



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117534** (13) **C2**  
(51) МПК

**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 31/138** (2006.01)  
**B01F 3/18** (2006.01)  
**B01F 15/02** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2017 01049</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>08.07.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.08.2018</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2014/08047</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>09.07.2014</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>TR</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>27.03.2017, Бюл.№ 6</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.08.2018, Бюл.№ 15</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/EP2015/065585, 08.07.2015</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Тюркільмаз Алі (TR), Джелік Деврім (TR), Акдас Озлем (TR)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>АРВЕН ІЛАДЖ САНАЙІ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu No: 14 Istinye, Sariyer, 34460 Istanbul, Turkey (TR)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>US 2004/152720 A1, 05.08.2004 US 2010/233268 A1, 16.09.2010 WO 2010/097115 A1, 02.09.2010</b></p>
---	--

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СУХИХ ПОРОШКОПОДІБНИХ СКЛАДІВ**

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нового способу, що застосовується для одержання сухих порошкоподібних складів для інгаляції.

**UA 117534 C2**



Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нового способу, що застосовується для одержання сухих порошкоподібних складів для інгаляції.

Передумови створення винаходу

5 Для лікування багатьох захворювань дихальних шляхів, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання (COPD), корисно вводити активну речовину за допомогою інгаляції. Переважно сухі порошкоподібні склади для лікування захворювань дихальних шляхів вводять шляхом інгаляції, оскільки вони безпосередньо доставляються через даний шлях на уражені ділянки (дихальні шляхи) у високих дозах, характеризуються коротким часом до початку реакції, та вони не мають або мають мінімальні системні побічні ефекти. У DPI активні речовини вводять у вигляді порошку після складання їх з інертними носіями, у тому числі з лактозою, глюкозою та манітом. Порівняно з іншими системами доставки лікарських засобів у легені, такими як розпилювачі та pMDI, DPI забезпечують декілька переваг, у тому числі збільшену стабільність лікарського засобу (тобто стабільність активної речовини), більшу точність дозування, усунення необхідності в координації "рука-рот", доставку, яка активується вдихом, і внаслідок цього загальне поліпшення належного виконання пацієнтом терапевтичних вказівок.

10 Як правило, DPI містить дозувальну систему, яка містить порошкоподібний склад або в нерозфасованому вигляді, або кількісно відміряний на індивідуальні дози, що зберігаються у компартментах для однократних доз, наприклад, у твердих желатинових капсулах або блістерах. Контейнери для нерозфасованої речовини оснащені системою відмірювання, якою керує пацієнт, для відокремлювання однієї дози порошку безпосередньо перед інгаляцією.

20 Сухі порошкоподібні склади зазвичай складають у вигляді порошкоподібної суміші крупнозернистого носія та тонкоподрібненої активної речовини з масовим медіанним аеродинамічним діаметром частинок 1-5 мкм. Для однієї дози необхідна лише невелика кількість тонкоподрібненої активної речовини, щоб забезпечити необхідний терапевтичний ефект. Оскільки розмір частинок активної речовини дуже малий, то вона характеризується дуже поганою сипкістю, та при цьому дуже складно заповнити невеликою кількістю частинок активної речовини компартменти для однократних доз або контейнери для нерозфасованої речовини. Погана сипкість також негативно впливає на активну речовину, яка не здатна покинути інгалятор та залишається приклеєною до внутрішньої частини інгалятора або покидає інгалятор у вигляді великих агломератів; агломеровані частинки, зі свого боку, не можуть досягти ділянок бронхіол та альвеол легень. Невизначеність щодо ступеня агломерації частинок у кожному приведенні інгалятора у дію, а також у різних інгаляторах та різних партіях частинок також веде до поганої відтворюваності дози. Через їхню погану сипкість та надзвичайну схильність до агломерації також ускладнене досягнення високої відтворюваності дози із застосуванням тонкоподрібнених частинок активної речовини.

25 Успішне лікування захворювань дихальних шляхів, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), залежить від досягнення належної доставки інгаляційних активних речовин у легеню та поліпшення відкладання в легенях. Для цього необхідно одержати сухі порошкоподібні склади з високою відтворюваністю дози. Для високої відтворюваності дози необхідна відмінна однорідність вмісту та відтворне відважування дози порошку в дозувальну систему (капсулу, блістер, контейнер для нерозфасованої речовини тощо), а також повне розвантаження даної дозувальної системи за допомогою вдихуваного під час інгаляції повітря.

30 Таким чином, ціллю даного винаходу є забезпечення способу, який застосовують для одержання однорідного сухого порошкоподібного складу з високою однорідністю вмісту, що забезпечує можливість досягнення високої відтворюваності дози.

Докладний опис винаходу

35 Активна речовина повинна бути розведена придатними носіями для одержання сухого порошкоподібного складу для інгаляції. Частинки носія застосовують для поліпшення сипкості активної речовини, поліпшуючи таким чином точність дозування, мінімізуючи варіабельність доз порівняно з активною речовиною окремо та спрощуючи маніпулювання ними під час операцій із виготовлення. Крім того, за допомогою частинок носія частинки активної речовини легше вивільнюються з компартментів із лікарським препаратом (капсула, блістер тощо), і, відповідно, може бути досягнуто повне розвантаження компартментів з лікарським препаратом за допомогою вдихуваного під час інгаляції повітря, та ефективність інгаляції з урахуванням вивільненої дози та фракції дрібнодисперсних частинок (FPF) збільшується.

40 Крім того, поглинання вологи може безпосередньо впливати на сипкість тонкоподрібнених порошоків та силу, потрібну для відокремлення частинок тонкоподрібненої активної речовини від поверхні носія. Відомо, що застосування такої добавки, як стеарат магнію, також допомагає

мінімізувати вплив вологи, яка проникає під час зберігання вказаного складу, та приводить до більш стабільного щодо дії вологи сухого порошкоподібного складу. Таким чином, якість фармацевтичного складу залишається значно ліпшою, ніж у традиційних складів, які не містять стеарату магнію, навіть під час зберігання в екстремальних умовах температури та вологості.

5 Таким чином, застосування стеарату магнію також поліпшує вологостійкість сухих порошкоподібних складів.

Для одержання сухого порошкоподібного складу активна речовина повинна бути змішана з носієм та/або частинками добавки за допомогою технології порошкоподібних сумішей. Для високої відтворюваності дози необхідно також виконати спосіб ефективного змішування, який застосовують для одержання сухого порошкоподібного складу з високою однорідністю вмісту.

10 Таким чином, спосіб, який застосовують для одержання сухого порошкоподібного складу, відіграє важливу роль для одержання однорідного сухого порошкоподібного складу з урахуванням досягнення високої однорідності вмісту та високої відтворюваності дози.

Несподівано було виявлено, що спосіб одержання сухого порошкоподібного складу для інгаляції забезпечує можливість одержання вказаного складу з високою однорідністю вмісту для досягнення високої відтворюваності дози.

15

Спосіб відповідно до даного винаходу застосовують для одержання сухого порошкоподібного складу, який містить активну речовину, фармацевтично прийнятний носій та стеарат магнію. Спосіб за даним винаходом для одержання сухого порошкоподібного складу включає наступні стадії:

20

а) кожне із загальної кількості фармацевтично прийнятного носія, добавки та активної речовини окремо розділяють на однакове число порцій однакового розміру,

б) одну з порцій фармацевтично прийнятного носія, добавки та активної речовини відповідно додають у придатний змішувальний апарат для змішування під час здійснення змішування та

25

с) повторюють стадію б) до завершення додавання всіх порцій фармацевтично прийнятного носія, добавки та активної речовини,

д) потім після додавання всіх порцій фармацевтично прийнятного носія, добавки та активної речовини у змішувальний апарат суміш перемішують протягом деякого періоду часу з одержанням сухого порошкоподібного складу.

30

В одному варіанті здійснення даного винаходу добавка, яку застосовують у сухому порошкоподібному складі, одержаному за допомогою способу за даним винаходом, переважно являє собою стеарат магнію.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу порції фармацевтично прийнятного носія, стеарату магнію та активної речовини являють собою порції однакового розміру. Інакше кажучи, кожне з фармацевтично прийнятного носія, стеарату магнію та активної речовини розділяють на порції однакового розміру. Число усіх порцій фармацевтично прийнятного носія, стеарату магнію або активної речовини є однаковим для кожного. Хоча число усіх порцій кожного компонента є однаковим для кожної, розмір порцій кожного компонента може відрізнитися від розміру порцій інших компонентів залежно від загальної кількості компонента. Наприклад, оскільки загальна кількість носія значно більша, ніж загальна кількість стеарату магнію, то під час розділення окремо носія та стеарату магнію на однакове число порцій однакового розміру розмір кожної порції носія також буде більший, ніж розмір кожної порції стеарату магнію.

35

40

У межах обсягу даного винаходу термін "однакового розміру" означає, що кількості порцій будь-якого компонента (фармацевтично прийнятного носія, добавки або активної речовини) дорівнюють одна одній та варіабельність кількості порцій становить  $\pm 5\%$ , переважно  $\pm 3\%$ , більш переважно  $\pm 2\%$ , найбільш переважно  $\pm 1\%$  за вагою.

45

Відповідно до даного винаходу порції компонентів (тобто фармацевтично прийнятного носія, стеарату магнію та активної речовини) додають у змішувальний апарат шарами, що чергуються. Інакше кажучи, одну порцію носія, одну порцію стеарату магнію та одну порцію активної речовини відповідно додають у змішувальний апарат, а потім це повторюють по черзі для кожного у визначеному порядку до завершення додавання всіх порцій компонентів.

50

В іншому варіанті здійснення даного винаходу число усіх порцій кожного компонента (фармацевтично прийнятного носія, стеарату магнію або активної речовини) є таким же, як і число усіх порцій одного з компонентів, що залишилися, та переважно становить не більше 60, більш переважно від 5 до 50, найбільш переважно від 10 до 40. Якщо число порцій однакового розміру для одного компонента дорівнює  $X$ , то, відповідно, після завершення додавання в спосіб усіх порцій трьох компонентів число усіх порцій у змішувальному апараті дорівнює  $3X$  ( $X+X+X$ ).

55

В іншому варіанті здійснення даного винаходу три компоненти, які являють собою фармацевтично прийнятний носій, стеарат магнію та активну речовину, додають у придатний змішувальний апарат через придатний апарат для просіювання. За необхідності, як тільки процес змішування закінчено, усю порошокоподібну суміш можна пропустити через апарат для просіювання щонайменше один раз. Компоненти сухого порошокоподібного складу, що одержують за допомогою способу за даним винаходом, переважно додають через апарат для просіювання, переважно сито, з розміром комірок 0,05-3 мм, більш переважно 0,1-1,0 мм, найбільш переважно 0,1-0,5 мм.

Відповідно до даного винаходу сито, яке застосовують у способі за даним винаходом, придатне для просіювання матеріалів, що застосовуються для одержання фармацевтичних складів.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу компоненти в способі змішують із застосуванням будь-якого придатного апарата для складання сумішей, такого як змішувач із високим зусиллям зсуву (наприклад, змішувач серій QMM, PMA або TRV) або барабанний змішувач із низьким зусиллям зсуву (змішувач Turbula). Змішування під час одержання сухого порошокоподібного складу виконують із застосуванням змішувача з високим зусиллям зсуву або барабанного змішувача з низьким зусиллям зсуву, який є більш доречним, за частоти обертання 2-250 об./хв., переважно 5-100 об./хв., більш переважно 10-60 об./хв.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу змішувальний апарат, в якому змішують компоненти сухого порошокоподібного складу (фармацевтично прийнятний носій, добавку та активну речовину), переважно являє собою придатну ємність для змішування.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу період змішування компонентів на стадії d) способу може залежати від гранулометричного складу компонентів, загальної ваги компонентів, які повинні бути змішані, або іншої умови способу, переважно період змішування компонентів на стадії d) способу становить від 5 хвилин до 250 хвилин.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу фармацевтично прийнятний носій, що міститься в сухому порошокоподібному складі, що одержують за допомогою способу за даним винаходом, вибраний із групи, що включає лактозу, маніт, глюкозу, трегалозу, целобіозу, сорбіт, мальтит або комбінацію двох або більше з них, наприклад комбінацію маніту та глюкози, або маніту та трегалози, або маніту та сорбіту, або маніту та целобіози, або маніту та мальтиту, або лактози та маніту, або лактози та глюкози, або лактози та трегалози, або лактози та сорбіту, або лактози та целобіози, або лактози та мальтиту. Відповідно до даного винаходу як фармацевтично прийнятний носій переважно застосовують лактозу. Лактоза, застосовувана у способі відповідно до даного винаходу, являє собою переважно безводну лактозу або моногідрат лактози.

Відповідно до даного винаходу "фармацевтично прийнятний" стосується властивостей та/або речовин, які є прийнятними для пацієнта з фармакологічного-токсикологічного погляду та для виготовлення фармацевтичного складу.

Кількість фармацевтично прийнятного носія значно більша, ніж загальна кількість активної речовини та стеарату магнію в сухому порошокоподібному складі, одержаному за допомогою способу за даним винаходом. Таким чином, розмір частинок носія також має важливе значення для властивостей сипкості сухого порошокоподібного складу, одержаного за допомогою способу відповідно до даного винаходу. Таким чином, об'ємний медіанний діаметр фармацевтично прийнятного носія, переважно лактози, застосовуваного в способі за даним винаходом, становить від 30 мкм до 250 мкм, наприклад 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 105 мкм, 110 мкм, 115 мкм, 120 мкм, 125 мкм, 130 мкм, 135 мкм, 140 мкм, 145 мкм, 150 мкм, 155 мкм, 160 мкм, 165 мкм, 170 мкм, 175 мкм, 180 мкм, 185 мкм, 190 мкм, 195 мкм, 200 мкм, 205 мкм, 210 мкм, 215 мкм, 220 мкм, 225 мкм, 230 мкм, 235 мкм, 240 мкм, 245 мкм; переважно від 40 мкм до 225 мкм, наприклад 43 мкм, 48 мкм, 57 мкм, 64 мкм, 76 мкм, 82 мкм, 93 мкм, 106 мкм, 119 мкм, 121 мкм, 133 мкм, 142 мкм, 151 мкм, 165 мкм, 173 мкм, 186 мкм, 192 мкм, 203 мкм, 207 мкм, 211 мкм, 216 мкм, 218 мкм, 222 мкм; більш переважно від 45 мкм до 215 мкм, наприклад 47 мкм, 52 мкм, 58 мкм, 66 мкм, 72 мкм, 83 мкм, 91 мкм, 103 мкм, 117 мкм, 125 мкм, 132 мкм, 138 мкм, 143 мкм, 149 мкм, 154 мкм, 159 мкм, 162 мкм, 168 мкм, 174 мкм, 179 мкм, 183 мкм, 188 мкм, 192 мкм, 197 мкм, 206 мкм, 209 мкм, 213 мкм; найбільш переважно від 50 мкм до 200 мкм, наприклад 53 мкм, 59 мкм, 64 мкм, 73 мкм, 77 мкм, 81 мкм, 83 мкм, 86 мкм, 89 мкм, 92 мкм, 97 мкм, 99 мкм, 101 мкм, 106 мкм, 112 мкм, 114 мкм, 118 мкм, 121 мкм, 133 мкм, 146 мкм, 151 мкм, 156 мкм, 161 мкм, 167 мкм, 177 мкм, 179 мкм, 184 мкм, 189 мкм, 194 мкм, 199 мкм.

Носій присутній у сухому порошокоподібному складі, одержаному за допомогою способу відповідно до даного винаходу, у кількості від 70 % до 99 %, переважно в кількості від 85 % до

99 %, більш переважно в кількості від 90 % до 99 %, найбільш переважно в кількості від 95 % до 99 % за вагою в розрахунку на загальну кількість сухого порошкоподібного складу.

З іншого боку, відповідно до даного винаходу фармацевтично прийнятний носій, застосовуваний у способі за даним винаходом, переважно може складатися з двох фракцій, кожна з яких характеризується різним розміром частинок, дрібнозернистий носій та крупнозернистий носій. Тип дрібнозернистого носія може бути таким же, як тип крупнозернистого носія, або відрізнятись від нього. Дрібнозернистий носій та крупнозернистий носій можуть являти собою комбінацію маніту та глюкози, або маніту та трегалози, або маніту та сорбіту, або маніту та целобіози, або маніту та мальтиту, або лактози та маніту, або лактози та глюкози, або лактози та трегалози, або лактози та сорбіту, або лактози та целобіози, або лактози та мальтиту. Відповідно до даного винаходу лактозу переважно застосовують одночасно як дрібнозернистий носій та як крупнозернистий носій у способі за даним винаходом. В одному варіанті здійснення даного винаходу лактоза являє собою безводну лактозу або моногідрат лактози.

Якщо сухий порошкоподібний склад, одержаний за допомогою способу відповідно до даного винаходу, містить дрібнозернистий носій та крупнозернистий носій (переважно дрібнозернисту лактозу та крупнозернисту лактозу), то кожний із дрібнозернистого носія та крупнозернистого носія розділяють на порції однакового розміру, та число порцій носіїв є однаковим для кожного, а також таким же, як і для інших компонентів сухого порошкоподібного складу. З іншого боку, порції додають у змішувальний апарат у наступному порядку: крупнозернистий носій, дрібнозернистий носій, стеарат магнію та активну речовину.

Відомо, що додавання матеріалів із низькою вільною поверхневою енергією, таких як стеарат магнію, у сухий порошкоподібний склад на основі носія підвищує ефективність перетворення на аерозоль сухих порошкоподібних складів за рахунок зменшення адгезії активної речовини та носія та, таким чином, сприяє відокремленню активної речовини після приведення пристрою в дію. Крім того, застосування стеарату магнію в сухому порошкоподібному складі, одержаному за допомогою способу за даним винаходом, також допомагає мінімізувати вплив вологи, що проникає, під час зберігання вказаного складу та приводить до більш стабільного щодо вологи вказаного складу. Таким чином, якість фармацевтичного складу залишається значно ліпшою, ніж у традиційних складів, які не містять стеарату магнію, навіть під час зберігання в екстремальних умовах температури та вологості. Таким чином, застосування стеарату магнію також поліпшує вологостійкість сухих порошкоподібних складів. Однак стеарат магнію є погано розчинним у воді, його присутність у такій кількості може викликати деякі побоювання щодо можливого подразнення або токсичності даної допоміжної речовини, частину якої пацієнт може вдихнути разом з активним інгредієнтом. Таким чином, важливо визначити оптимальну концентрацію стеарату магнію, яка дасть можливість усунути або мінімізувати можливе подразнення або токсичність даної допоміжної речовини, забезпечуючи при цьому збалансовані сили міжчастинкової взаємодії між активною речовиною та поверхнею носія, що забезпечать максимальне осаджування аерозолізації та мінімізацію впливу вологи, що проникає, під час зберігання складу. Відповідно до даного винаходу виявили, що оптимальна загальна кількість стеарату магнію для одночасного досягнення вищезгаданих ефектів становить менш ніж 1,5 % за вагою із розрахунку на загальну кількість сухого порошкоподібного складу. Переважна загальна кількість стеарату магнію, що міститься в сухому порошкоподібному складі, одержаному за допомогою способу відповідно до даного винаходу, становить від 0,02 % до 1,0 %, наприклад 0,04 %, 0,06 %, 0,08 %, 0,2 %, 0,25 %, 0,30 %, 0,35 %, 0,40 %, 0,45 %, 0,55 %, 0,60 %, 0,65 %, 0,70 %, 0,75 %, 0,80 %, 0,85 %, 0,90 %, 0,95 %; більш переважна загальна кількість стеарату магнію, що міститься в сухому порошкоподібному складі, одержаному за допомогою способу відповідно до даного винаходу, становить від 0,05 % до 0,75 %, наприклад 0,075 %, 0,085 %, 0,14 %, 0,18 %, 0,24 %, 0,28 %, 0,34 %, 0,38 %, 0,44 %, 0,48 %, 0,52 %, 0,56 %, 0,64 %, 0,68 %, 0,72 %; найбільш переважна загальна кількість стеарату магнію, що міститься в сухому порошкоподібному складі, одержаному за допомогою способу відповідно до даного винаходу, становить від 0,10 % до 0,50 %, наприклад 0,13 %, 0,16 %, 0,19 %, 0,21 %, 0,23 %, 0,26 %, 0,29 %, 0,31 %, 0,33 %, 0,36 %, 0,39 %, 0,42 %, 0,46 %, 0,49 %, за вагою із розрахунку на загальну кількість сухого порошкоподібного складу.

Об'ємний медіанний діаметр стеарату магнію, що міститься в сухому порошкоподібному складі, одержаному за допомогою способу за даним винаходом, становить від 1 мкм до 100 мкм, переважно від 1 мкм до 50 мкм, більш переважно від 1 мкм до 25 мкм, найбільш переважно від 1 мкм до 15 мкм.

Об'ємний медіанний діаметр ( $Dv_{50}$  або  $Dv_{0,5}$ ) являє собою таке медіанне значення об'ємного розподілу, що для 50 % об'єму діаметр частинок є меншим, ніж медіанне значення, а для 50 % об'єму діаметр частинок є більшим, ніж медіанне значення.

5 Об'ємний медіанний діаметр фармацевтично прийнятного носія, стеарату магнію та активної речовини, застосовуваних у способі за даним винаходом для одержання сухого порошкоподібного складу, переважно вимірюють за допомогою способу лазерної дифракції. Більш конкретно, об'ємний медіанний діаметр носія та об'ємний медіанний діаметр стеарату магнію вимірюють із застосуванням способу сухого диспергування із застосуванням повітря як диспергуючого засобу на "Malvern Mastersizer 2000 Particle Size Analyzer". З іншого боку, об'ємний медіанний діаметр активної речовини вимірюють із застосуванням способу сухого диспергування або рідкого диспергування, який є більш доречним, застосовуючи придатний диспергуючий засіб (повітря, вода, розчинник тощо) на "Malvern Mastersizer 2000 Particle Size Analyzer".

15 Оскільки тонкоподрібнені частинки, такі як стеарат магнію та активна речовина, характеризуються високою поверхневою енергією, і, таким чином, вони є високо адгезивними та когезивними, вони характеризуються поганою сипкістю та схильні утворювати агломеровані частинки. Відповідно до даного винаходу в способі одержання сухого порошкоподібного складу, що містить стеарат магнію та активну речовину, спосіб додавання цих компонентів має дуже велике значення для однорідності складу. Якщо носій, стеарат магнію, активну речовину додають шарами, що чергуються, у змішувальний апарат відповідно до способу за даним винаходом, то частинки стеарату магнію рівномірно розподіляються по всій поверхні значно більш крупних частинок носія, та оскільки сили адгезії та когезії між носієм та активною речовиною збалансовані через даний рівномірний розподіл стеарату магнію, то активна речовина також розподіляється рівномірно серед сухого порошкоподібного складу під час змішування активної речовини з носієм. Відповідно, спосіб за даним винаходом забезпечує сухий порошкоподібний склад із доброю однорідністю вмісту, а це забезпечує відтворне відважування дози порошку в дозувальну систему (наприклад, капсулу, блістер, картридж тощо) та повне розвантаження даної дозувальної системи за допомогою вдихуваного під час інгаляції повітря, що необхідне для високої відтворюваності дози.

30 Сухий порошкоподібний склад, який одержують із застосуванням способу за даним винаходом, також характеризується доброю сипкістю для наповнення інгалятора. Це дозволяє також здійснювати точне дозування вказаного сухого порошкоподібного складу. Таким чином, указаним складом можуть бути рівномірно заповнені блістери, капсули або резервуари, які придатним чином застосовуються в інгаляторах сухого порошку, і, таким чином, будь-яка доза, яка вдихається пацієнтом із відповідного блістера, капсули або резервуара під час інгаляції, може бути доставлена з високим ступенем точності дози. Водночас сухий порошкоподібний склад із добрими властивостями сипкості також сприяє майже повному розвантаженню порошку з інгалятора під час інгаляції.

40 Активна речовина, яка застосовується в способі за даним винаходом, вибрана з групи, що включає стероїди, такі як алкометазон, беклометазон, дипропіонат беклометазону, бетаметазон, будесонід, циклесонід, клобетазол, дефлазакорт, дифлукортолон, дезоксиметазон, дексаметазон, флудрокортизон, флунісонід, флуоцинолон, флуометолон, флутиказон, пропіонат флутиказону, фуроат флутиказону, гідрокортизон, триамцинолон, деканоат нандролону, сульфат неоміцину, німексолон, метилпреднізолон та преднізолон; бронходилататори, такі як  $\beta$ 2-агоністи, у тому числі вілантерол, трифенатат вілантеролу, сальбутамол, формотерол, сальметерол, фенотерол, бамбутерол, бітолтерол, зибенадет, метапротеренол, епінефрин, ізопротеренол, пірбутерол, прокаторол, тербуталін та ізетарин; антимускаринові засоби, у тому числі іпратропій та тіотропій, та ксантини, у тому числі амінофілін та теофілін; нітрати, такі як мононітрат ізосорбїду, динітрат ізосорбїду та гліцеринтринітрат; антигістамінні засоби, такі як азеластин, хлорфенірамін, астемізол, цетиризин, цинаризин, дезлоратадин, лоратадин, гідроксизин, дифенгідрамін, фексофенадин, кетотифен, прометазин, тримепразим та терфенадин; протизапальні засоби, такі як піроксикам, недокроміл, бензидамін, диклофенак натрію, кетопрофен, ібупрофен, гепариноїд, кромоглікат, фазафунгін, лодоксамід та інгібітори р38 MAP-кінази; антихолінергічні засоби, такі як атропін, бензатропін, біпенден, циклопентолат, оксибутинін, орфенадин, глікопіроній, глікопіролат, проциклідин, пропантелін, пропіверин, тіотропій, тригексифенідил, тропікамід, троспій, бромід іпратропію та бромід окситропію; антагоністи лейкотрієнових рецепторів, такі як монтелукаст та зафирлукаст; їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, енантіомери, рацемічні суміші або похідні будь-чого з вищевказаного.

Термін "активна речовина", застосований у даному документі, стосується речовини у вигляді хімічної сполуки або комплексу, яка має вимірний цілющий фізіологічний ефект на організм, такий як терапевтичний ефект під час лікування та профілактики захворювання або розладу, за умови введення в ефективній кількості.

5 Вираз "ефективна кількість" стосується такої кількості речовини, яка чинить певний необхідний місцевий або системний ефект за припустимого співвідношення "ризик/користь", придатного до будь-якого лікування.

Зокрема, даний винахід стосується способу одержання сухого порошкоподібного складу, що містить активну речовину в кількості 0,05-2,5 %, більш переважно присутню в кількості 0,05-10 1,5 %, найбільш переважно присутню в кількості 0,1-1,0 % за вагою в розрахунку на загальну кількість сухого порошкоподібного складу. Об'ємний медіанний діаметр активної речовини, яка міститься в сухому порошкоподібному складі, одержаному за допомогою способу за даним винаходом, становить від 0,5 мкм до 15 мкм, переважно від 1 мкм до 10 мкм, більш переважно від 1 мкм до 6 мкм, найбільш переважно від 1 мкм до 4,5 мкм.

15 В іншому варіанті здійснення даного винаходу активна речовина, застосовувана в способі одержання сухого порошкоподібного складу, переважно являє собою вілантерол або його фармацевтично прийнятну сіль, більш переважно трифенілацетат вілантеролу (тобто трифенатат вілантеролу).

Вілантерол являє собою LABA (агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії) з 24-годинною 20 тривалістю дії, який застосовують для одержання лікарського препарату для профілактики та лікування захворювань дихальних шляхів, таких як астма, хронічні обструктивні захворювання легень (COPD), інфекція дихальних шляхів та захворювання верхніх дихальних шляхів. Він також відомий під хімічною назвою 4-((1R)-2-((6-((2-((2,6-дихлорбензил)окси)гексил)аміно)-1-гідроксиетил)-2-(гідроксиметил)-фенол. Вілантерол або його фармацевтично прийнятні солі, 25 зокрема ацетат, трифенілацетат,  $\alpha$ -фенілцинамат, 1-нафтоат та (R)-солі мигдальної кислоти, конкретно описані у WO 03/024439 A1, а також описаний спосіб їх одержання.

Активну речовину з 24-годинною тривалістю дії, таку як вілантерол, необхідно доставляти в легені в кількості, ефективній для лікування, щоб гарантувати збереження ефекту активної речовини протягом 24-годинного періоду для забезпечення успіху щоденного введення 30 вказаного складу. Таким чином, спосіб відповідно до даного винаходу є придатним для одержання сухого порошкоподібного складу, що містить вілантерол або його фармацевтично прийнятну сіль, переважно трифенілацетат вілантеролу, з доброю однорідністю вмісту і, таким чином, також забезпечує високу відтворюваність дози для гарантування збереження ефекту активної речовини протягом 24-годинного періоду після кожної інгаляції.

35 З огляду на вищевикладений опис спосіб відповідно до даного винаходу для одержання сухого порошкоподібного складу переважно включає наступні стадії:

а) кожне із загальної кількості лактози, стеарату магнію та трифенілацетату вілантеролу окремо розділяють на однакове число порцій однакового розміру,

40 б) одну з порцій лактози, стеарату магнію та трифенілацетату вілантеролу відповідно додають у придатний змішувальний апарат для змішування під час здійснення перемішування та

с) повторюють стадію б) до завершення додавання всіх порцій лактози, стеарату магнію та трифенілацетату вілантеролу,

45 д) потім після додавання всіх порцій лактози, стеарату магнію та трифенілацетату вілантеролу в змішувальний апарат суміш перемішують протягом деякого періоду часу з одержанням сухого порошкоподібного складу.

У межах обсягу даного винаходу вивільнена доза (ED) являє собою загальну масу активної речовини, яка вивільнюється з пристрою після приведення його в дію. Вона не включає в себе матеріал, який залишився всередині або на поверхнях пристрою. ED вимірюють за допомогою 50 збирання всієї маси, що вивільнюється з пристрою, в апараті, який часто позначають як апарат для відбору проб на рівномірність доз (DUSA), та її вилучення за допомогою валідованого кількісного хімічного аналізу в рідкій фазі.

У межах обсягу даного винаходу доза дрібнодисперсних частинок (FPD) являє собою загальну масу активної речовини, яка вивільнюється з пристрою після приведення його в дію, 55 масовий медіанний аеродинамічний розмір частинок якої є меншим від визначеної межі. Як правило, дану межу встановлюють на рівні 5 мкм, якщо точно не вказано, що застосовують іншу межу, таку як 3 мкм або 1 мкм тощо. FPD вимірюють за допомогою імпактора або імпінджера, такого як двостадійний імпінджер (TSI), багатостадійний імпінджер (MSI), каскадний імпактор Андерсена або імпактор нового покоління (NGI). Кожний імпактор або імпінджер має заздалегідь 60 задані точки розділення збору за аеродинамічними розмірами частинок для кожної стадії.

Значення FPD одержують за допомогою інтерпретації відновлення активної речовини стадія за стадією, при цьому відновлення кількісно оцінюють за допомогою валідованого кількісного хімічного аналізу в рідкій фазі, де для визначення FPD застосовується або проста стадія розділення, або застосовується більш складна математична інтерполяція відкладення стадія за стадією.

Термін "масовий медіанний аеродинамічний діаметр" (MMAD) являє собою міру аеродинамічного розміру дисперсної частинки аерозолю. Аеродинамічний діаметр застосовують для опису аерозольної частинки з урахуванням властивостей її осадження, та він являє собою діаметр сфери одиначної щільності, яка має таку ж швидкість осадження, зазвичай у повітрі, як частинка, що розглядається. Аеродинамічний діаметр охоплює форму, щільність та фізичний розмір частинки. MMAD стосується середньої точки або медіанного значення розподілу аеродинамічних розмірів частинок у аерозольному зборі частинок, що визначається за допомогою каскадного імпактора Андерсена (ACI), імпактора нового покоління (NGI) або імпактора Marple Miller за кожної з традиційних швидкостей потоку. Відповідно до даного винаходу масовий медіанний аеродинамічний діаметр частинок активної речовини становить від 1 до 5 мкм.

Фракцію дрібнодисперсних частинок (FPF) зазвичай визначають як FPD, ділену на ED та виражену у вигляді процента. У даному документі FPF з ED називають FPF<sub>(ED)</sub> та обчислюють як  $FPF_{(ED)} = (FPD/ED) \times 100 \%$

Відповідно до даного винаходу відтворюваність дози вимірюють з урахуванням відносного стандартного відхилення (RSD %), та вона становить приблизно менше за 20 %, менше за 15 %, менше за 10 %, менше за 5 % або менше за 3 %. Таким чином, добра однорідність вмісту та висока відтворюваність дози, що досягаються за допомогою способу за даним винаходом, гарантують доставку активної речовини в легені в ефективній кількості, необхідній для бажаного лікування захворювань дихальних шляхів, після кожної інгаляції.

Сухий порошкоподібний склад, який одержують за допомогою способу відповідно до даного винаходу, може доставлятися за допомогою будь-якого придатного пристрою для інгаляції, що адаптований для введення пацієнту регульованої кількості такого фармацевтичного складу у формі сухого порошку. Щоб вивільнити та розпилити дозу сухого порошку, придатні пристрої для інгаляції можуть залежати від енергії для перетворення на аерозоль, джерелом якої є власне дихання пацієнта. Як альтернатива дану енергію може забезпечувати джерело енергії, що не залежить від зусилля вдиху пацієнта, наприклад імпелери, джерела газу під тиском, що створюється пацієнтом/пристроєм, або джерела фізично (наприклад, стиснутий газ) або хімічно акумульованої енергії. Придатні пристрої для інгаляції можуть також являти собою пристрої резервуарного типу, тобто в яких доза відбирається з ємності для зберігання за допомогою відповідно розробленого дозувального пристрою, або, як альтернатива, пристрої для інгаляції, які вивільняють активну речовину з попередньо дозованих одиниць, наприклад блістерів, картриджів або капсул.

Існують різні типи інгаляторів сухого порошку, наприклад резервуарні інгалятори сухого порошку, однодозові інгалятори сухого порошку, попередньо дозовані багатодозові інгалятори сухого порошку, назальні інгалятори або інсуфлятори. Сухий порошкоподібний склад, який одержують за допомогою способу відповідно до даного винаходу, може бути наданий у вигляді стандартної лікарської форми, наприклад, може бути наданий у капсулах, картриджах або блістерах для застосування в інгаляторі або інсуфляторі.

Сухий порошкоподібний склад, який одержують за допомогою способу відповідно до даного винаходу, є придатним для введення за допомогою пероральної та назальної інгаляції.

Упаковка сухого порошкоподібного складу, який одержують за допомогою способу відповідно до даного винаходу, може бути придатною для доставки однократної дози або багатократних доз. В одному варіанті здійснення сухий порошкоподібний склад, який одержують за допомогою способу відповідно до даного винаходу, придатний для інгаляційного введення, може бути включено у деяку кількість герметичних контейнерів для доз, забезпечених в упаковці(ках) лікарських препаратів (наприклад, блістер), установлений всередині придатного пристрою для інгаляції. Контейнери можуть бути розривними, з відокремлюваним шаром або можуть відкриватися інакше по черзі, та дози сухої порошкоподібної композиції вводяться за допомогою інгаляції крізь мундштук пристрою для інгаляції, як це відомо з рівня техніки. Упаковка лікарського препарату може набувати багатьох різних форм, наприклад форми диска або подовженої смужки.

Сухий порошкоподібний склад, що одержують за допомогою способу відповідно до даного винаходу, може бути наданий також у вигляді резервуара для нерозфасованої речовини у пристрої для інгаляції, тоді пристрій забезпечують механізмом дозування для відмірювання

доза композиції з резервуара до інгаляційного каналу, де відміряна доза може вдихуватися пацієнтом, що одержує інгаляцію через мундштук пристрою.

5 Ще один спосіб доставки сухого порошкоподібного складу, що одержують за допомогою способу відповідно до даного винаходу, передбачений для відміряних доз складу, що надаються в капсулах (одна доза у капсулі), які потім, за потреби, зазвичай завантажують у пристрій для інгаляції пацієнт. Пристрій має засоби для розривання, проколювання або іншого способу відкриття капсули так, що доза може затягуватися в легені пацієнта, коли він робить вдих через мундштук пристрою.

10 Якщо сухий порошкоподібний склад, одержаний за допомогою способу відповідно до даного винаходу, має бути упакований в капсули (інгалетки) відповідно до вищевказаного переважного застосування, то капсули заповнюють кількістю, що становить від 3 до 30 мг, переважно від 5 до 25 мг, більш переважно від 10 до 25 мг сухого порошкоподібного складу на капсулу. З іншого боку, якщо сухий порошкоподібний склад, одержаний за допомогою способу відповідно до даного винаходу, має бути упакований у блістерну смужку (переважно подовжену блістерну смужку з відокремлюваним шаром) відповідно до вищевказаного переважного застосування, то блістери заповнюють кількістю, що становить від 2 до 15 мг, переважно від 3 до 13 мг, більш переважно від 4 до 12,5 мг сухого порошкоподібного складу на блістер. У випадку якщо активна речовина являє собою вілантерол, переважно трифенілацетат вілантеролу, капсула або блістер містять від 1 мкг до 100 мкг, переважно від 2 мкг до 75 мкг, більш переважно від 5 мкг до 20 50 мкг вілантеролу у вигляді вільної основи.

Вілантерол або його фармацевтично прийнятну сіль можна застосовувати в комбінації з однією або більше іншими терапевтично активними речовинами як активну речовину, що застосовується в способі за даним винаходом. Для одержання сухого порошкоподібного складу одну або більше інших терапевтичних речовин вибирають із групи, що включає протизапальні засоби, антихолінергічні засоби (зокрема, антагоніст мускаринових рецепторів ( $M_1$ ,  $M_2$  або  $M_3$ )), інші агоністи  $\beta_2$ -адренорецепторів, протиінфекційні засоби (наприклад, антибіотики, противірусні препарати) або антигістамінні засоби. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу комбінація, що містить вілантерол або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або його фізіологічно функціональну похідну, переважно трифенілацетат вілантеролу, разом з однією або більше іншими терапевтично активними речовинами, що вибирають із групи, яка містить протизапальний засіб (наприклад, кортикостероїд або NSAID), антихолінергічний засіб, інший агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів, протиінфекційний засіб (наприклад, антибіотик або противірусний препарат) або антигістамінний засіб, застосовується в способі за даним винаходом як активна речовина. Переважними є комбінації, які включають вілантерол або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або його фізіологічно функціональну похідну, переважно трифенілацетат вілантеролу, разом із кортикостероїдом, вибраний із групи, що включає мометазон, флутиказон, будесонід; та/або антихолінергічним засобом, вибраний із групи, що включає тіотропій, окситропій, глікопіроній, іпратропій, аклідініум; та/або інгібітором PDE-4, вибраний із групи, що включає рофлуміласт, роліпрам, ібудиласт, ціломіласт.

40 Іншу терапевтичну речовину(и) можна застосовувати у формі солей (наприклад, солей лужних металів або амінів або у вигляді солей приєднання кислоти), або проліків, або у вигляді естерів (наприклад, естерів нижчих алкілів), або у вигляді сольватів (наприклад, гідратів). Буде також очевидно, що за необхідності терапевтична речовина може застосовуватися в оптично чистій формі.

45 Сухий порошкоподібний склад, одержаний за допомогою способу за даним винаходом, застосовують для профілактики та лікування клінічних станів, за яких показано застосування селективного агоніста  $\beta_2$ -адренорецепторів. Такі стани включають захворювання, пов'язані з оборотною обструкцією дихальних шляхів, такі як астма, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD) (наприклад, хронічний та стридорозний бронхіт, емфізема), інфекцією дихальних шляхів та захворюванням верхніх дихальних шляхів (наприклад, риніт, у тому числі сезонний та алергійний риніт).

Наступний приклад слугує тільки для ілюстрації даного винаходу без обмеження його обсягу щодо варіантів здійснення, наданих далі в даному документі як приклад.

#### Приклад

Вміст у складі	Кількість (%)
Трифенілацетат вілантеролу	0,1 % - 1,0 %
Моногідрат лактози	85 % - 99 %
Стеарат магнію	0,02 % - 1,0 %

Діапазон процентної кількості кожного компонента (показаного в таблиці) розраховували, базуючись на загальній кількості сухого порошкоподібного складу.

Для одержання складу з вищенаведеної таблиці спочатку компоненти складу зважували до кількості, що знаходиться в межах інтервалу, який показаний у вищенаведеній таблиці для кожного компонента. Якщо це було необхідно, перед процесом змішування будь-який із компонентів складу тонко подрібнювали в мікронайзері (наприклад, повітряноструменевому млині-мікронайзері) для одержання вказаного компонента з необхідним об'ємним медіанним діаметром, визначеним в даному описі. Потім кожне із загальної кількості моногідрату лактози, стеарату магнію та трифенілацетату вілантеролу окремо розділяли на 36 порцій із рівним розміром. Одну з порцій моногідрату лактози, стеарату магнію та трифенілацетату вілантеролу відповідно додавали в придатний змішувальний апарат для змішування під час здійснення перемішування. Потім порції цих компонентів, що залишилися, по черзі додавали у визначеному порядку у змішувальний апарат до завершення додавання порцій трьох компонентів. Після додавання всіх порцій моногідрату лактози, стеарату магнію та трифенілацетату вілантеролу у змішувальний апарат суміш перемішували протягом щонайменше 75 хвилин з одержанням однорідного сухого порошкоподібного складу. Процес змішування під час одержання сухого порошкоподібного складу здійснювали із застосуванням змішувача з високим зусиллям зсуву або барабанного змішувача з низьким зусиллям зсуву, який є більш доречним, з частотою обертання 2-250 об./хв.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сухого порошкоподібного складу, що включає наступні стадії: кожне із загальної кількості фармацевтично прийняттого носія, добавки та трифенілацетату вілантеролу окремо розділяють на однакове число порцій однакового розміру:

а) одну з порцій фармацевтично прийняттого носія, добавки та трифенілацетату вілантеролу відповідно додають у придатний змішувальний апарат для змішування під час здійснення перемішування та

б) повторюють стадію б) до завершення додавання всіх порцій фармацевтично прийняттого носія, добавки та трифенілацетату вілантеролу,

с) потім після додавання всіх порцій фармацевтично прийняттого носія, добавки та трифенілацетату вілантеролу у змішувальний апарат суміш перемішують протягом деякого періоду часу з одержанням сухого порошкоподібного складу.

2. Спосіб за п. 1, де добавка являє собою стеарат магнію.

3. Спосіб за будь-яким із пп. 1 або 2, де число усіх порцій фармацевтично прийняттого носія, стеарату магнію або трифенілацетату вілантеролу є однаковим.

4. Спосіб за п. 3, де число всіх порцій носія, стеарату магнію або трифенілацетату вілантеролу становить не більше 60.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де фармацевтично прийнятний носій, стеарат магнію та трифенілацетат вілантеролу додають через придатний апарат для просіювання.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де фармацевтично прийнятний носій вибраний із групи, що включає лактозу, маніт, глюкозу, трегалозу, целобіозу, сорбіт, мальтит або комбінацію двох або більше з них.

7. Спосіб за п. 6, де фармацевтично прийнятний носій являє собою лактозу.

8. Спосіб за п. 6 або п. 7, де об'ємний медіанний діаметр лактози становить від 30 мкм до 250 мкм.

9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де кількість стеарату магнію становить менше 1,5 % за вагою із розрахунку на загальну кількість сухого порошкоподібного складу.

10. Спосіб за п. 9, де об'ємний медіанний діаметр стеарату магнію становить від 1 мкм до 100 мкм.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де трифенілацетат вілантеролу присутній в кількості від 0,05 % до 2,5 % за вагою із розрахунку на загальну кількість сухого порошкоподібного складу.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601