



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 765** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/14, 9/72, 31/35, A**
61P 11/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99074045, 13.01.1998

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2003

(30) Приоритет: 20.01.1997 SE 9700136-6

(46) Дата публикации: 15.07.2003

(86) Заявка PCT:
PCT/SE98/00041, 19980113

(72) Изобретатель:
Трофаст Ян, SE

(73) Патентовладелец:
АСТРА АКТИЕБОЛАГ, SE

(54) НОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ С ПЛОТНОСТЬЮ ОТ 0.28 ДО 0.38 Г/МЛ, В СОСТАВ КОТОРОЙ ВХОДИТ СУЛЬФАТ ТЕРБУТАЛИНА

(57) Реферат:

В состав сухой порошковой композиции входит сульфат тербуталина и носитель, причем оба компонента находятся в высокодисперсном состоянии. Насыпная объемная плотность композиции составляет 0,28-0,38 г/мл. Композиция применяется для лечения респираторных расстройств.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 7, 15.07.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 5 7 7 6 5 C 2

U A 5 7 7 6 5 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 765** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 9/14, 9/72, 31/35, A**
61P 11/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99074045, 13.01.1998

(24) Effective date for property rights: 15.07.2003

(30) Priority: 20.01.1997 SE 9700136-6

(46) Publication date: 15.07.2003

(86) PCT application:
PCT/SE98/00041, 19980113

(72) Inventor:
Trofast Jan, SE

(73) Proprietor:
ASTRA AKTIEBOLAG, SE

(54) **NOVEL COMPOSITION FOR INHALATION COMPRISING TERBUTALINE SULPHATE WITH BULK DENSITY FROM 0.28 TO 0.38 G/ML**

(57) Abstract:

A dry powder composition comprising terbutaline sulphate and a carrier substance, both of which are in finely divided form, wherein the formulation has a poured bulk density from 0,28 to 0,38 g/ml is useful in the treatment of respiratory disorders.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 7, 15.07.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 7 7 6 5 C 2

U A 5 7 7 6 5 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 765** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/14, 9/72, 31/35, A**
61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99074045, 13.01.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 20.01.1997 SE 9700136-6

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.07.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/SE98/00041, 19980113

(72) Винахідник(и):
Трофаст Йан , SE

(73) Власник(и):
АСТРА АКТІЄБОЛАГ, SE

(54) НОВА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ З ЩІЛЬНІСТЮ 0.28 ДО 0.38 Г/МЛ, ЯКА МІСТИТЬ СУЛЬФАТ ТЕРБУТАЛІНУ, СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ КОМПОЗИЦІЇ ТА ВИКОРИСТАННЯ ЇЇ.

(57) Реферат:

Суша порошкова композиція, яка включає сульфат тербуталіну та носій, у якій обидві речовини знаходяться у високодисперсному стані,

при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28-0,38 г/мл і корисна при лікуванні респіраторних розладів.

U A 5 7 7 6 5 C 2

U A 5 7 7 6 5 C 2

Опис винаходу

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 цільові.

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 полісахарід, 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 10 μ м, переважно 1-7 μ м, що вимірюють лазерним дифракційним приладом або відрізним лічильником. Потрібного розміру часток Інгредієнтів можна досягти відомими фахівцям способами, наприклад, розмелюванням, мікронізацією або прямим осадженням.

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

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 100-2000 μ м, краще 100-800 μ м. 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 багатолезовим, 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 терапевтичне 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 ММ, 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 3 μ м, 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-Tron), просіювали крізь вібруюче сито (розмір чарунки 0,5мм), сфероїдизували на обертовому піддоні при периферійній швидкості 0,5м/с протягом 4 хвилин, а потім знов просіювали у тому ж самому ситі, далі сфероїдизували 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 0,31г/мл.

Формула винаходу

1. Суха порошкова композиція, яка містить сульфат тербуталіну і носій, в якій обидві речовини знаходяться у високодисперсному стані та істотно рівномірно розподілені, при цьому композиція має насипну об'ємну густину 0,28-0,38 г/мл.

2. Композиція згідно з п. 1, в якій об'ємна густина складає 0,30-0,36 г/мл.

3. Композиція згідно з п. 1 або 2 для використання при лікуванні респіраторних розладів.

4. Композиція згідно з п. 1 або 2, яку використовують у виробництві лікувального засобу у терапії.

5. Спосіб виготовлення композиції згідно з п. 1, який включає:

(а) мікронізацію сульфату тербуталіну та носія;

(б) за необхідністю, кондиціонування продукту, та

(в) сфероїдизацію доти, поки буде отримана потрібна насипна об'ємна густина.

6. Спосіб згідно з п. 5, який включає операцію ремікронізації з низькою підведеною потужністю після операції (б).

7. Спосіб лікування страждаючого від респіраторних розладів пацієнта, який включає вживання пацієнтом терапевтично ефективної кількості композиції згідно з п. 1 або 2.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 7, 15.07.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.