

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

Лікувальні засоби, які можливо застосовувати інгаляцією, 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, що включає одну чи більше сильнодіючих фармацевтичних активних речовин, вибраних з глюкокортикостероїду, β 2-агоністу та профілактичного агенту, а також носій, всі речовини знаходяться у вискодисперсному стані, при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28-0,38г/мл, переважно 0,30-0,36г/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 для використання згідно з винаходом сильнодіючі фармацевтичні активні речовини є, наприклад, антиаритмічними ліками, транквілізаторами, серцевими глікозидами, гормонами, ліками для застосування при підвищеному тиску, антидіабетичними або антираковими ліками, седативними засобами або анальгетиками, антибіотиками, антиревматичними, імунотерапевтичними, протигрибковими ліками або засобами проти зниженого тиску, вакцинами, антивірусними засобами, білками (наприклад, інсуліном), пептидами, вітамінами, або блок хуторами рецепторів поверхні клітин. Вони, переважно, є глюкокортикостероїдом, особливо таким, що швидко метаболізується, наприклад, дипропіонатом беклометазону (ДПБ), монопропіонатом беклометазону (МПБ), флунізолідом, тріамсинолоацетонідом, пропіонатом флутиказону, циклезонідом, будезонідом, рофлепонідом, або їх похідними, мометазоном, типреданом, RPR 106541 та/або такими β 2-агоністами, як тербуталін, салбутамол, формотерол, салметрол, ТА 2005, піркумарол, або їх фармацевтичне прийнятні солі, та/або такі профілактичні засоби, як хромоглікат чи недохроміл натрію.

Придатні фізіологічне прийнятні солі 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.

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 моногідрат.

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

Особливо переважною є комбінація будезоніду з формотеролом, який переважно використовують у вигляді фумарату формотеролу, особливо дигідрату

Коли використаними згідно з винаходом одною чи більше сильнодіючими фармацевтично активними речовинами є будезонід та формотерол, молярне співвідношення формотеролу та будезоніду у композиції переважно дорівнює 1:2500-12:1, краще - 1:555-2:1, а найкраще - 1:133-1:6. Композицію згідно з винаходом створюють, переважно, так, щоб вона включала добову дозу формотеролу 2-120нмоль (краще 7-70нмоль). Коли активною речовиною є дигідрат фумарату формотеролу, композиції створюють, переважно, так, щоб забезпечити разову дозу дигідрату фумарату формотеролу 1-50 μ г, краще 3-39 μ г. Найкращі композиції створюють, щоб забезпечити разову дозу з вмістом 3, 4, 5, 6, 9 чи 12 μ г дигідрату фумарату формотеролу. Композиції згідно з винаходом створюють, переважно, так, щоб забезпечити добову дозу будезоніду 45-2200 μ г, краще 65-1700 μ г.

Краще, коли композиція згідно з винаходом включає як разову дозу 6 μ г дигідрату фумарату формотеролу та 100 μ г будезоніду, або 4,5 μ г дигідрату фумарату формотеролу та 80 μ г будезоніду, кожну з яких можна вживати до 4-х разів на добу. Інакше, композиція згідно з винаходом включає як разову дозу 12 μ г дигідрату фумарату формотеролу та 200 μ г будезоніду, або 9 μ г дигідрату фумарату формотеролу та 160 μ г будезоніду, кожну з яких можна вживати 1-2 рази на добу.

Найкраще, коли композиція згідно з винаходом включає як разову дозу 6 μ г дигідрату фумарату формотеролу та 200 μ г будезоніду, або 4,5 μ г дигідрату фумарату формотеролу та 160 μ г будезоніду, кожну з яких можна вживати до 4-х разів на добу. Інакше, композиція згідно з винаходом включає як разову дозу 12 μ г дигідрату фумарату формотеролу та 400 μ г будезоніду, або 9 μ г дигідрату фумарату формотеролу та 320 μ г будезоніду, кожну з яких можна вживати 1-2 рази на добу.

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

- (а) мікронізацію активної сполуки та носія,
- (б) за необхідністю, кондиціонування 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, 100-2000µм, краще - 100-800µм. 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 однієї з найважливіших проблем є досягнення однорідності вмісту. Головною проблемою при змішуванні тонких порошоків вважають нездатність змішувачів руйнувати порошкові агломерати. Було визначено, що операція ремікронізації після операції кондиціонування тонкого порошку з низькою підведеною потужністю дає перевагу. Звичайно її слід проводити, підводячи достатню кількість енергії для руйнування порошкових 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 багатолезовим та таким, що активується вдиханням, наприклад Turbuhater (торгова марка). Згідно з винаходом також запропоноване використання композиції згідно з винаходом у виробництві лікувального засобу для використання у терапії. Композиції згідно з винаходом корисні при лікуванні респіраторних розладів, зокрема, астми. Згідно з винаходом також запропонований спосіб лікування страждаючого 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 моногідрату 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 3µм (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 агломерували завантаженням його у двошвидковий шнековий дозатор (K-Tron), 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 кондиціонування 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.

Приклад 3. 9 частин будезоніду та 91 частину моногідрату лактози окремо мікронізували у спіральному вихровому розмелювачі при тиску приблизно 6-7 бар для отримання розміру часток менше за 3µм до їх змішування у змішувачі Turbula. Перед змішуванням порошок моногідрату лактози кондиціювали описаним у WO 95/05805 способом.

Суміш ремікронізували у спіральному вихровому розмелювачі при тиску тільки приблизно 1 бар для отримання однорідної суміші. Далі порошок агломерували і сфероїдизували як описано в прикладі 1, одержавши порошок з об'ємною густиною 0,35г/мл.

Приклад 4. 60 частин сульфату тербуталіну мікронізували до середнього розміру часток менше за 2 см у розмелювачі Atrp 100AFG, а потім кондиціювали описаним у US 5562923 способом. 40 частин моногідрату лактози мікронізували до середнього розміру часток менше за 3µм у розмелювачі Alpin 100AFG, а потім кондиціювали описаним у WO 95/05805 способом. Мікронізовані та кондиційовані сульфат тербуталіну та моногідрат лактози змішували у змішувачі Turbuta. Суміш ремікронізували у спіральному вихровому розмелювачі при тиску тільки приблизно 1 бар для отримання достатньо однорідної суміші. Далі порошок агломерували і сфероїдизували як описано в прикладі 1, одержавши порошок з об'ємною густиною 0,28г/мл.

Приклад 5. Повторювали операції прикладу 4 з 30 частинами сульфату тербуталіну та 70 частинами моногідрату лактози, і одержали порошок з об'ємною густиною 0,31г/мл.

Приклад 6. 5,2 частини дигідрату фумарату формотеролу та 896,8 частин моногідрату лактози змішували у барабанному змішувачі до достатнього розподілу компонентів, а потім мікронізували у спіральному вихровому розмелювачі з використанням достатніх для отримання розміру часток, менших за 3µм (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. Додавали 98 частин мікронізованого будезоніду і ремікронізували у спіральному вихровому розмелювачі при нижчому тиску до гомогенної суміші. Далі порошок агломерували завантаженням його у двошвидковий шнековий дозатор (K-Tron), просіювали крізь вібруюче сито (розміром 0,5мм меш), сфероїдизували на обертовому піддоні при периферійній швидкості 23об./с протягом 4 хвилин, а потім знов просіювали на тому ж ситі (розміром 0,5мм меш), далі сфероїдизували ще раз більше перед фінальним просіюванням (розмір 0,8мм меш) з одержанням порошку з об'ємною густиною 0,34г/мл.

Приклад 7. Повторювали операції прикладу 6, але використовуючи 5,2 частини мікронізованого дигідрату фумарату формотеролу, 798,8 частин мікронізованого моногідрату лактози та 196 частин мікронізованого будезоніду, і одержали порошок з об'ємною густиною 0,34г/мл.