед, тіотропійбромід вже у винятково низьких дозах проявляє високий терапевтичний ефект, пред'являє й інші вимоги до інгаляційного порошку, що застосовується з високою точністю дозування. Через низькі необхідні для досягнення необхідного терапевтичного ефекту концентрації діючої речовини в інгаляційному порошок важливо забезпечити високий ступінь однорідності порошкової суміші та зменшити до мінімуму коливання умов диспергування від однієї партії капсул з порошком до іншої. При цьому і однорідність порошкової суміші, і мінімальний розкид параметрів дисперсності є вирішальними факторами, що забезпечують видачу частки діючої речовини, що інгалюється, в постійно високих кількостях з високим ступенем відтворюваності і тим самим з мінімально можливими коливаннями.

Відповідно з цим ще одна задача даного винаходу полягала в одержанні інгаляційного порошку, що містить тіотропій, який відрізнявся б високим ступенем однорідності та рівномірністю дисперсних частинок. Задача винаходу полягала також в одержанні інгаляційного порошку, що забезпечував би можливість введення в організм діючої речовини з винятково малими коливаннями його частки, що інгалюється.

Інгаляційні порошки, що містять тіотропій, які задовольняють вищезазначеним вимогам, відомі, наприклад, з [WO 02/30389]. Основна відмінна риса таких інгаляційних порошоків полягає в тому, що вони поряд з діючою речовиною тіотропієм у вигляді однієї з його фармакологічно прийнятних

солей, містять також допоміжну речовину, яку одержують змішуванням його фракцій, представлених у вигляді частинок менших розмірів, з його ж фракціями, представленими у вигляді частинок більших розмірів. Однак для приготування цього, відомого з [WO 02/30389] інгаляційного порошку потрібні технічно складні методи його одержання, відповідно змішування. Тому ще одна задача даного винаходу полягала в тому, щоб запропонувати інгаляційні порошки, які не тільки дозволяли б вирішити вищевказані задачі, але і які можна було б одержувати більш простим у технічному відношенні шляхом.

Ступінь спорожнювання ємності, що містить порошок (тобто ємності, з якої видається інгаляційний порошок, що містить діючу речовину, з метою його введення в організм шляхом інгаляції) відіграє важливу роль хоча і не винятково, але все-таки не в останню чергу при введенні в організм інгаляційних порошоків з капсул, що їх містять. При виході порошкового препарату з ємності, що його містить лише в невеликій кількості через малий, відповідно низький ступінь її спорожнювання, усередині ємності (наприклад, капсули) залишаються значні кількості речовини інгаляційного порошку, що містить діючу речовину, яка вже не може використовуватися пацієнтом у терапевтичних цілях. У результаті доводиться збільшувати дозування діючої речовини в порошковій суміші для того, щоб кількість діючої речовини в одній порції інгаляційного порошку, що видається з ємності, яка його містить, була достатньою для досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

З урахуванням цього ще одна задача даного винаходу полягала в одержанні інгаляційного порошку, властивості якого забезпечували б можливість ефективного спорожнювання ємності, що його містить.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що зазначені вище задачі вдається вирішити за допомогою пропонованих у винаході порошкових препаратів для інгаляції (інгаляційних порошоків), що більш докладно розглянуті нижче.

Відповідно до цього в даному винаході пропонуються інгаляційні порошки, що містять тіотропій у кількості від 0,001 до 3% у суміші з фізіологічно нешкідливою допоміжною речовиною та які відрізняються тим, що допоміжна речовина представлена у вигляді частинок, середній розмір яких становить від 10 до 50 мкм і серед яких 10% припадає на частку дрібної фракції частинок з розміром від 0,5 до 6 мкм, та має питому поверхню від 0,1 до 2 м²/г.

Під середнім розміром (середня крупність) частинок при цьому в даному контексті мається на увазі розмір 50% всіх частинок, об'ємний розподіл яких за крупністю визначали за допомогою лазерного дифрактометра методом сухого диспергування. Аналогічним чином під дрібною фракцією, на частку якої припадає 10%, у даному контексті мається на увазі фракція, що становить 10% від усієї кількості частинок, об'ємний розподіл яких за крупністю визначали за допомогою лазерного дифрактометра. Іншими словами, під дрібною фракцією, на частку якої припадає 10%, у

контексті даного винаходу мається на увазі фракція частинок з розміром, що мають не більше ніж 10% частинок від усієї їх кількості (у перерахунку на їх об'ємний розподіл за крупністю).

Під питомою поверхнею порошку в контексті даного винаходу мається на увазі віднесена до маси площа поверхні порошку, що визначається за ізотермою абсорбції N₂, що спостерігається при температурі кипіння рідкого азоту (метод Брунауера-Еммета-Теллера або скорочено БЕТ-метод).

Відповідно до винаходу кращі інгаляційні порошки, що містять тіотропій у кількості від 0,01 до 2%. Більш кращі інгаляційні порошки з вмістом у них тіотропію від приблизно 0,03 до 1%, краще від 0,05 до 0,6%, найкраще - від 0,06 до 0,3%. Особливо кращі відповідно до винаходу інгаляційні порошки, що містять тіотропій у кількості від приблизно 0,08 до 0,22%.

Під тіотропієм мається на увазі вільний катіон амонію. Під терміном "діюча речовина" при її використанні в описі даного винаходу мається на увазі тіотропій у сполученні з відповідним протиіоном. Таким протиіоном (аніоном) переважно є хлорид, бромід, йодид, метансульфонат або ляр-толуолсульфонат. З числа цих аніонів кращий бромід. Відповідно до цього у винаході в кращому варіанті пропонуються інгаляційні порошки, що містять тіотропійбромід у кількості від 0,0012 до 3,6%, краще від 0,012 до 2,4%. Особливий інтерес відповідно до винаходу представляють інгаляційні порошки, що містять тіотропійбромід у кількості приблизно від 0,036 до 1,2%, краще від 0,06 до 0,72%, найкраще від 0,072 до 0,36%. Відповідно до винаходу особливо кращі інгаляційні порошки з вмістом тіотропійброміду приблизно від 0,096 до 0,264%.

Тіотропійбромід, який краще використовувати в пропонованих у винаході інгаляційних порошках, може містити молекули розчинника, який використовувався для його кристалізації. Для одержання пропонованих у винаході інгаляційних порошоків, що містять тіотропій краще використовувати гідрати тіотропійброміду. Найкраще при цьому використовувати відомий з [WO 02/30928] кристалічний моногідрат тіотропійброміду. Цей кристалічний моногідрат тіотропійброміду відрізняється наявністю ендотермічного максимуму, що виявляється при його термічному аналізі шляхом диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК) при швидкості нагрівання 10 К/хв, що припадає на температуру 230±5°С. Крім цього такий кристалічний моногідрат тіотропійброміду відрізняється наявністю в його ІЧ-спектрі смуг, що відповідають хвильовим числам 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 та 720 см⁻¹. Подібний кристалічний моногідрат тіотропійброміду за даними рентгеноструктурного аналізу монокристалів має далі просту моноклінну комірку наступних розмірів: $a=18,0774\text{\AA}$, $b=11,9711\text{\AA}$, $c=9,9321\text{\AA}$, $\beta=102,691^\circ$, $V=20996,96\text{\AA}^3$.

Відповідно до цього у винаході в кращому варіанті пропонуються інгаляційні порошки, що містять моногідрат тіотропійброміду в кількості від 0,0013 до 3,75%, краще від 0,0125 до 2,5%. Відповідно до винаходу особливий інтерес

представляють інгалаційні порошки з вмістом у них моногідрату тіотропійброміду приблизно від 0,0375 до 1,25%, краще від 0,0625 до 0,75%, найкраще від 0,075 до 0,375%. Особливо кращі відповідно до винаходу інгалаційні порошки, що містять моногідрат тіотропійброміду в кількості приблизно від 0,1 до 0,275%.

Відповідно до даного винаходу приведені вище у відсотках дані у всіх випадках, якщо не зазначене інше, являють собою масові відсотки (мас.%).

У найбільш кращих інгалаційних порошках середній розмір частинок допоміжної речовини становить від 12 до 35мкм, особливо краще від 13 до 30мкм. Найбільш кращі далі насамперед ті інгалаційні порошки, у яких розмір частинок допоміжної речовини в дрібній фракції, на частку якої припадає 10% від усієї кількості частинок допоміжної речовини, становить приблизно від 1 до 4мкм, краще приблизно від 1,5 до 3мкм.

Відповідно до винаходу кращі далі ті інгалаційні порошки, у яких використовується допоміжна речовина з питомою поверхнею від 0,2 до 1,5м²/г, краще від 0,3 до 1,0м²/г.

Допоміжні речовини, що використовуються в пропонованих у винаході інгалаційних порошках з необхідним розміром частинок одержують шляхом розмелу і/або просівання (грохочення) традиційними, відомими з рівня техніки методами. Під використовуваними в пропонованих у винаході інгалаційних порошках допоміжними речовинами переважно маються на увазі допоміжні речовини не у вигляді їх сумішей, що одержані змішуванням фракцій тієї ж самої допоміжної речовини з різним середнім розміром частинок.

Як приклад фізіологічно сумісних допоміжних речовин, що можуть використовуватися для одержання інгалаційних порошків у пропонованих у винаході інгалетках, можна назвати моносахариди (наприклад, глюкозу або арабінозу), дисахариди (наприклад, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу), оліго- та полісахариди (наприклад, декстрини), поліспирти (наприклад, сорбіт, маніт, ксиліт) або солі (наприклад, хлорид натрію, карбонат кальцію). Краще застосовувати моно- або дисахариди, при цьому особливо краще застосування лактози або глюкози, насамперед, але не винятково, у формі їх гідратів. Особливо кращою відповідно до винаходу є застосування як допоміжна речовина лактози, найкраще у вигляді її моногідрату.

У пропонованих у винаході порошкових препаратах краще використовувати допоміжні речовини з високим ступенем кристалічності. Ступінь кристалічності можна оцінити на основі теплоти, що вивільняється при розчиненні допоміжної речовини, (ентальпії розчинення). У випадку моногідрату лактози, що є найбільш кращою для застосування в пропонованих у винаході інгалаційних порошках допоміжною речовиною, краще застосовувати лактозу з ентальпією розчинення більш ніж 45Дж/г, краще більш ніж 50Дж/г, найкраще більш ніж 52Дж/г.

Одна з відмінних рис пропонованих у винаході інгалаційних порошків полягає в можливості їх введення в організм зі стабільно високою точністю

однократного дозування. При цьому коливання кількостей інгалаційного порошку, що вводяться за один раз складають менш ніж 8%, краще менш ніж 6%, найкраще менш ніж 4%, від номінальної кількості.

Після відмірювання зважуванням необхідних порцій вихідних матеріалів з допоміжної речовини та діючої речовини з використанням відомих з рівня техніки методів приготують інгалаційний порошок. При цьому можна послатися, наприклад, на [публікацію WO 02/30390]. Відповідно з цим пропоновані у винаході інгалаційні порошки можна одержувати, наприклад, описаним нижче методом. У розглянутих нижче методах одержання інгалаційних порошків зазначені компоненти застосовують у масових кількостях, що відповідають кількостям, які зазначені вище при описі сполук інгалаційних порошків.

Спочатку допоміжну речовину та діючу речовину завантажують у відповідний змішувач. Середній розмір частинок використовуваної діючої речовини становить від 0,5 до 10мкм, краще від 1 до 6мкм, найкраще від 2 до 5мкм. Діючу речовину та допоміжну речовину краще подавати в змішувач через сито або ситовий гранулятор з розміром отворів сита від 0,1 до 2мм, більш краще від 0,3 до 1мм, найкраще від 0,3 до 0,6мм. При цьому в змішувач краще спочатку завантажувати допоміжну речовину, а потім подавати в змішувач діючу речовину. При такій технології змішування обидва компоненти краще подавати окремими порціями. При цьому найбільш кращим є почергове, пошарове просівання обох компонентів. Допоміжну речовину можна змішувати з діючою речовиною вже в процесі подачі обох цих компонентів у змішувач. Більш краще, однак, починати змішування обох компонентів тільки після їх пошарового просівання.

У тому випадку, коли використовується при одержанні інгалаційного порошку описаним вище методом діюча речовина не представлена відразу ж після її хімічного одержання в кристалічній формі з частками, розмір яких відповідає зазначеним вище значенням, її можна піддавати розмелу (так називаної мікронізації) для доведення середнього розміру її частинок до величини, що задовольняє вищезазначеним параметрам. При застосуванні як діюча речовина найбільш кращою відповідно до винаходу кристалічного моногідрату тіотропійброміду, що описаний у [WO 02/30928], для мікронізації такої кристалічної модифікації діючої речовини найбільш доцільно використовувати розглянутий нижче метод. Для проведення цього процесу можна використовувати традиційні млини. Мікронізацію краще при цьому проводити в умовах, що виключають доступ вологи, найкраще з використанням відповідного інертного газу, наприклад, азоту. Для застосування в зазначених вище цілях як особливо кращі зарекомендували себе пневматичні струминні млини, у яких подрібнювання матеріалу, що розмелюється, відбувається в результаті зіткнень частинок між собою, а також у результаті їх удару об стінку помольної камери. Як робочий газ у подібного типу

млинах відповідно до винаходу краще використовувати азот. Матеріал, що розмелюється, переміщується/транспортується робочим газом при особливих значеннях тиску (робочого тиску). Відповідно до даного винаходу такий робочий тиск звичайно встановлюють на значення в інтервалі від приблизно 2 до приблизно 8бар, краще від приблизно 3 до приблизно 7бар, найкраще від приблизно 3,5 до приблизно 6,5бар. Матеріал, що розмелюється, подається в пневматичний струминний млин за допомогою транспортуючого газу при особливих значеннях тиску (тиску подачі). Відповідно до даного винаходу оптимальний тиск подачі становить від приблизно 2 до приблизно 8бар, краще від приблизно 3 до приблизно 7бар, найкраще від приблизно 3,5 до приблизно 6бар. Як транспортуючий газ також краще використовувати інертний газ, як який також найкраще застосовувати азот. Матеріал, що розмелюється, (кристалічний моногідрат тіотропійброміду) можна при цьому подавати в млин зі швидкістю або витратою приблизно від 5 до 35г/хв, краще приблизно від 10 до 30г/хв. Як приклад, що не обмежує об'єм винаходу пневматичного струминного млина, який можна використовувати в передбачених винаходом цілях, можна назвати 2-дюймовий мікронний колоїдний млин, обладнаний робочим кільцем з отвором 0,8мм, фірми Sturtevant Inc., що розташована за адресою: 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. При використанні цього млина процес розмелу бажано проводити при наступних параметрах:

робочий тиск: приблизно 4,5-6,5бар,
тиск подачі: приблизно 4,5-6,5бар,
швидкість подачі матеріалу, що розмелюється: приблизно 17-21г/хв.

Одержаний таким шляхом розмелений продукт після цього піддають подальшій переробці при зазначених нижче особливих умовах. З цією метою одержаний мікронізований продукт витримують в атмосфері водяної пари з температурою від 15 до 40°C, краще від 20 до 35°C, найкраще від 25 до 30°C, при відносній вологості, що дорівнює щонайменше 40%. Більш краще витримувати мікронізований продукт при відносній вологості, що становить від 50 до 95%, більш краще від 60 до 90%, найкраще від 70 до 80%. Під відносною вологістю (BB) мається на увазі відношення пружності водяної пари (парціального тиску водяної пари) до пружності насиченої водяної пари при тій же температурі. Одержаний у результаті описаного вище процесу розмелу мікронізований продукт бажано витримувати при зазначених вище умовах впродовж щонайменше 6год. Більш краще, однак, витримувати мікронізований продукт при описаних вище умовах впродовж періоду часу, що становить від приблизно 12 до год., більш краще від приблизно 18 до приблизно 36год., найкраще від приблизно 20 до приблизно 28год.

Частинки одержаного описаним вище методом пропонованого у винаході мікронізованого тіотропійброміду мають середній розмір у межах від 1,0 до 3,5мкм, краще від 1,1 до 3,3мкм, найкраще від 1,2 до 3,0мкм, при значенні

$Q_{(5,8)}$ більш ніж 60%, краще більш ніж 70%, найкраще більш ніж 80%. Показник $Q_{(5,8)}$ відповідає кількості частинок, розмір яких у перерахунку на об'ємний розподіл частинок за крупністю становить менш ніж 5,8мкм. Розмір частинок відповідно до даного винаходу визначали методом лазерної дифракції (дифракція Фраунгофера). Більш докладна інформація відносно методу визначення розмірів частинок приведена в наступному описі в розділі, що присвячений експериментальній частині.

Іншим характерним показником пропонованого у винаході мікронізованого тіотропійу, одержаного описаним вище методом, є значення його питомої поверхні, що лежить у межах від 2 до 5м²/м, краще від 2,5 до 4,5м²/м, найкраще від 3,0 до 4,0м²/м.

Найбільш кращим об'єктом даного винаходу є пропоновані в ньому інгаляційні порошки, які відрізняються тим, що вони містять описаний вище мікронізований моногідрат тіотропійброміду.

Даний винахід відноситься також до застосування пропонованих у ньому інгаляційних порошків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ і/або астми.

Пропоновані у винаході інгаляційні порошки можна вводити в організм, наприклад, за допомогою інгаляторів, у яких разова доза з видаткової ємності видається за допомогою дозуючої камери [наприклад, згідно US 4570630] або за допомогою інших пристроїв [наприклад, згідно DE 3625685 A]. Очевидно, що пропоновані у винаході інгаляційні порошки краще розфасовувати в капсули (з одержанням так званих інгалеток), що застосовуються в інгаляторах, описаних, наприклад, у [WO 94/28958].

Для введення в організм пропонованих у винаході інгаляційних порошків з капсул, що їх містять найкраще використовувати інгалятор, показаний на прикладеному до опису кресленні. Показаний на прикладеному до опису кресленні інгалятор відрізняється наявністю корпусу 1 із двома віконцями 2, пластинчастою перегородкою 3, у якій передбачені впускні отвори для повітря та яка оснащена сіткою 5, що утримується в зібраному стані відповідним кріпильним елементом 4, з'єднаною з пластинчастою перегородкою 3 камери 6 для капсули з інгаляційним порошком, збоку якої (камери) передбачена натискна кнопка 9, оснащена двома шліфованими голками 7 і виконана рухливою проти зусилля пружини 8, мундштука 12, що виконаний відкидним з можливістю повороту навколо осі 10, що з'єднує його з корпусом 1, пластинчастою перегородкою 3 та ковпачком 11, і наскрізних отворів 13 для проходження повітря, що служать для регулювання аерогідродинамічного опору.

Даний винахід відноситься далі до застосування пропонованих у ньому інгаляційних порошків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ і/або астми, який відрізняється тим, що

використовують описаний вище і показаний на прикладеному до опису кресленні інгалятор.

При розфасовуванні пропонованих у винаході інгаляційних порошоків у капсули найкраще використовувати капсули, матеріал яких вибирають із групи синтетичних полімерів, особливо краще з групи, що включає поліетилен, полікарбонат, складні поліефіри, поліпропілен та поліетилентерефталат. Найбільш кращим синтетичним полімером як матеріал для виготовлення капсул є поліетилен, полікарбонат або поліетилентерефталат. При виготовленні капсул з поліетилену, що є одним із кращих відповідно до винаходу матеріалів, бажано застосовувати поліетилен з густиною від 900 до 1000 кг/м³, більш краще від 940 до 980 кг/м³, найкраще приблизно від 960 до 970 кг/м³ (поліетилен високої густини). Подібні полімерні матеріали відповідно до винаходу можна переробляти в капсули різноманітними, відомими з рівня техніки методами. Кращим відповідно до винаходу методом переробки полімерів є лиття під тиском. При виготовленні капсул литтям під тиском відповідно до найбільш кращого варіанта не використовують антиадгезійні мастила для виймання капсул з форми. Для подібного методу виготовлення капсул характерна добре відпрацьована на практиці технологія та особливо висока відтворюваність.

Ще одним об'єктом даного винаходу є описані вище капсули, що містять пропонований у винаході інгаляційний порошок, який описаний вище. Вміст інгаляційного порошку в таких капсулах може становити приблизно від 1 до 20 мг, краще приблизно від 3 до 15 мг, найкраще приблизно від 4 до 12 мг. Кращі відповідно до винаходу капсули містять від 4 до 6 мг інгаляційного порошку. Так само кращі відповідно до винаходу і капсули для інгаляції, що містять пропоновані у винаході порошоків препарати в кількості від 8 до 12 мг.

Даний винахід відноситься також до набору для інгаляції, що складається з однієї або декількох описаних вище капсул, що містять пропоновані у винаході інгаляційні порошки, та інгалятора, показаного на прикладеному до опису кресленні.

Даний винахід відноситься далі до застосування описаних вище капсул, що містять пропоновані у винаході інгаляційні порошки, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ і/або астми.

Заповнені пропонованими у винаході інгаляційними порошками капсули виготовляють відомими з рівня техніки методами шляхом розфасовування пропонованих у винаході інгаляційних порошоків у порожні капсули.

Нижче винахід більш докладно розглянутий на прикладах, при цьому, однак, об'єм винаходу не обмежений розглянутими в цих прикладах конкретними варіантами його здійснення.

Вихідні матеріали

У приведених нижче прикладах як допоміжну речовину використовують моногідрат лактози. Як такий можна використовувати, наприклад,

продукт, що випускається фірмою Borculo Domo Ingredients, Боркуло, Нідерланди, під торговельним назвою Lactochem Extra Fine Powder. Лактоза цього сорту задовольняє відповідним винаходу специфікаціям відносно розміру її частинок та питомої поверхні. Крім цього така лактоза має зазначені вище, кращі відповідно до винаходу для лактози значення ентальпії розчинення.

II) Мікронізація кристалічного моногідрату тіотропійброміду Одержаний згідно WO 02/30928 кристалічний моногідрат тіотропійброміду мікронізують у пневматичному струминному млині, причому як такий використовують 2-дюймовий мікронний колоїдний млин, обладнаний робочим кільцем з отвором 0,8 мм, фірми Sturtevant Inc., розташованої за адресою: 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. При використанні азоту як робочий газ розмел при цьому проводять, наприклад, при наступних параметрах:

робочий тиск: 5,5 бар,

тиск подачі: 5,5 бар,

подача (кристалічного моногідрату), відповідно швидкість потоку: 19 г/хв.

Одержаний розмелений матеріал потім розподіляють по листам шаром товщиною приблизно 1 см та впродовж 24-24,5 год. витримують в атмосфері з температурою 25-30 °C і відносною вологістю 70-80%.

Методи вимірів

I) Визначення гранулометричного складу мікронізованого моногідрату тіотропійброміду

Вимірювальна апаратура та налаштувальні параметри

З апаратурою працюють відповідно до розробленої виробником інструкції з експлуатації.

Вимірювальний прилад: лазерний дифракційний спектрометр типу HELOS, фірма SympaTec

Диспергатор: диспергатор типу RODOS для сухого диспергування з нутч-фільтром, фірма SympaTec

Маса зразка: 200 ± 150 мг

Подача продукту: віброжолоб типу Vibri, фірма SympaTec

Частота вібрацій віброжолоба: зі зростанням до 100%

Тривалість подачі продукту: 15-25 с (при масі зразка 200 мг)

Фокусна відстань: 100 мм (діапазон вимірювань від 0,9 до 175 мкм)

Тривалість вимірів/час витримки: приблизно 15 с (при масі зразка 200 мг)

Тривалість циклу: 20 мс

Пуск/зупин. при: 1% на каналі 28

Диспергуючий газ: стиснене повітря

Тиск: 3 бар

Розрідження: максимальне

Режим обробки: HRLD (дифракція лазерного випромінювання високого розрізнення)

Підготовка зразка/подача продукту

Приблизно 200 мг аналізованої речовини насипають на гральну карту. Ребрами іншої гральної карти подрібнюють усі порівняно великі агрегати. Потім порошок рівномірним тонким шаром розподіляють по передній половині

віброжолоба (починаючи з відстані приблизно 1см від переднього краю). Після початку вимірів частоту вібрацій віброжолоба змінюють таким чином, щоб забезпечити по можливості безперервну подачу зразка. Разом з тим кількість продукту не повинна бути занадто великою для досягнення необхідного ступеня диспергування.

II) Визначення гранулометричного складу лактози

Вимірювальна апаратура та настроювальні параметри

З апаратурою працюють відповідно до розробленої виробником інструкції з експлуатації.

Вимірювальний прилад: лазерний дифракційний спектрометр типу HELOS, фірма SympaTec

Диспергатор: диспергатор типу RODOS для сухого диспергування з нутч-фільтром, фірма SympaTec

Маса зразка: 200±100мг

Подача продукту: віброжолоб типу Vibri, фірма SympaTec

Частота вібрацій віброжолоба: зі зростанням до 100%

Фокусна відстань: 200мм (діапазон вимірювань від 1,8 до 350мм)

Тривалість вимірів/час витримки: приблизно 10с (при масі зразка 200мг)

Тривалість циклу: 10мс

Пуск/зупин. при: 1% на каналі 28

Диспергуючий газ: стиснене повітря

Тиск: 3бар

Розрідження: максимальне

Режим обробки: HRLD

Підготовка зразків/подача продукту

Приблизно 200мг аналізованої речовини насилають на гральну карту. Ребрами іншої гральної карти подрібнюють усі порівняно великі агрегати. Потім порошок поміщають на віброжолоб. Відстань між віброжолобом та нутч-фільтром установлюють на 1,2-1,4мм. Після початку вимірів частоту вібрацій віброжолоба по можливості змінюють безупинно до 100% до кінця процесу виміру.

III) Визначення питомої поверхні мікронізованого моногідрату тіотропійброміду (1-точковий BET-метод)

Принцип методу вимірів

Для визначення питомої поверхні зразок порошку витримують в атмосфері із суміші азоту з гелієм при різних значеннях тиску. У результаті охолодження зразка відбувається конденсація молекул азоту на поверхні частинок. Кількість азоту, що сконденсувався, визначають за зміною теплопровідності суміші азоту з гелієм, а площу поверхні зразка розраховують на основі необхідної для конденсації азоту площі поверхні. На основі цього значення та зваженої кількості зразка розраховують його питому поверхню.

Вимірювальна апаратура та настроювальні параметри

Вимірювальний прилад: Monosorb, фірма Quantachrome

Нагрівач: Monotektor, фірма Quantachrome

Аналітичний та сухий газ: азот (5,0)/гелій (4,6) у співвідношенні 70:30, фірма Messer Griesheim

Адсорбат: азот, 30%-вий у гелії

Хладагент: рідкий азот

Вимірювальна комірка: з капілярною трубкою, фірма W. Pabisch GmbH & Co. KG

Калібрований шприц: 1000мкл, фірма Precision Sampling Corp.

Аналітичні ваги: R 160 P, фірма Satorius

Розрахунок питомої поверхні

Вимірювані значення виводяться на індикатор вимірювального приладу в $[м^2]$ і звичайно перераховуються в $[см^2/г]$ у перерахунок на наважку (суха речовина) за наступною формулою:

$$A_{\text{пит}} = \frac{B3 \times 10000}{m_{\text{ср}}}$$

де

$A_{\text{пит}}$ означає питому поверхню в $[см^2/г]$,

$B3$ означає вимірюване значення в $[м^2]$,

$m_{\text{ср}}$ означає масу сухої речовини в $[г]$,

10000 являє собою коефіцієнт перерахунку в $[см^2/м^2]$.

IV) Визначення питомої поверхні лактози (багатоточковий BET-метод)

Принцип методу вимірів

Для визначення питомої поверхні зразок порошку витримують в атмосфері азоту при різних значеннях тиску. У результаті охолодження зразка відбувається конденсація молекул азоту на поверхні частинок. Кількість азоту, що сконденсувався, визначають за падінням тиску в системі та на основі необхідної для конденсації азоту площі поверхні і зваженої кількості зразка розраховують його питому поверхню.

Вимірювальна апаратура та настроювальні параметри

З апаратурою працюють відповідно до розробленої виробником інструкції з експлуатації.

Вимірювальний прилад: Tri Star Multi Point BET, фірма Micromeritics

Нагрівальна система: VacPrep 061, фірма Micromeritics

Нагрівання: приблизно 12год., 40°C

Посудина для зразка: ½ дюйма, з "filler rod"

Метод аналізу: 16-точковий BET-метод визначення питомої поверхні, від 0,01 до 0,20р/р₀

Абсолютний допуск на відхилення тиску від номінального: 5,0мм рт.ст.

Відносний допуск на відхилення тиску від номінального: 5,0%

Швидкість вакуумування: 50,0мм рт.ст. за секунду

Граничне значення тиску при вакуумуванні: 10,0мм рт.ст.

Тривалість вакуумування: 0,1год.

Ущільнення для зменшення об'єму порожнеч: осідання в посудині Дьюара, час: 0,5год.

Тривалість витримки: 20с

Мінімальна тривалість досягнення рівноважного стану: 600с

Адсорбат: азот

V) Визначення теплоти розчинення (ентальпії розчинення) E_c

Ентальпію розчинення визначають за допомогою калориметра розчинення типу 2225

Precision Solution Calorimeter фірми Thermometric. Теплоту розчинення розраховують на основі процесу, що відбувається в результаті, розчинення зміни температури і на основі розрахованої зміни температури, що виходить з базової лінії, обумовленої особливостями системи. До і після розкриття ампул виконують електричне калібрування за допомогою вбудованого нагрівального елемента опору точно відомої потужності. При цьому в систему впродовж строго заданого проміжку часу віддається визначена кількість тепла, і вимірюється стрибок температури.

Метод виміру та настроювальні параметри
Калориметр розчинення: 2225 Precision Solution Calorimeter, фірма Thermometric

Реакційна комірка: 100мл

Опір терморезистора: 30,0кОм (при 25°C)

Швидкість обертання мішалки: 600об/хв

Термостат: термостат із пристрою 2277 Thermal Activity Monitor TAM, фірма Thermometric

Температура: 25±0,0001°C (впродовж 24год.)

Аналітичні ампули: ампули з кінчиком, що відламується, об'ємом 1мл, фірма Thermometric

Ущільнення: силіконові пробки та бджолиний віск, фірма Thermometric

Наважка: від 40 до 50мг

Розчинник: вода, хімічно чиста

Об'єм розчинника: 100мл

Температура бані: 25°C

Розрізнення за температурою: високе

Початкова температура: корекція температури -40мК (±10мК)

Інтерфейс: 2280-002 TAM accessory interface, 50Гц, фірма Thermometric

Програмне забезпечення: SolCal, версія 1.1, для операційної системи WINDOWS

Обробка: автоматична обробка на вибір у меню пункту "CALCULATION/ANALYSE EXPERIMENT" (динаміка базової лінії, калібрування після розкриття ампули)

Електричне калібрування

Електричне калібрування виконують у процесі вимірювання один раз до та один раз після розкриття ампули. Для обробки результатів вимірювань калібрування використовують після розкриття ампули.

Кількість тепла: 2,5Дж

Потужність, що витрачається на нагрівання: 500мВт

Тривалість нагрівання: 10с

Тривалість базових ліній: 5хв. (до та після нагрівання)

Одержання пропонованих у винаході порошкових препаратів

Устаткування

Для одержання інгаляційних порошків можна використовувати, наприклад, зазначені нижче машини та апарати.

Змішувач, відповідно змішувач для порошків: турбозмішувач об'ємом 2л, тип 2С, виробник: фірма Willy A. Bachofen AG, CH-4500, Базель.

Ручне сито: розмір комірок 0,135мм.

Розфасовувати інгаляційні порошки, що містять тіотропій в порожні капсули для інгаляції можна вручну або в автоматизованому режимі.

При цьому можна використовувати наступне устаткування.

Машина для заповнення капсул: MG2, тип G100, виробник: фірма MG2 S.r.l., 1-40065 Піан ді Масіна ді Піаноро (Болонья) (Pian di Macina di Pianoro (BO)), Італія.

Приклад 1

Порошкова суміш

Для одержання порошкової суміші використовують 299,39г допоміжної речовини та 0,61г мікронізованого моногідрату тіотропійброміду. В одержаному з цих кількостей допоміжної речовини та діючої речовини інгаляційному порошку масою 300г на частку діючої речовини припадає 0,2% (у перерахунку на тіотропій).

У відповідний змішувач через ручне сито з розміром комірок 0,315мм засипають близько 40-45г допоміжної речовини. Потім у змішувач по черзі пошарово просівають моногідрат тіотропійброміду порціями приблизно по 90-110мг та допоміжну речовину порціями приблизно по 40-45г. Допоміжну речовину та діючу речовину завантажують у змішувач 7-й, відповідно 6-а шарами.

Просіяні в такий спосіб компоненти інгаляційного порошку потім перемішують у змішувачі (перемішування при 900 обертах). Одержану таким шляхом остаточну суміш ще двічі просівають через ручне сито і після кожного просівання перемішують (перемішування при 900 обертах).

За описаною у прикладі 1 методикою можна одержувати інгаляційні порошки, після розфасовування яких у відповідні полімерні капсули одержують, наприклад, розглянуті нижче капсули для інгаляції.

Приклад 2

Моногідрат тіотропійброміду:	0,0113мг
Моногідрат лактози ¹⁾ :	5,4887мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг

¹⁾Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:
середній розмір частинок: 17,9мкм
розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%: 2,3мкм
питома поверхня: 0,61м²/г

Приклад 3

Моногідрат тіотропійброміду:	0,0113мг
Моногідрат лактози ¹⁾ :	5,4887мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг

¹⁾Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:
середній розмір частинок: 18,5мкм
розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%: 2,2мкм
питома поверхня: 0,83м²/г

Приклад 4

Моногідрат тіотропійброміду:	0,0113мг
Моногідрат лактози ¹⁾ :	5,4887мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг

¹⁾Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:

18

середній розмір частинок:	17,9мкм
розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%:	2,3мкм
питома поверхня:	0,61м ² /г
Приклад 11	
Моногідрат тіотропійброміду:	0,0056мг
Моногідрат лактози ^{*)} :	5,4944мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг
^{*)} Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:	
середній розмір частинок:	18,5мкм
розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%:	2,2мкм
питома поверхня:	0,83м ² /г
Приклад 12	
Моногідрат тіотропійброміду:	0,0056мг
Моногідрат лактози ^{*)} :	5,4944мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг
^{*)} Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:	
середній розмір частинок:	21,6мкм
розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%:	2,5мкм
питома поверхня:	0,59м ² /г
Приклад 13	
Моногідрат тіотропійброміду:	0,0056мг
Моногідрат лактози ^{*)} :	5,4944мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг
^{*)} Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:	
середній розмір частинок:	16,0мкм
розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%:	2,0мкм
питома поверхня:	0,79м ² /г
Приклад 14	
Моногідрат тіотропійброміду:	0,0056мг
Моногідрат лактози ^{*)} :	9,9944мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг
^{*)} Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:	
середній розмір частинок:	17,9мкм
розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%:	2,3мкм
питома поверхня:	0,61м ² /г
Приклад 15	
Моногідрат тіотропійброміду:	0,0113мг
Моногідрат лактози ^{*)} :	9,9887мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг
^{*)} Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:	
середній розмір частинок:	18,5мкм
розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%:	2,2мкм
питома поверхня:	0,83м ² /г
Приклад 16	
Моногідрат тіотропійброміду:	0,0225мг
Моногідрат лактози ^{*)} :	9,9775мг
Поліетиленові капсули:	100,0мг
Всього:	105,5мг
^{*)} Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:	

середній розмір частинок: 21,6мкм
 розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%: 2,5мкм
 питома поверхня: 0,59м²/г

Приклад 17

Моногідрат тіотропійброміду: 0,0125мг
 Моногідрат лактози^{*)}: 9,9875мг
 Поліетиленові капсули: 100,0мг

Всього: 105,5мг

^{*)}Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:

середній розмір частинок: 17,9мкм
 розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%: 2,3мкм
 питома поверхня: 0,61м²/г

Приклад 18

Моногідрат тіотропійброміду: 0,0125мг
 Моногідрат лактози^{*)}: 9,9875мг
 Поліетиленові капсули: 100,0мг

Всього: 105,5мг

^{*)}Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:

середній розмір частинок: 18,5мкм
 розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%: 2,2мкм
 питома поверхня: 0,83м²/г

Приклад 19

Моногідрат тіотропійброміду: 0,0125мг
 Моногідрат лактози^{*)}: 9,9875мг
 Поліетиленові капсули: 100,0мг

Всього: 105,5мг

^{*)}Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:

середній розмір частинок: 21,6мкм
 розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%: 2,5мкм
 питома поверхня: 0,59м²/г

Приклад 20

Моногідрат тіотропійброміду: 0,0125мг
 Моногідрат лактози^{*)}: 9,9875мг
 Поліетиленові капсули: 100,0мг

Всього: 105,5мг

^{*)}Допоміжна речовина характеризується наступними параметрами:

середній розмір частинок: 16,0мкм
 розмір частинок у дрібній фракції, на частку якої припадає 10%: 2,0мкм
 питома поверхня: 0,79м²/г

