



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2006131829/15**, 23.03.2005(30) Конвенционный приоритет:
29.03.2004 SE 0400844-7(43) Дата публикации заявки: **10.05.2008 Бюл. № 13**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.10.2006(86) Заявка РСТ:
SE 2005/000418 (23.03.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/092289 (06.10.2005)Адрес для переписки:
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову**(71) Заявитель(и):
Медерио АГ (CH)(72) Автор(ы):
**НИЛЬССОН Томас (SE),
ФРИБЕРГ Клаэс (SE),
КАКС Ларс (SE),
НИЕМИ Альф (SE),
КАЛАНДЕР Свен (SE)****(54) ПРЕПАРАТЫ В ВИДЕ СУХОГО ПОРОШКА ДЛЯ ИСП С ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫМ ДОЗИРОВАНИЕМ****(57) Формула изобретения**

1. Препарат лекарственного средства в виде сухого порошка, содержащий по меньшей мере один фармакологически активный ингредиент и предназначенный для аэрозолизации ингалятором сухого порошка, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один активный ингредиент имеет частицы со средним диаметром не менее 0,5 мкм и не более 6 мкм, а сам препарат пригоден для использования в способе формирования, в котором он отмеряется и посредством легкого усилия превращается в не образующую пыль пористую заправку из отдельных неагломерированных, но связанных частиц, при этом по меньшей мере одна пористая заправка препарата, помещенная в дозовый контейнер, образует отмеренную лекарственную дозу, предназначенную для пролонгированной подачи посредством использования ингалятора сухого порошка.

2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в него включен по меньшей мере один биологически приемлемый наполнитель.

3. Препарат по п.1, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна пористая заправка, образующая отмеренную дозу, пригодна для постепенной дезагрегации и распыления во вдыхаемый поток воздуха, возникающий в результате воздействия вдоха, осуществляемого путем использования ингалятора сухого порошка.

4. Препарат по п.1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один активный ингредиент содержит по меньшей мере 80%, а предпочтительно по меньшей мере 90% по массе частиц с аэродинамическим диаметром в диапазоне от 1 до 10 мкм, более предпочтительно от 1 до 5 мкм, а наиболее предпочтительно от 1 до 3 мкм, причем последний диапазон является особенно желательным для соматически воздействующих

активных ингредиентов.

5. Препарат по п.1, отличающийся тем, что намеченный номинальный активный фармакологический ингредиент создает предварительно отмеренную дозу препарата в диапазоне от 0,1 до 50 мг, а предпочтительно в диапазоне от 0,5 до 25 мг.

6. Препарат по п.1, отличающийся тем, что дозовый контейнер имеет высокозащищенные герметизирующие свойства, делающие его непроницаемым для влаги и других посторонних веществ.

7. Препарат по п.1, отличающийся тем, что доза препарата отмеряется и помещается на дозовую подложку, являющуюся частью высокозащищенного контейнера, при окружающих условиях с относительной влажностью менее 30%, предпочтительно менее 20%, а наиболее предпочтительно менее 10%.

8. Препарат по п.1, отличающийся тем, что способ формирования выбирается в виде способа дозирования электрическим полем (ПДЭП), в котором применяется способ использования электрических полей и электрически заряженных лекарственных частиц лекарственного препарата для формирования предварительно отмеренной дозы непосредственно на дозовую подложку, составляющую часть дозового контейнера выбранного типа.

9. Препарат по п.1, отличающийся тем, что способ формирования выбирается в виде объемного способа, использующего силу тяжести и возможно электрическую, механическую или пневматическую энергию для отмеривания и заполнения заправками из лекарственного препарата, с формированием, тем самым, предварительно отмеренной дозы в дозовый контейнер выбранного типа.

10. Препарат по п.1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один активный фармакологический ингредиент выбран из группы веществ, содержащей вазопрессин, аналоги вазопрессина, десмопрессин, глюкагоноподобные пептиды, кортикотропин, гонадотропин, кальцитонин, С-пептиды инсулина, паратиреоидный гормон, гормон роста человека, гормон роста, высвобождающий гормон гормона роста, окситоцин, высвобождающий гормон кортикотропина, аналоги соматостатина, аналог агониста гонадотропина, предсердный натрийуретический пептид, высвобождающий гормон тироксина, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, интерлейкин, фактор роста, полипептидная вакцина, энзим, эндорфины, гликопротеин, липопротеин, киназа, внутриклеточные рецепторы, транскрипционные факторы, генные транскрипционные активаторы/репрессоры, нейротрансмиттеры, протеогликианы, полипептид, задействованный в системе свертывания крови, который проявляет свой фармакологический эффект соматически, или любой другой полипептид, имеющий молекулярный вес (в Дальтонах) вплоть до 200 кДа, протеины, полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты и их комбинации, или из группы, содержащей лейпролид и альбутерол, опиаты никотина, производные никотина, скополамин, морфин, аналоги апоморфина, суматриптан, ризатриптан, алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, активные химикаты для респираторных заболеваний и их соли, такие как формотерол, будезонид, ипратропиум, флютиказон, тиотропиум, сальбутамол и мометазон.

11. Препарат по п.1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один физиологически приемлемый сухой мелко измельченный наполнитель выбран из группы веществ, содержащих глюкозу, арабинозу, лактозу, моногидрат лактозы, негидратированную лактозу, сахарозу, мальтозу, декстран, сорбитол, маннитол, ксилитол, хлорид натрия, карбонат кальция или их смеси.

12. Препарат по п.1, отличающийся тем, что на этапе создания смеси возможно добавляется по меньшей мере один физиологически приемлемый твердый наполнитель, имеющий частицы со средним аэродинамическим диаметром по массе, превышающим 20 мкм, и выбранный из группы веществ, содержащих глюкозу, арабинозу, лактозу, моногидрат лактозы, негидратированную лактозу, сахарозу, мальтозу, декстран, сорбитол, маннитол, ксилитол, хлорид натрия, карбонат кальция или их смеси.

13. Препарат по п.1, отличающийся тем, что для выпуска выбранной отмеренной дозы выбирается ингалятор сухого порошка, содержащий воздушный рассекатель.

14. Препарат по п.1, отличающийся тем, что для выпуска выбранной отмеренной дозы

выбирается ингалятор сухого порошка, адаптированный к дозовым контейнерам в виде блистеров, герметизированных посредством легко отслаивающейся фольги, отслаивание которой следует осуществлять перед введением дозы пользователю, совершающему вдох через этот ингалятор.

15. Способ формирования и загрузки отмеренных объемным способом доз из препарата в виде сухого порошка в дозовый контейнер выбранного типа, причем указанная доза предназначена для выбранного ингалятора сухого порошка, отличающийся тем, что он включает

выбор препарата, содержащего по меньшей мере один фармакологически активный сухой мелко измельченный ингредиент, имеющий частицы со средним диаметром не менее 0,5 мкм и не более 6 мкм;

регулирование окружающих условий для препарата во время формирования и загрузки отмеренной дозы так, чтобы относительная влажность поддерживалась ниже 30%, предпочтительно ниже 20%, а наиболее предпочтительно ниже 10%;

заполнение препаратом из запаса насыпного порошка по меньшей мере одного приемника для порошка, служащего в качестве дозирующей полости;

приложение небольшого усилия к заправке путем добавления энергии для соединения частиц порошка совместно в пористую заправку из неагломерированных, но связанных частиц в дозирующей полости, и

выталкивание заправки, форма которой имеет определенную геометрию, в контейнер выбранного типа с обеспечением предотвращения разрушения массива дозы и образования бесформенной кучки.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что дополнительно требуют, чтобы указанный по меньшей мере один активный ингредиент имел по меньшей мере 80%, предпочтительно 90% по массе частиц с аэродинамическим диаметром в диапазоне от 0,1 до 10 мкм, более предпочтительно от 0,1 до 5 мкм, а наиболее предпочтительно от 0,1 до 3 мкм, причем последний диапазон особенно желателен для соматического воздействия активных ингредиентов.

17. Способ по п.15, отличающийся тем, что с приложением небольшого усилия подают частицы порошка в дозирующую полость для создания пористой дозовой заправки из связанных частиц с обеспечением предотвращения распространения частиц из заправки за пределы контейнера при выталкивании заправки, с предотвращением, тем самым, загрязнения поверхностей герметизации контейнера перед этапом герметизации.

18. Способ по п.15, отличающийся тем, что создают отмеренную дозу препарата с массой в диапазоне от 0,1 до 50 мг, предпочтительно в диапазоне от 0,5 до 25 мг.

19. Способ по п.15, отличающийся тем, что выбирают ингалятор сухого порошка, содержащий воздушный рассекатель, для введения выбранной отмеренной дозы пользователю, при этом доставляемая доза мелкодисперсных частиц по массе составляет по меньшей мере 30%, предпочтительно 40%, а наиболее предпочтительно 50% от всего фармакологически активного ингредиента.

20. Способ по п.15, отличающийся тем, что выбирают ингалятор сухого порошка, обеспечивающий пролонгированную подачу выбранной отмеренной дозы пользователю.

21. Способ по п.15, отличающийся тем, что выбирают ингалятор сухого порошка, адаптированный к дозовым контейнерам в форме блистеров, герметизированных посредством легко отслаивающейся фольги, отслаивание которой осуществляется перед введением выбранной отмеренной дозы пользователю, совершающему вдох через ингалятор.

22. Способ по п.15, отличающийся тем, что используют высокозащищенную герметизацию дозового контейнера, которая сохраняет дозу неповрежденной при воздействии нормальных изменений окружающих условий за определенный период времени хранения перед употреблением и за определенный период времени во время употребления.

23. Способ по п.15, отличающийся тем, что используют энергию всасывания и сжатого воздуха в качестве дополнительной энергии при изготовлении заправки.

24. Способ по п.15, отличающийся тем, что размещают источники электрических

зарядов, предпочтительно ионные источники, на рабочем расстоянии от приемника дозы и, возможно, на рабочем расстоянии от порошка в запасе насыпного порошка для нейтрализации электростатических зарядов на наполнительном приспособлении и сопутствующем оборудовании, а также частицах порошка в запасе с тем, чтобы на процесс заполнения не оказывалось неблагоприятного воздействия.

25. Электродинамическая загрузка отмеренной дозы лекарственного препарата из сухого порошка в контейнер выбранного типа, предназначенной для выбранного ингалятора сухого порошка, отличающаяся тем, что она включает

выбор загружаемого препарата, содержащего по меньшей мере один фармакологически активный сухой мелко измельченный ингредиент, имеющий частицы со средним диаметром не менее 0,5 мкм и не более 6 мкм, и возможно по меньшей мере один физиологически приемлемый сухой мелко измельченный наполнитель;

контроль окружающих условий для препарата во время загрузки отмеренной дозы так, чтобы относительная влажность поддерживалась ниже 30%, предпочтительно ниже 20%, а наиболее предпочтительно ниже 10%;

осаждение частиц препарата на дозовую подложку, составляющую часть выбранного контейнера, с использованием способа дозирования электрическим полем до достижения намеченной предварительно отмеренной массы и надлежащей пористости дозы;

выполнение загрузки с обеспечением создания формы дозы заданной геометрии, подходящей для пролонгированной подачи дозы посредством выбранного ингалятора сухого порошка.

26. Загрузка по п.25, отличающаяся тем, что указанный по меньшей мере один активный ингредиент имеет по меньшей мере 80%, предпочтительно 90% по массе частиц с аэродинамическим диаметром в диапазоне от 0,1 до 10 мкм, более предпочтительно от 0,1 до 5 мкм, а наиболее предпочтительно от 0,1 до 3 мкм, причем последний диапазон особенно желателен для соматического воздействия активных ингредиентов.

27. Загрузка по п.25, отличающаяся тем, что выбирают дозовый контейнер, который является высокозащищенным герметизированным контейнером, и герметизируют его высокозащищенной герметизирующей фольгой, закрывая, таким образом, дозу в герметически заделанную упаковку для сохранения дозы неповрежденной при воздействии нормальных изменений окружающих условий за определенный период времени.

28. Загрузка по п.25, отличающаяся тем, что контролируют осаждение частиц порошка с обеспечением предотвращения распространения частиц, вовлеченных в процесс дозирования электрическим полем, за пределы высокозащищенного контейнера с предотвращением, тем самым, загрязнения частицами поверхностей герметизации контейнера перед этапом герметизации.

29. Загрузка по п.25, отличающаяся тем, что создают отмеренную дозу препарата с массой в диапазоне от 0,1 до 50 мг, предпочтительно в диапазоне от 0,5 до 25 мг.

30. Загрузка по п.25, отличающаяся тем, что выбирают ингалятор сухого порошка, содержащий воздушный рассекатель, для подачи выбранной предварительно отмеренной дозы, при этом выпускаемая доза мелкодисперсных частиц составляет по массе по меньшей мере 30%, предпочтительно более 40%, а наиболее предпочтительно более 50% от всего фармакологически активного ингредиента отмеренной дозы.

31. Загрузка по п.25, отличающаяся тем, что выбирают ингалятор сухого порошка, адаптированный к дозовым контейнерам в форме блистеров, герметизированных легко отслаивающейся фольгой, отслаивание которой осуществляют перед введением выбранной отмеренной дозы пользователю, совершающему вдох через ингалятор.

32. Загрузка по п.25, отличающаяся тем, что располагают источники электрических зарядов, предпочтительно ионные источники, на рабочем расстоянии от дозовой подложки и, возможно, на рабочем расстоянии от порошка в запасе насыпного порошка для нейтрализации электростатических зарядов на оборудовании, связанном с процессом дозирования, и частиц порошка в запасе с тем, чтобы на процесс дозирования не оказывалось неблагоприятного воздействия.