(19) **RU** (11) **2 140 260** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 9/14, 9/72**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97102349/14, 21.06.1995

(24) Дата начала действия патента: 21.06.1995

(30) Приоритет: 16.07.1994 DE P4425255.2

(46) Дата публикации: 27.10.1999

(56) Ссылки: SU 153775 A, 11.05.62. DE 2851489 A1, 31.05.79. WO 91/11179 A1, 08.08.91. WO 95/00128 A1, 05.01.95.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 16.02.97

(86) Заявка PCT:
EP 95/02392 (21.06.95)

(87) Публикация PCT:
WO 96/02231 (01.02.96)

(98) Адрес для переписки:
103055, Москва, а/я 11 Патентному поверенному Попеленскому Н.К.

(71) Заявитель:
**Аста Медика Акциенгезельшафт (DE)**

(72) Изобретатель: **Де Бер Энн Х. (NL), Сарликиотис Вернер (DE)**

(73) Патентообладатель:
**Аста Медика Акциенгезельшафт (DE)**

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается лекарственной композиции для использования в порошковых ингаляторах. Изобретение заключается в том, что композиция состоит из носителя, частицы которого покрыты лекарственным средством или смесью лекарственных средств. Композиция легко редиспергируется и распадается на частицы, способные проникать в легкие пациента. Композиция может быть использована для приготовления лекарственных средств и предлагается способ ее получения. Изобретение обеспечивает получение отдозированного количества смеси для поступления в легкие пациента. 3 с. и 12 з.п.ф-лы, 2 табл.

RU 2140260 C1

RU 2140260 C1

(19) **RU** (11) **2 140 260** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 9/14, 9/72**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

# (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 97102349/14, 21.06.1995

(24) Effective date for property rights: 21.06.1995

(30) Priority: 16.07.1994 DE P4425255.2

(46) Date of publication: 27.10.1999

(85) Commencement of national phase: 16.02.97

(86) PCT application:
EP 95/02392 (21.06.95)

(87) PCT publication:
WO 96/02231 (01.02.96)

(98) Mail address:
103055, Moskva, a/ja 11 Patentnomu poverennomu Popelenskomu N.K.

(71) Applicant:
Asta Medika Aktsiengezel'shaft (DE)

(72) Inventor: De Ber Ehnn Kh. (NL), Sarlikiotis Verner (DE)

(73) Proprietor:
Asta Medika Aktsiengezel'shaft (DE)

## (54) INHALATION PHARMACEUTICAL COMPOSITION (VARIANTS) AND METHOD OF ITS PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry. SUBSTANCE: invention relates to the use of the medicinal composition in powder inhalers. The composition consists of a carrier particles covered by drug or drug mixture. The composition is easily redispersed and decomposed to particles that are able to penetrate into the patient lung. The composition can be used for preparing drugs. Invention proposes a method of the composition preparing. Invention provides the dosed mixture amount preparing for its delivery into the patient lung. EFFECT: enhanced effectiveness of the composition. 15 cl, 2 tbl, 7 ex

RU 2140260 C1

RU 2140260 C1

Изобретение относится к области изготовления лекарственных композиций для ингаляции с использованием мелкодисперсного биологически активного вещества или мелкодисперсной смеси биологически активных веществ на носителе без связующего материала.

Биологически активные вещества, применяемые для ингаляции, должны глубоко проникать в легкие и оказывать местное или общее действие. Для достижения этого эффекта необходимо, чтобы диаметр частиц биологически активного вещества не превышал 5 - 10 мкм. Кроме того, биологически активное вещество или смесь веществ вводится пациентом с помощью специально изготовленного устройства, так называемого ингалятора. При этом необходимо предварительно отдозировать активное вещество, например, в виде капсул или блистеров, или поместить в большем количестве в ингалятор, а затем с помощью вдоха пациента направить активное вещество в дозирующее устройство и в диспергирующее устройство, например, в струевую камеру, в которой происходит редиспергирование смеси. Таким образом, полученное отдозированное количество смеси поступает в легкие пациента.

В большинстве случаев мелкодисперсные биологически активные вещества, применяемые для ингаляции, характеризуются высокой удельной поверхностью частиц, что приводит к результирующему распределению сил взаимодействия и в свою очередь к увеличению адгезии и когезии частиц. В связи с этим возникают необходимость повторного измельчения таких порошков и, соответственно, проблема разработки технического способа переработки. Способы переработки включают смешивание биологически активных веществ, хранение и транспортировку полученного порошка, наполнение капсул, блистеров или ингаляторов, а также дозировку терапевтических количеств.

Общепринятые способы агломерации в фармацевтике, например, гранулирование, нельзя использовать для получения ингаляционных смесей, так как при этом наблюдается такое сильное связывание частиц друг с другом, что это приводит к значительному снижению количества частиц биологически активного вещества, способных проникнуть в легкие. Кроме того, в настоящее время запрещается применять большое количество вспомогательных веществ для ингаляции, так как токсические свойства этих веществ при введении в легкие еще не известны.

Для решения вышеуказанных проблем, например, в Европейском патенте EP 0398631 описан способ получения смеси для ингаляции путем измельчения биологически активного вещества до частиц со средним диаметром 5 - 10 мкм с последующей обработкой одним из двух способов: смешением с твердыми, общепринятыми в фармацевтике носителями, причем средний диаметр полученных частиц составляет 30 - 80 мкм или изготовлением шарообразных агломератов из частиц биологически активного вещества (так называемые мягкие пилюли), причем последние при ингаляции снова распадаются на первичные частицы. Способ получения мягких пилюль описан также в патентах Великобритании GB 1,569,612 и GB 1,520,247. Однако при получении мягких пилюль необходимо регулировать количество влаги в биологически активном веществе. В патентах Германии DE 25 35 258 и GB 1,520,247 описан способ наполнения капсул мягкими пилюлями. В экспериментах in vitro было показано, что при опорожнении таких капсул с помощью ингалятора распыляется по крайней мере 50% биологически активного вещества, содержащегося в капсуле.

Однако процент диспергирования (количество частиц активного вещества, способных проникать в легкие после опорожнения капсул с мягкими пилюлями, деленное на общее количество частиц, находившихся в капсулах до опорожнения) мягких пилюль, полученных согласно вышеуказанным способам, недостаточно высок.

При использовании коммерческого каскадного импинжера (четырехкаскадного жидкостного импинжера) при скорости потока 60 л/мин процент диспергирования составляет 13,8 - 29,5% от номинальной дозы.

Другой известный способ (DE 22 29 981) заключается в смешивании биологически активного вещества с водорастворимым носителем, применяемым в фармацевтике, причем размер носителя составляет от 80 до 150 мкм. Недостатком способа является плохая текучесть полученных композиций.

В патенте Германии DE 41 40 689 описан ингаляционный порошок, который состоит из физиологически совместимого вспомогательного вещества со средним размером частиц приблизительно 20 мкм и второго компонента с частицами меньшего размера, около 10 мкм. Этой смесью заполняют капсулы и проводят ингаляцию с помощью устройства, принцип действия которого описан в патенте Германии DE 33 45 722. Недостатком этого способа также является плохая текучесть полученной композиции.

В Европейском патенте EP 258 356 описаны микрочастицы для ингаляции, представляющие собой агломерат из вспомогательных веществ, например, лактозы, ксилита и маннита, причем размер агломерата составляет 30 - 150 мкм. Недостатком этого способа является относительно сложный процесс получения конгломерата вспомогательных веществ с определенным размером частиц.

В патенте Германии DE 28 51 489 A1 описана композиция, включающая беклометазондипропионат, 90% (вес.) частиц которого имеет размер меньше 10 мкм и порошок-носитель, 90% (вес.) которого представляют частицы с размером меньше 400 мкм и по крайней мере 50% (вес.) - с размером больше 30 мкм. Для получения этой композиции наряду с биологически активным соединением беклометазондипропионатом можно использовать также другое бронхолитическое средство с аналогичным беклометазондипропионату размером частиц. В качестве бронхолитического средства используют орципреналин, тербуталин или салбутамол.

Получение фармацевтического средства



RU 2140260 C1

RU 2140260 C1

проводят путем простого смешивания.

В патенте WO 91/11179 A1 описано применение в качестве материала носителя лактозы, полисахаридов и других соединений. Согласно описанию размер частиц носителя составляет 5 - 1000 мкм, а коэффициент шероховатости - менее 1,75. Получение порошка проводят путем простого смешения биологически активного вещества с материалом носителя.

Таким образом, целью предлагаемого изобретения являлась разработка простого способа получения порошка для ингаляции, не требующего контроля влажности в биологически активном веществе и/или в вспомогательном веществе в процессе получения композиции, характеризующейся высокой степенью рединспергирования. Полученная композиция должна обладать удовлетворительной величиной текучести и в процессе ингаляции разрушаться на частицы, легко проникающие в легкие. При равных условиях ингаляции степень рединспергирования должна составлять по крайней мере 40%.

Суть предлагаемого изобретения заключается в соответствующем смешивании биологически активного вещества или их смеси с применяемым в фармацевтике носителем со средним размером частиц 200 - 1000 мкм, предпочтительно 300 - 600 мкм, причем коэффициент шероховатости полученных частиц составляет более 1,75, а размер частиц биологически активного вещества должен составлять 0,01 - 10 мкм. При этом частицы биологически активного вещества покрывают поверхность носителя и образуются почти круглые частицы носителя со слоем биологически активного вещества на поверхности. Согласно изобретению при получении этой композиции можно исключить стадию кондиционирования, например, стадию дополнительной очистки материала носителя.

В качестве частиц носителя можно использовать коммерческие продукты или полученные фракционированием с помощью сит, с размером частиц, соответствующим указанному диапазону.

Определение размера частиц носителя проводили путем анализа снимков, полученных с помощью растрового электронного микроскопа и/или с помощью ситового анализа. Размер частиц биологически активного вещества также определяли с помощью растрового электронного микроскопа и/или лазерной дифракционной спектрометрии.

Предлагаемый способ получения такой порошковой композиции является простым и эффективным методом, а полученная композиция характеризуется лучшей текучестью по сравнению как с исходным порошком биологически активного вещества, так и с мягкими пилюлями. Полученные результаты приведены в таблице опыта 1. Меньшая высота слоя сыпучего материала означает лучшую текучесть композиции. Чем ближе значения насыпного и набивного объемов, тем лучше текучесть. Вместе с тем опорожнение и рединспергирование полученной согласно изобретению композиции значительно лучше по сравнению с известными композициями (смеси, мягкие пилюли, полученные согласно патентам Великобритании GB 1 569 612 или GB 1 520 247 или необработанный биологически активный порошок), то есть уменьшается остаточное количество порошка в ингаляторе и увеличивается выход частиц, проникающих в легкие.

В состав композиции могут входить различные биологически активные вещества, такие как анальгетики, противоаллергические препараты, антибиотики, антихолинэргические, противогистаминные, противовоспалительные жаропонижающие препараты, кортикоиды, стероиды, противокашлевые, бронхолитические препараты, диуретики, ферменты, сердечно-сосудистые средства, гормоны, белки и пептиды. Например, в качестве анальгетиков можно использовать: кодеин (codein), диаморфин (diamorphin), дигидроморфин (dihydromorphin), эрготамин (ergotamin), фентанил (fentanyl) и морфин (morphin); в качестве антиаллергических препаратов - кромолиновая кислота (cromoglicinsaure), и недокромил (nedocromil); в качестве антибиотиков - цефалоспорины (cephalosporine), фузафунгин (fusafungin), неомицин (neomycin), пенициллины (penicilline), пентамидин (pentamidin), стрептомицин (streptomycin), сульфаниламидные препараты (sulfonamide) и тетрациклины (tetracycline); в качестве антихолинэргических препаратов - атропин (atropin), атропинметонитрат (atropinmethonitrat), ипратропиумбромид (ipratropiumbromid), окситропиумбромид (oxitropiumbromid), троспиумхлорид (trospiumchlorid); в качестве противогистаминных препаратов - азеластин (azelastin), флезеластин (flezelastin) и метапирилен (methapyrilen); в качестве жаропонижающих препаратов - беклометазон (beclometason), будезонид (budesonid), дексаметазон (dexamethason), флунизолид (flunisolid), флутиказон (fluticason), типредан (tipredane) и триамцинолон (triamcinolon); в качестве противокашлевых препаратов - наркотин (narcotin) и носкапин (noscapin); в качестве бронхолитических препаратов - бамбутерол (bambuterol), битолтерол (bitolterol), карбутерол (carbuterol), кленбутерол (clenbuterol), эфедрин (ephedrin), эпинефрин (epinephrin), формотерол (formoterol), фенотерол (fenoterol), гексопреналин (hexoprenalin), ибутерол (ibuterol), изопреналин (isoprenalin), изопротеренол (isoproterenol), метапротеренол (metaproterenol), орципреналин (orciprenalin), фенилэфрин (phenylephrin), фенилпропаноламин (phenylpropanolamin), пирбутерол (pirbuterol), прокатерол (procaterol), репротерол (reproterol), римитерол (rimiterol), салбутамол (salbutamol), салметерол (salmeterol), сульфонтерол (sulfonterol), тербуталин (terbutalin) и толобутерол (tolobuterol); в качестве диуретиков - амилорид (amilorid) и фуросемид (furosemid); в качестве ферментов - трипсин; в качестве сердечно-сосудистых препаратов - дилтиазем (diltiazem) и нитроглицерин (nitroglycerin); в качестве гормонов - кортизон, гидрокортизон и преднизолон; в качестве белков и пептидов - циклоспорины (cyclosporine), цетрореликс (cetrorelix), глюкагон (glucagon) и инсулин.



RU 2140260 C1

RU 2140260 C1

В качестве других биологически активных веществ можно использовать адренохром (adrenochrom), колхицин, гепарин, скополамин. Указанные биологически активные вещества можно использовать как в виде свободных кислот или оснований, так и в виде фармацевтически совместимых солей. В качестве противоионов можно использовать, например, физиологически совместимые щелочные и щелочноземельные металлы или амины, а также ацетат, бензолсульфонат, бензоат, гидрокарбонат, гидротартрат, бромид, хлорид, йодид, карбонат, цитрат, фумарат, малат, малеат, глюконат, лактат, памоат и сульфат. Можно также использовать эфиры, например, ацетат, ацетонид, пропионат, дипропионат, валерат.

Согласно предлагаемому изобретению композиция может состоять из смеси нескольких тонко измельченных биологически активных веществ, например, из кромолин-натрия (natriumcromoglicat) и репротеролгидрохлорида (reproterolhydrochlorid). Как было указано ранее, 100% биологически активного вещества представляет собой частицы с размером менее 10 мкм, предпочтительно от 1 - 5 мкм.

В качестве носителя используют нетоксичный материал со средним размером частиц 200 - 1000 мкм, предпочтительно от 300 до 600 мкм. Согласно изобретению в качестве носителя можно применять неорганические соли, такие как хлорид натрия и карбонат кальция, органические соли, такие как, например, лактат натрия и органические соединения, например, мочевина, моносахариды, например, глюкоза, и их производные, такие как сорбитол, полиспирты, сорбит, маннит, ксилит, дисахариды, такие как лактоза, мальтоза, и их производные, а также полисахариды, такие как крахмал, и их производные, олигосахариды, такие как циклодекстрины, а также декстрины. Могут также использоваться смеси вспомогательных веществ.

Соотношение биологически активного вещества и носителя зависит от используемых соединений. Как указано в примерах, смешивание биологически активного вещества (5 - 80% (вес.)) с носителем (20 - 90% (вес.)), предпочтительно 30 - 70% (вес.) биологически активного вещества и 30 - 70% (вес.) носителя позволяет получить удовлетворительные результаты.

В состав композиции можно также дополнительно включать другие компоненты, такие как вкусовые добавки, например, сахарин или перечная мята. В композицию можно добавлять 10 - 20% (вес.) таких компонентов по отношению к биологически активному веществу и, соответственно, к смеси биологически активных веществ.

Получение композиции проводят путем смешивания составных частей в подходящем смесителе, например, в вибрационном, ротационном и в скоростном смесителях или в смесителе с псевдоожиженным слоем. В качестве вибрационного смесителя используют вихревой смеситель производства W.A. Bachoven AG, Basel, CH; в качестве скоростного смесителя используют смеситель Diosna производства Dierks und Sohne, Osnabruck BRD. При этом в смеситель подают составные части и перемешивают до тех пор, пока кристаллы носителя не будут покрыты тонким слоем биологически активного вещества или смеси биологически активных веществ, причем фракция мелких частиц постепенно исчезает и образуются шарообразные частицы, покрытые слоем биологически активного вещества.

Можно применять и другие способы, такие как вибрационное или вихревое смешивание, для получения порошковой композиции в соответствии с изобретением. При этом частицы носителя смешиваются в емкости при вращении. Благодаря этому происходит осаждение биологически активного вещества на частицах носителя, в результате образуется композиция, описанная в предлагаемом изобретении.

Чтобы продемонстрировать преимущества предлагаемой композиции по сравнению с простой смесью двух биологически активных веществ или с мягкими пилюлями, полученными согласно аналогам (GB 1,569,612 и GB 1,520,247), были определены некоторые физические параметры композиций согласно предлагаемому изобретению. Получение простой смеси двух биологически активных веществ проводили с помощью вибрационного смесителя (смеситель Turbula; W.A. Bachofen AG Basel). Мягкие пилюли получали, помещая измельченные биологически активные вещества на дно просеивающей колонны, использующейся для определения размера частиц (Retisch, BRD), причем вибрацию проводили до тех пор, пока не образуются шарообразные агломераты биологически активного вещества.

Некоторые параметры композиции, полученной согласно изобретению, по сравнению с простой смесью двух биологически активных веществ и мягкими пилюлями приведены в следующих таблицах.

Мягкие пилюли получали согласно патентам GB 1,569,612 и GB 1/520/247.

100 г композиции осторожно насыпали в мерный цилиндр. Считанный объем является насыпным объемом. Наполненный цилиндр помещали в устройство для набивания и проводили 20 ударов, считанный объем является набивным объемом (см. Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 5. Auflage, Seite 148).

Hausner-Faktor - отношение насыпного объема к набивному объему.

Высоту слоя сыпучего материала определяли с помощью цилиндра диаметром 42 мм, причем порошок медленно насыпали до тех пор, пока не образовалась куча с максимальной высотой, величина которой является высотой слоя сыпучего материала. Рединспергирование определяли с помощью ингалятора и каскадного импинжера, при этом определяли количество порошка, осевшего на каскадах со второго по четвертый, по отношению к общей навеске в процентах. Этот опыт проводили при двух разных скоростях потока.

Пример 1

266,8 г мелкодисперсного кромолин-натрия и 133,2 г мелкодисперсного репротеролгидрохлорида натрия просеивали с помощью сит с размером отверстий 0,125 мм и затем помещали в смеситель (Diosna PWC Dierks und Sohne, Osnabruck BRD).



RU 2140260 C1

RU 2140260 C1

Кроме того, загружали 600,0 г коммерческого препарата лактозы со следующим распределением частиц по размерам: 100% < 800 мкм, 12-35% < 400 мкм и максимально 7% < 200 мкм. Затем смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученные агломераты (композиция согласно изобретению) характеризуются хорошей текучестью и могут быть использованы для заполнения ингалятора. Параметры полученного агломерата приведены в таблице опыта 1.

Пример 2

3000 г мелкодисперсного кромолин-натрия и 200 г мелкодисперсного репротеролгидрохлорида просеивали с помощью сит с размером отверстий 0,125 мм и затем помещали в вибрационный смеситель (Turbula: W.A. Bachofen AG Basel). Кроме того, загружали 500 г коммерческого препарата лактозы со следующим распределением частиц по размерам: 100% < 800 мкм, 12-35% < 400 мкм и максимально 7% < 200 мкм. Затем смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученные агломераты (композиция согласно изобретению) характеризуются хорошей текучестью и могут быть использованы для заполнения ингалятора. Параметры полученного агломерата приведены в таблице опыта 2.

Пример 3

266,8 г мелкодисперсного кромолин-натрия и 133,2 г мелкодисперсного репротеролгидрохлорида просеивали с помощью сит с размером отверстий 0,125 мм и затем помещали в смеситель с псевдоожиженным слоем (Fukae Powtec Corporation, Japan). Кроме того, загружали 600,0 г коммерческого препарата хлорида натрия со средним размером частиц 300 мкм. Затем смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученный агломерат характеризуется хорошей текучестью и его можно использовать для заполнения ингалятора.

Пример 4

30 г мелкодисперсного будезонида просеивали с помощью сит с размером отверстий 0,125 мм и затем помещали в вибрационный смеситель (Turbula; W.A. Bachofen AG Basel). Кроме того, загружали 270 г коммерческого препарата лактозы со следующим распределением частиц по размерам: 100% < 800 мкм, 12-35% < 400 мкм и максимально 7% < 200 мкм. Затем смесь перемешивали в течение 45 мин. Полученные агломераты (композиция согласно изобретению) характеризуются хорошей текучестью и могут быть использованы для заполнения ингалятора, патрона или блистера.

Пример 5

100 г мелкодисперсного салбутамола просеивали с помощью сит с размером отверстий 0,125 мм и затем помещали в вибрационный смеситель (Turbula; W.A. Bachofen AG Basel). Кроме того, загружали 300 г коммерческого препарата лактозы со следующим распределением частиц по размерам: 100% < 800 мкм, 12-35% < 400 мкм и максимально 7% < 200 мкм. Затем смесь перемешивали в течение 45 мин. Полученные агломераты (композиция согласно изобретению) характеризуются хорошей текучестью и могут быть использованы для заполнения ингалятора, патрона или блистера.

Пример 6

20 г мелкодисперсного беклометазон-17,21-дипропионата просеивали с помощью сит с размером отверстий 0,125 мм и затем помещали в вибрационный смеситель (Turbula; W. A. Bachofen AG Basel). Кроме того, загружали 380 г коммерческого препарата лактозы со следующим распределением частиц по размерам: 100% < 800 мкм, 12-35% < 400 мкм и максимально 7% < 200 мкм. Затем смесь перемешивали в течение 45 мин. Полученные агломераты (композиция согласно изобретению) характеризуются хорошей текучестью и могут быть использованы для заполнения ингалятора, патрона или блистера.

Пример 7

20 г мелкодисперсного ипратропиумбромида просеивали с помощью сит с размером отверстий 0,125 мм и затем помещали в вибрационный смеситель (Turbula; W.A. Bachofen AG Basel). Кроме того, загружали 380 г коммерческого препарата лактозы со следующим распределением частиц по размерам: 100% < 800 мкм, 12-35% < 400 мкм и максимально 7% < 200 мкм. Затем смесь перемешивали в течение 45 мин. Полученные агломераты (композиция согласно изобретению) характеризуются хорошей текучестью и могут быть использованы для заполнения ингалятора, патрона или блистера.

## Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция для ингаляции, содержащая смесь биологически активного вещества или смеси биологически активных веществ со средним размером частиц менее 10 мкм с физиологически совместимым носителем или смесью носителей со средним размером частиц 200 - 1000 мкм, отличающаяся тем, что биологически активное вещество или смесь биологически активных веществ имеют средний размер частиц более 0,01 мкм, а указанный носитель или смесь носителей имеет коэффициент шероховатости более 1,75.

2. Фармацевтическая композиция для ингаляции, содержащая смесь биологически активного вещества или смеси биологически активных веществ со средним размером частиц 1 - 5 мкм с физиологически совместимым носителем или смесью носителей со средним размером частиц 300 - 600 мкм, отличающаяся тем, что указанный носитель или смесь носителей имеет коэффициент шероховатости более 1,75.

3. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что она состоит из биологически активного вещества или из смеси биологически активных веществ и носителя при следующем соотношении компонентов, вес.%: биологически активное вещество или смеси биологически активных веществ - 5 - 80; носитель - 20 - 90; предпочтительно биологически активное вещество - 30 - 70; носитель - 30 - 70.

4. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что она наряду с биологически активным веществом, или смесью биологически активных веществ и носителем, или смесью



RU 2140260 C1

RU 2140260 C1

носителей содержит другие физиологически совместимые вспомогательные вещества.

5. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что носитель содержит по крайней мере одно вещество из группы сахаридов.

6. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что носитель содержит лактозу.

7. Композиция по пп. 1 и 2, отличающаяся тем, что смесь биологически активных веществ состоит из репротерола и кромолиннатрия.

8. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что биологически активное вещество представляет собой буденозид.

9. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что биологически активное вещество представляет собой салбутамол с носителем или смесью носителей с размером частиц более 400 мкм.

10. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что биологически активное вещество представляет собой цетрореликс.

11. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что биологически активное вещество представляет собой беклометазон с носителем или смесью носителей с размером частиц более 400 мкм.

12. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что биологически активное вещество представляет собой ипратропиумбромид.

13. Способ получения фармацевтической композиции для ингаляции, отличающийся тем, что биологически активное вещество или смесь биологически активных веществ со средним размером частиц 0,01 - 10,0 мкм смешивают с физиологически совместимым носителем или смесью носителей со средним размером частиц 200 - 1000 мкм и коэффициентом шероховатости более 1,75.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что биологически активное вещество или смесь биологически активных веществ со средним размером частиц 1 - 5 мкм смешивают с физиологически совместимым носителем или смесью носителей со средним размером частиц 300 - 600 мкм и коэффициентом шероховатости более 1,75.

15. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что частицы биологически активного вещества покрывают частицы носителя.

RU 2140260 C1

RU 2140260 C1

**Опыт 1**

Смесь биологически активных веществ: две весовых части кромолин-натрия (dinatrium cromoglicat) и одна весовая часть репротерол гидрохлорида.

| | Композиция согласно изобретению | Простая смесь | Мягкие пилюли |
|---|---|---|---|
| Насыпной объем (мл/г) | 2,2 | 7,2 | 3,8 |
| Набивной объем (x20) (мл/г) | 2 | 5 | 3 |
| Фактор Хаузнера (Hausner-Faktor) | 1,10 | 1,44 | 1,27 |
| Высота слоя сыпучего материала (мм) | 24 | 35 | 29 |
| Редиспергирование (%) при скорости потока 60 л/мин | 50 | 40 | 35 |
| Редиспергирование (%) при скорости потока 30 л/мин | 30 | 10 | 15 |

RU 2140260 C1

RU 2140260 C1

**Опыт 2**

Смесь биологически активных веществ: три весовых части кромолин-натрия (dinatrium cromoglicat) и две весовых части репротерол гидрохлорида.

| | Композиция согласно изобретению | Простая смесь | Мягкие пилюли |
|---|---|---|---|
| Насыпной объем (мл/г) | 2 | 7,2 | 3,8 |
| Набивной объем (x20) (мл/г) | 1,9 | 5 | 3 |
| Фактор Хаузнера (Hausner-Faktor) | 1,05 | 1,44 | 1,27 |
| Высота слоя сыпучего материала (мм) | 23 | 35 | 29 |
| Угол естественного откоса (°) | 48 | 59 | 54 |

Насыпной и набивной объемы определяли по известным методикам.

RU 2140260 C1

RU 2140260 C1