

Згідно з винаходом запропоновані нова 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 цих лікувальних засобів різниці у масі композиції призводять до менших варіацій доз лікувального засобу в порівнянні з нерозбавленими лікувальними засобами. Ці композиції звичайно складаються з крупних часток носія та дрібних часток лікувального засобу, і відомі як цілові.

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

Згідно з винаходом запропонована суха порошкова композиція, яка включає сульфат тербуталіну і носій, обидві речовини знаходяться у високодисперсному стані, при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28-0,38г/мл.

Згідно з винаходом, об'ємну густину вимірюють, використовуючи відомі способи, наприклад, такі, що описані у "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders" L.Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp.84-86.

Носієм переважно є моно-, ді-, або полісахарид, цукровий спирт або інший високомолекулярний спирт. Придатними носіями є, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелецитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, манітол і крохмаль. Найбільш придатною є лактоза, особливо у формі моногідрату.

Інгредієнти згідно з винаходом повинні бути у високодисперсному стані, тобто в основному їх середній діаметр має бути меншим за 10µm, переважно 1-7µm, що вимірюють лазерним дифракційним приладом або відрізним лічильником. Потрібного розміру часток Інгредієнтів можна досягти відомими фахівцями способами, наприклад, розмелюванням, мікронізацією або прямим осадженням.

Композиції згідно з винаходом складають переважно так, щоб вони включали добову дозу 50-8µg сульфату тербуталіну (краще 100-4µg). Саме найкраще, якщо разові дози композиції містять 125,250 або 500µg сульфату тербуталіну. Краще, щоб у кожній разовій дозі композиції містилося 50µg-25mg носія, найкраще 50µg-10mg, саме найкраще 100-4000µg.

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

(а) мікронізацію сульфату тербуталіну та носія;

(б) за необхідністю, кондиціонування продукту, та

(в) сфероїдизацію доти, поки буде отримана потрібна насипна об'ємна густина. Крім того, спосіб включає операцію ремікронізації з низькою підведеною потужністю після операції (б).

Композицію згідно з винаходом можна виготовити відомими по суті звичайними способами. Такі способи виробництва звичайно включають мікронізацію інгредієнтів до потрібного розміру, видалення будь-яких аморфних зон отриманих часток, описаних, наприклад, у WO 92/18110 та WO 95/05805, і потім агломерацію, сфероїдизацію та просіювання отриманого порошку. Кращим розміром отриманого агломерату є 100-2000µm, краще 100-800µm. Об'ємну густину отриманої композиції можна регулювати емпіричним варіюванням компонентів та способів, наприклад, об'ємну 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 є нездатність змішувачів руйнувати порошоків 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 порошоків агломератів, але не більше, щоб не впливати на розмір часток. Така операція дає композицію, в якій активна речовина та носій розподілені практично рівномірно, маючи, наприклад, відносно стандартне відхилення, менше за 3% (краще менше за 1%) і непорушену кристалічну будову тонких часток.

Композиції згідно з винаходом можна вживати, використовуючи будь-який відомий інгалятор для сухих порошоків, наприклад, інгалятор може бути одно- чи багатозловим, та таким, що активується вдиханням, наприклад, Turbuhaler (товарний знак). Крім того, у винаході пропонується використання композиції згідно з винаходом у виробництві терапевтичних лікувальних засобів. Композиції згідно з винаходом корисні при лікуванні респіраторних розладів, особливо астми. Згідно з винаходом також запропонований спосіб лікування страждаючих від респіраторних розладів пацієнтів, який включає вживання пацієнтом терапевтичної ефективної кількості композиції згідно з винаходом. Винахід ілюстрований наведеним прикладом, що не обмежує його рамок.

Приклад 1

60 частин сульфату тербуталіну мікронізували у розмелювачі ALPIN 100AFG і отримали порошок з середнім діаметром меншим за 2 µm, після чого кондиціювали згідно з способом, який описаний у патенті США №5562923. 40 частин моногідрату лактози мікронізували у ALPIN 100AFG і отримали порошок з середнім діаметром меншим за 3µm, після чого кондиціювали згідно з способом, який описаний в WO 95/05805. Отримані сульфат тербуталіну ретельно змішували у змішувачі Tubula. Суміш ремікронізували у спіральному вихровому розмелювачі під тиском тільки приблизно 1 бар з одержанням однорідної суміші. Потім порошок агломерували завантаженням у дво/провідний шнековий дозатор (K-Trop), просіювали крізь вібруюче сито (розмір чарунки 0,5мм), сфероїдували на обертовому піддоні при периферійній швидкості 0,5м/с протягом 4 хвилин, а потім знов просіювали у тому ж самому ситі, далі сфероїдували ще раз більше 6 хвилин перед останнім просіюванням (розмір чарунки 1мм) з одержанням порошку з об'ємною густиною 0,28г/мл.

Приклад 2

Описані у Прикладі 1 дії повторювали, використовуючи 30 частин сульфат тербуталіну та 70 частин моногідрату лактози, і отримали порошок з об'ємною густиною 0,31 г/мл.