

Згідно з винаходом запропонована фармацевтична композиція, її виготовлення та використання.

Сильнодіючі лікувальні засоби, які можливо застосовувати інгаляціями, внаслідок труднощів виготовлення точних доз звичайно створюють у поєднанні з такими носіями, як лактоза. При розбавленні таких лікувальних засобів різниці у масі композиції призводять до менших варіацій доз лікувального засобу у порівнянні з нерозбавленими лікувальними засобами. Такі композиції звичайно складаються з крупних часток носія з дрібними частками лікувального засобу, і відомі як упорядковані суміші.

Згідно з винаходом запропонована поліпшена фармацевтична композиція, яка, як було визначено, у системах для імітації інгаляції дає поліпшене диспергування лікувального засобу.

Згідно з винаходом запропонована суха порошкова композиція активної речовини, якою є формотерол, його фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або сольват такої солі, а також носій, обидві речовини знаходяться у високодисперсному стані, при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28 - 0,38 г/мл, переважно 0,30 - 0,36 г/мл.

Насипну об'ємну густину згідно з винаходом вимірюють відомими способами, описаними, наприклад, в «Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders» L.Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86.

Придатні фармацевтично прийнятні солі формотеролу включають солі приєднання кислоти, що є похідними від неорганічних та органічних кислот, наприклад, гідрохлоридної, гідробромидної, сульфатної, фосфатної, малеатної, фумаратної, винної, лимонної, бензойної, 4-метоксibenзойної, 2- чи 4-гідроксibenзойної, 4-хлорбензойної, п-толуолсульфонові, метансульфонові, аскорбінової, оцтової, янтарної, молочної, глутарові, глюконової, трикарбалілової, гідроксинафталінкарбонової або олеїнової кислот, чи їх сольватами. Переважно, активною речовиною є фумарат формотеролу, особливо його дигідрат.

Носієм, переважно, слугує моно-, ди- або полісахарид, цукроподібний спирт чи інший поліол, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелецитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маніт, а також крохмаль. Найкращою є лактоза, особливо її моногидрат.

Обидва інгредієнти повинні бути у високодисперсному стані, тобто в основному їх середній діаметр повинен бути меншим за 10 μm, переважно 1 - 7 μm, що вимірюють лазерним дифракційним приладом чи відрізним лічильником. Потрібного розміру часток інгредієнтів можна досягти відомими фахівцям способами, наприклад, розмелюванням, мікронізацією чи прямим осадженням.

Композиції згідно з винаходом створюють, переважно, так, щоб вони включали добову дозу 5 - 250 нмоль, краще 15 - 120 нмоль активної речовини. Коли активною речовиною є дигідрат фумарату формотеролу, композиції створюють, переважно, так, щоб забезпечити добову дозу 3 - 96 μg, краще 3 - 48 μg, а найкраще 3 - 24 μg дигідрату фумарату формотеролу. Найкращі композиції створюють, щоб забезпечити разову дозу з вмістом 3, 4, 5, 6, 9 чи 12 μg дигідрату фумарату формотеролу. Композиції створюють, переважно, так, щоб кожна разова доза включала 50 μg - 25 mg, краще 50 μg - 10 mg, а найкраще 100 - 400 μg носія.

Згідно з винаходом запропонований також спосіб виготовлення композиції згідно з винаходом, який включає операції

- (а) мікронізацію активної сполуки та носія,
- (б) за необхідністю, кондиціювання продукту, та
- (в) сфероїдизацію доти, поки буде отримана потрібна насипна густина.

Спосіб включає крім того операцію ремікронізації з низькою підведеною потужністю після операції (б).

Композиції згідно з винаходом можна виготовити відомими *per se* звичайними способами. Такі способи виробництва звичайно включають мікронізацію інгредієнтів до потрібного розміру, видалення будь-яких аморфних зон отриманих часток описаними, наприклад, у WO 92/18110 або WO 95/05805, способами, а потім агломерацією, сфероїдизацію та просіюванням отриманого порошку. Розмір отриманих агломератів, переважно, 100 - 2000 μm, краще - 100 - 800 μm.

Насипну густину отриманих композицій можна регулювати емпіричним варіюванням компонентів та способів, наприклад, насипну густину можна прирощувати збільшенням часу, протягом якого частки перебували в пристрої для сфероїдизації.

При змішуванні твердих фаз однією з найважливіших проблем є досягнення однорідності вмісту. Головною проблемою при змішуванні тонких порошоків вважають нездатність змішувачів руйнувати порошоків агломерати. Було визначено, що операція ремікронізації після операції кондиціювання тонкого порошку з низькою підведеною потужністю дає перевагу. Звичайно її слід проводити, підводячи достатню кількість енергії для руйнування порошоків агломератів, але не більше - щоб не впливати на розмір часток. Така операція дає композицію, в якій активна речовина та носій розподілені практично однорідно, маючи, наприклад, стандартне відхилення, що менше за 3% (краще - менше за 1%), і непорушену кристалічну будову тонких часток.

Композиції згідно з винаходом можна вживати з використанням усякого відомого інгалятора для сухих порошоків, наприклад, інгалятор може бути одно- чи багатодозовим. та таким, що активується вдиханням, наприклад Turbuhaler (торгова марка). Згідно з винаходом також запропоноване використання композиції згідно з винаходом у виробництві лікувальних засобів для використання у терапії. Композиції згідно з винаходом корисні при лікуванні респіраторних розладів, зокрема, астми. Згідно з винаходом також запропонований спосіб лікування страждального від респіраторних розладів пацієнта, який включає вживання пацієнтом ефективної кількості композиції згідно з винаходом.

Винахід ілюстрований наведеними нижче прикладами, що не обмежують його рамок.

Приклад 1

0,0315 частин дигідрату фумарату формотеролу та 2,969 частин моногидрату лактози змішували у барабанному змішувачі (Turbula) до достатнього розподілу компонентів, а потім мікронізували у спіральному вихровому розмелювачі з використанням достатніх для отримання розміру часток менше за 3 μm (основний середній діаметр вимірювали відрізним лічильником) швидкості та тиску. Далі мікронізовані частки обробляли

описаним у WO 95/05805 способом для видалення аморфних зон в їх кристалічній структурі. Далі порошок агрегували завантаженням його у двопровідний шнековий дозатор (K-Trop), просіювали крізь вібруюче сито (розміром 0,5мм меш), сфероїдизували на обертовому піддоні при периферійній швидкості 5м/с протягом 4 хвилин, а потім знов просіювали на тому ж ситі, далі сфероїдизували ще раз більше 6 хвилин перед фінальним просіюванням (розмір 1,0мм меш) з одержанням порошку з об'ємною густиною 0,32г/мл.

Приклад 2

Повторювали операції прикладу 1, але ремікронізацію порошку у спіральному вихровому розмелювачі після мікронізації та кондиціювання проводили при нижчому тиску (приблизно 1 бар), так що операція обробки часток розкритим у WO 95/05805 способом не була потрібною, і одержали порошок з об'ємною густиною 0,32г/мл.