

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201700182** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.09.29

(22) Дата подачи заявки
2015.10.07

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(54) **СОСТАВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩИЙ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН СУХОЙ ПОРОШОК, ПОЛУЧЕННЫЙ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКОЙ**

(31) **MI2014A001761**

(32) **2014.10.08**

(33) **IT**

(86) **PCT/EP2015/073188**

(87) **WO 2016/055544 2016.04.14**

(71) Заявитель:

ЕРАТЕЧ С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:

**Магги Лоретта, Капонетти
Джиованни, Бутти Хайке, Венезиани
Кристина, Занеллотти Лаура (IT)**

(74) Представитель:

Зуйков С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к составам ингаляционных лекарственных препаратов, выпускаемых в форме сухого порошка для ингаляционного введения, доставляемого через ингалятор, обладающих высокой доставляемостью, вдыхаемостью и стабильностью. В частности, изобретение относится к лекарственным препаратам в форме порошка для ингаляционного применения, содержащим первый порошок, содержащий по меньшей мере один порошок (a1), содержащий действующее вещество или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 1 вес.% от массы упомянутого порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 вес.% от массы упомянутого порошка, и сахар в количестве от 20 до 90 вес.% от массы упомянутого порошка, и второй порошок, содержащий смесь первого порошка лактозы с медианой распределения частиц по размерам X50 от 35 до 75 мкм и второго порошка лактозы с медианой распределения частиц по размерам X50 от 1,5 до 10 мкм, причем содержание упомянутых первого и второго порошков в упомянутой смеси составляет соответственно от 85 до 96% и от 4 до 15%. Весовое соотношение упомянутых первого и второго порошков составляет от 1/5 до 1/100, а упомянутый препарат имеет высокодисперсную фракцию (ВДФ) более 60% и доставленную фракцию (ДФ) более 85%.

A1

201700182

201700182

A1

СОСТАВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА,
СОДЕРЖАЩИЙ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН СУХОЙ ПОРОШОК, ПОЛУЧЕННЫЙ
РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКОЙ

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к составам ингаляционных лекарственных препаратов, выпускаемых в форме сухого порошка для ингаляционного введения, доставляемого через ингалятор, обладающих высокой доставляемостью, вдыхаемостью и стабильностью.

Ингаляционная терапия препаратами в виде аэрозоля используется для доставки действующих веществ к различным участкам трахеи, бронхов и слизистой оболочки дыхательных путей. Термин «аэрозоль» здесь относится к составу, состоящему из частиц или мелких капель и доставляемому к месту терапевтического действия газом (обычно воздухом). Если место терапевтического действия включает легочные альвеолы и малые бронхи, лекарство должно быть диспергировано так, чтобы его капли или частицы имели аэродинамический диаметр менее 5,0 мкм.

Если же целью является область носоглотки, то предпочтительными являются более крупные частицы.

Подобному лечению принято подвергать такие заболевания, как бронхоспазм, воспаление, отек слизистой оболочки, легочные инфекции и т.п.

В настоящее время введение лекарственных средств в легочную ткань достигается с помощью специальных ингаляционных устройств, таких как:

- небулайзеры, в которых лекарственное средство растворяется или диспергируется с образованием суспензии и вводится в легкое в виде распыленных капель;
- порошковые ингаляторы, способные доставлять в организм находящиеся в них лекарственные средства в виде сухих микронизированных частиц;
- ингаляторы под давлением, позволяющие доставлять лекарственное средство в легочную ткань в том же виде капель раствора или суспензии при помощи сжатого инертного газа в баллончике, быстро расширяющегося в воздухе.

Во всех этих случаях при разработке эффективных устройств возникали технические проблемы, которые до сих пор ограничивают возможность введения лекарственных средств путем ингаляции.

С клинической точки зрения, идеальное ингаляционное устройство должно позволять пациенту самому использовать различные способы введения лекарств, в то

время как каждый из указанных ингаляторов обычно применим только для пациентов определенного типа и определенных условий приема. Так, небулайзеры обычно используются для лечения детей или пожилых пациентов, а для лечения взрослых удобнее использовать сухопорошковые ингаляторы или ингаляторы под давлением. Однако, небулайзеры до сих пор считаются более эффективными потому, что пациент вдыхает лекарство в состоянии покоя без применения форсированного вдыхания, которое требуется для втягивания порошка. В случае же применения ингаляторов под давлением, при приеме лекарства необходимо координировать вдох с нажатием кнопки, чтобы доставляемые частицы не сталкивались со стенками гортани в нижней ее части и достигали легочной ткани.

По этим причинам эти три типа ингаляционных устройств обычно используются для введения принципиально различающихся видов лекарственных препаратов.

В частности, небулайзеры обычно используются для введения растворов или суспензий, в которые добавляют соли-наполнители, поверхностно-активные вещества и консерванты для сохранения изотоничности препарата, однородности распределения частиц по размерам (в случае суспензии) и защиты от бактериального заражения.

Ингаляторы под давлением, как правило, заряжаются составами, содержащими поверхностно-активные вещества, пропелленты (сжатые газы-носители) и со-растворители. Наполнителем в составах для порошковой ингаляции является лактоза с тем или иным размером частиц, которая служит разбавителем.

В некоторых случаях промышленное производство продуктов для ингаляции затруднено из-за определенных ограничений по составу или стабильности. В частности, некоторые лекарственные формы некоторых бронхолитиков и антихолинергических средств отсутствуют на рынке, в отличие от кортикостероидов, которые присутствуют практически во всех ингаляционных препаратах. Особенно большое значение этот факт приобретает потому, что современные методы лечения дыхательных путей в значительной мере основаны на применении комбинаций разных лекарств, и отсутствие некоторых из них позволяет задействовать лишь немногие комбинации кортикостероидов с бронхолитиками, в первую очередь именно в виде порошков для ингаляции.

Что же касается распыляемых жидких форм, то здесь пациент зачастую вынужден экспромтом комбинировать различные готовые лекарственные средства, которые могут быть вообще не совместимы друг с другом.

В результате, с терапевтической точки зрения, пациент не может принимать

одно и то же лекарство в разных условиях, т.е. дома, на работе, в дороге и в экстренных случаях. В указанных ситуациях пациенту приходится принимать разные препараты, содержащие разные действующие вещества.

Главная трудность в приготовлении ингаляционных препаратов заключается в обеспечении химической стабильности по отношению к атмосферным факторам, вызывающим быструю деградацию ингаляционного препарата и тем самым сокращающим срок хранения лекарства, содержащего этот препарат.

Стабильность ингаляционного препарата особенно важна потому, что его нужно доставить в легочную ткань, и при этом сохранить физические свойства, достаточные для проникновения частиц или капель в массовых количествах в самые глубокие участки легкого. Эта проблема усугубляется тем обстоятельством, что число наполнителей, допущенных в настоящее время к применению при ингаляции и, следовательно, приемлемых в плане токсичности для легочных тканей, очень ограничено.

В литературе можно найти примеры сухих порошков для ингаляции с хорошей способностью к рассеянию в воздухе, благодаря малой плотности. Обычно эти порошки приготавливаются с большими добавками фосфолипидов, в частности, дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ).

Такого рода порошок описан в заявке на патент США № US2005/0074498 A1. Его частицы имеют низкую плотность благодаря внутренним полостям, образующимся при распылительной сушке с применением порообразователя и поверхностно-активных веществ (ПАВ), в качестве которых в описанном случае служили фосфолипиды. Подчеркивается, что внутренняя полость возникает именно вследствие совместного действия порообразователя и поверхностно-активного фосфолипида. В документе не описываются примеры получения подобной морфологии частиц без применения фосфолипидов. Использование фосфолипидов в качестве ПАВ предопределило основные признаки полученного вещества, в первую очередь его чувствительность и стабильность по отношению к атмосферным факторам, среди которых основную роль в данном случае играет влажность. Более того, по данным патентной литературы (US 2001/0036481 A1), температуры стеклования (T_g) трех наиболее подходящих для ингаляционного введения фосфолипидов в увлажненном состоянии, составляют: 41°C для ДПФХ, 55°C для дистеароилфосфатидилхолина (ДСФХ) и 63°C для дипальмитоилфосфатидилэтаноламина (ДПФЭ).

Температура стеклования определяется как та температура, при которой липид

переходит из состояния упорядоченного геля, в котором углеводородные цепи лежат в одной плоскости и плотно упакованы, в неупорядоченную жидкокристаллическую фазу, в которой эти цепи ориентированы хаотически и сохраняют текучесть.

Указанные значения намного ниже типичных значений T_g для аморфной лактозы.

Известно, что чем ближе величина T_g к температуре среды, в которой хранится препарат, тем легче произойдет переход. Известно также, что в системе, основной наполнитель которой представляет собой неплотно упакованную жидкость, подвижность молекул компонентов очень высока, что создает предпосылки для разнообразных химических реакций и деградации действующего вещества.

Поэтому долгое хранение раствора, из которого производятся пористые частицы с фосфолипидами для ингаляционного введения, по-видимому, не имеет достаточного научного обоснования.

В вышеупомянутой заявке на патент, помимо применения в виде порошка для ингаляции, описано также применение данных частиц в ингаляционном устройстве со сжатым газом (пропеллентом). В обычных небулайзерах использовать такой порошок в виде взвеси в воде или водном растворе нельзя ввиду несовместимости вещества с водой, поскольку частицы будут либо всплывать на поверхность жидкости, либо постепенно растворяться в ней.

В цитируемых заявках на патент термины «высокая пористость» и «низкая плотность» имеют практически один и тот же смысл.

В частности, термин «плотность» не должен пониматься, как абсолютная плотность частиц, поскольку такая, измеряемая гелиевым пикнометром, плотность является характеристикой образующего порошок и его частицы твердого вещества и определяется выражением:

$$\rho = P/V \text{ (г/см}^3\text{)}.$$

Под используемым же в указанных документах термином «плотность» подразумевается кажущаяся плотность (в некоторых документах других авторов именуемая также «объемной плотностью») частиц, относящаяся к общему объему.

Учитывая технические трудности, связанные с измерением такого общего объема, приходящегося на каждую отдельную частицу, в цитируемых заявках на патент вводятся такие объемные (а значит, и плотностные) параметры порошка, как насыпная плотность и плотность после уплотнения.

Заявка на патент WO 03/0350030 A1 описывает приготовление набора для

ингаляционного введения, и в том числе приготовление твердой сухой формы, содержащей лекарственный препарат, полученный из раствора методом сушки замораживанием и сублимацией. Этот способ, дополнительно поясненный на примерах, связан с большими трудностями при реализации в промышленном масштабе, но главное, не дает никаких гарантий значительного повышения стабильности действующего вещества при долгом хранении. Действительно, после сушки замораживанием и сублимацией введенное в состав препарата лекарство диспергируется в пространственной сетке высокопористых частиц наполнителя, которую в дальнейшем ходе процесса уже невозможно модифицировать или изменить. Хотя такой препарат полезен с точки зрения быстрого растворения твердой формы, открытая пористость усиливает подверженность лекарства действию атмосферных факторов и ухудшает ее стабильность. В данном конкретном случае не приведено данных о пористости описанных в примерах продуктов, полученных методом сушки замораживанием и сублимацией, но по данным литературы, полученным косвенными методами, кажущаяся плотность таблеток (соответствующая насыпной плотности порошка), сформованных из подвергнутых сушке замораживанием и сублимацией и содержащих сахара и ПАВ порошков, составляет от 0,05 до 0,2 г/см³.

В заявке на патент CA2536319 описан лекарственный препарат, полученный распылительной сушкой, с содержанием влаги менее 1%. Согласно указанным данным, такое чрезвычайно низкое содержание влаги необходимо для обеспечения стабильности препарата, т.к. содержание воды в составе больше 1% вызывает деградацию фармакологически активных веществ, приводя к потере эффективности препарата. Для уменьшения уровня влаги в препарат было введено большое количество маннита, который, однако, существенно ухудшает физические характеристики порошка, в частности, увеличивает размер частиц и уменьшает дозу порошка, выпускаемого через мундштук используемого ингаляционного устройства.

Проблема получения порошков для ингаляции с хорошей способностью к рассеянию в воздухе была решена путем конструирования частиц с как можно более однородным распределением действующего вещества.

Вкратце, использованный прием заключался в синтезе достаточно мелких частиц наполнителя (со средним геометрическим диаметром менее 4,0 мкм), в матрице которых на молекулярном уровне распределено небольшое количество действующего вещества, что гарантирует при использовании распылительной сушки формирование из них крупных частиц малой плотности.

Такой подход к приготовлению лекарственных средств требует высокого содержания наполнителя в препарате, но позволяет распределять в нем небольшие количества действующих веществ.

По этой причине, описанный способ позволяет решить проблему аэродинамики частиц, но не решает главной проблемы – химической стабильности.

Более выгодным в плане химической стабильности следует считать другой подход – производство порошка для ингаляции с высоким содержанием действующего вещества с использованием метода распылительной сушки. Однако, содержание большинства типичных действующих веществ для лечения дыхательных путей в большинстве случаев, с учетом ограниченного количества порошка в индивидуальных дозах для ингаляции, получалось бы слишком высоким для ингаляционных порошковых лекарственных форм.

На практике порошок в таких малых количествах трудно дозировать с достаточной точностью на любом стандартном устройстве, производящем индивидуальные дозы порошков для ингаляции.

Поэтому производство порошков для ингаляции, стабильных как с химической, так и с физической точки зрения, должно быть основано на балансе между стабильностью используемых действующих веществ и аэродинамическими свойствами аэрозоля, необходимыми для доставки его в легочную ткань.

С точки зрения химической стабильности идеальным вариантом было бы производство сухих порошков с большим содержанием действующего вещества и добавками сахара для снижения подвижности молекул в частицах порошка и гидрофобного наполнителя для ограничения взаимодействия с внешней средой и поглощения влаги порошком.

С точки зрения же аэродинамических свойств тот же порошок должен иметь оптимальный диаметр частиц для ингаляционного введения и состав, способствующий разъединению частиц во время ингаляции.

В то же время, совокупность физических свойств порошка должна совмещаться с его способностью к точному дозированию либо автоматическими устройствами для выпуска индивидуальных доз, либо мультидозовыми ингаляторами, способными извлекать из встроенных в них камер достаточно большие дозы порошка для ингаляции.

Обычно, с целью гарантированной доставки порошков для ингаляции в индивидуальной дозе по назначению, действующее вещество разбавляется носителями

и инертными наполнителями для облегчения отмеривания и учета доз в ингаляторах.

В составах ингаляционных лекарственных препаратов для сухопорошковых ингаляторов (СПИ) в качестве носителя обычно используется лактоза, впервые введенная компанией Abbott в 1948 году в ингаляторах Aerohaler.

Действительно, лактоза представляет собой единственный официально разрешенный носитель для порошковых ингаляционных препаратов и используется для приготовления однородных смесей с микронизированными частицами действующих веществ, что обеспечивает точное дозирование даже в случае предельно малых доз.

Ингаляционные препараты в порошковой форме обычно выпускаются в виде смесей крупных частиц носителя с микронизированными частицами действующих веществ, имеющими аэродинамический диаметр, как правило, в пределах 1-5 мкм.

Частицы носителя обеспечивают текучесть порошкового препарата, что повышает точность дозирования и снижает разброс величины дозы, который наблюдается в препаратах, состоящих только из действующего вещества. В таком подходе к приготовлению лекарственных средств можно увеличить величину дозы порошка для приема, не увеличивая дозы действующего вещества, которая не должна превышать 1 мг, и тем самым упростить все операции обработки и дозирования порошков в процессе производства.

Благодаря использованию частиц носителя частицы лекарственного средства легче выдуваются из ингалятора (как одноразового, так и мультидозового), а значит, повышается эффективность доставки порошка.

Присутствие крупных частиц носителя типа лактозы также дает пациенту обратную связь на стадии ингаляции, т.к. они садятся в том числе и на вкусовые сосочки и дают сладковатый привкус, который дает знать пациенту, что прием дозы прошел правильно. Следовательно, лактозный носитель служит важным компонентом лекарственного средства, и любые изменения его химического и физического состояния могут сказаться на характеристиках его осаждения в легких. Таким образом, конструирование частиц носителя является важным шагом в разработке составов порошковых ингаляционных препаратов.

В процессе ингаляции частицы лекарственного средства, прилипшие к поверхности частиц носителя, отделяются силой потока вдыхаемого воздуха, которая должна преодолевать силы сцепления между лекарственным средством и носителем. Крупные частицы носителя сталкиваются со стенками и оседают в верхних дыхательных путях, в то время как мелкие частицы лекарственного средства проходят

через нижние дыхательные пути и оседают в легочную ткань.

Если частицы лекарственного средства плохо отделяются от частиц носителя ввиду слишком сильной адгезии, то лекарство проникает в легкие в недостаточных количествах, что является основной причиной низкой эффективности многих порошковых ингаляционных препаратов. Соответственно, эффективный состав ингаляционного лекарственного препарата должен предусматривать правильный баланс между адгезионными и когезионными силами межчастичного взаимодействия, который гарантировал бы, с одной стороны, сцепление между микронизированными частицами лекарственного средства и крупными частицами носителя, достаточно сильное для обеспечения стабильности состава (чтобы смесь оставалась однородной и порошок не разделялся, нарушая тем самым равномерность распределения), а с другой стороны, достаточно слабое для эффективного отделения лекарства от носителя при ингаляции.

Следовательно, эффективность порошкового препарата в значительной степени зависит от свойств носителя, и его выбор является одним из главных условий качества ингаляционного лекарственного средства. Область же материалов, которые можно использовать в качестве носителя в рецептуре ингаляционных лекарственных средств, чрезвычайно мала по токсикологическим причинам. Всесторонне исследована и широко использована на практике только лактоза и другие сахара, и поэтому дальнейшая оптимизация составов возможна только на основе определенных модификаций этих материалов.

По поводу оптимального размера частиц лактозы как носителя при ингаляции опубликовано множество различных противоречащих друг другу отчетов. В некоторых исследованиях сообщалось об улучшении доставки вдыхаемого лекарства из порошкового ингалятора при уменьшении размера частиц носителя. Предполагалось, что небольшие агрегаты определенного типа более чувствительны к турбулентным потокам во вдыхаемом воздухе и поэтому легче распадаются. Однако, при использовании слишком мелкого носителя ухудшается текучесть порошка, которая также является одной из главных причин выбора именно крупного носителя в ингаляционных составах. С другой стороны, сообщалось, что слишком крупные частицы носителя чаще обнаруживают большие поверхностные несплошности, чем мелкие кристаллики. Это обстоятельство может рассматриваться как преимущество с точки зрения защиты частиц действующего вещества от отделения на стадии смешивания. Поэтому большой размер частиц носителя не всегда является недостатком

в отношении доставки лекарства при ингаляции. Именно, препараты с крупными частицами обычно демонстрируют лучшее распределение лекарства, чем такие же препараты с более мелким носителем. Это обусловлено еще и тем фактом, что крупные частицы слабее связаны между собой.

Известно также, что силы взаимодействия между частицами лекарственного средства и носителя могут зависеть от морфологии частиц, хотя влияние формы частиц носителя на способность лекарственного средства, составляющего порошковый препарат для ингаляции, к рассеянию в воздухе исследовано недостаточно. На практике большинство распространенных порошковых составов для ингаляции имеют частицы неправильной формы.

В свете вышеприведенных соображений было бы целесообразно создать лекарственный препарат для ингаляционного применения в форме сухого порошка, который был бы стабилен и удобен для введения с помощью обычных дозаторов-распылителей порошков для ингаляции, при этом сохраняя высокую технологичность в производстве. Было бы также целесообразно создать твердый состав в форме сухого порошка, который можно было бы использовать как разбавитель порошков для ингаляции с целью обеспечения правильного смешивания порошков, содержащих разные действующие вещества, в том числе в малых количествах, и в то же время поддержания высокой стабильности состава путем предотвращения деградации действующих веществ.

Однако, проблема создания состава ингаляционного лекарственного препарата, который был бы стабилен, удобен для введения с помощью обычных дозаторов-распылителей порошков для ингаляции, и обладал высокой доставляемостью и вдыхаемостью, и который можно было бы производить с помощью конкурентоспособной технологии, остается нерешенной или решенной неудовлетворительно.

Таким образом, первый объект настоящего изобретения представляет собой лекарственный препарат для ингаляции в виде порошка, содержащий:

- a) первый порошок, содержащий по меньшей мере один порошок (a_1), содержащий действующее вещество или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 1 вес. % от массы упомянутого порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 вес. % от массы упомянутого порошка, и сахар в количестве от 20 до 90 вес. % от массы упомянутого порошка;
- b) второй порошок, содержащий смесь первого порошка лактозы с медианой

распределения частиц по размерам X50 от 35 до 75 мкм и второго порошка лактозы с медианой распределения частиц по размерам X50 от 1,5 до 10 мкм, причем содержание упомянутых первого и второго порошков лактозы в упомянутой смеси составляет соответственно от 85 до 96% и от 4 до 15%, в котором весовое соотношение входящих в лекарственный препарат первого и второго порошков составляет от 1/5 до 1/100.

Указанный лекарственный препарат имеет высокодисперсную фракцию (ВДФ) более 60% и доставленную фракцию (ДФ) более 80%.

Второй объект настоящего изобретения представляет собой набор для введения лекарственного средства в форме порошка для ингаляции, состоящий из отмеренной дозы препарата по данному изобретению и ингаляционного устройства.

В другом варианте реализации лекарственного препарата по настоящему изобретению третий порошок (a_2) содержит порошок (здесь и далее именуемый наполнителем) содержащий лейцин в количестве от 5 до 70 вес. % от массы упомянутого второго порошка, сахар в количестве от 20 до 90 вес. % от массы упомянутого второго порошка.

Лекарственный препарат, описанный в этом втором варианте реализации изобретения, позволяет создать фармакологически активный состав с действующим веществом, которое нужно дозировать в очень малых количествах, поддерживая при этом постоянное соотношение между первым и вторым порошками состава и гарантируя высокую вдыхаемость.

В еще одном варианте реализации лекарственного препарата по настоящему изобретению первый порошок содержит четвертый порошок (a_3), содержащий действующее вещество в количестве более 1 вес. % от массы упомянутого третьего порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 вес. % от массы упомянутого третьего порошка, сахар в количестве от 20 до 90 вес. % от массы упомянутого третьего порошка.

Лекарственный препарат, описанный в этом третьем варианте реализации изобретения, позволяет создать фармакологически активный состав с комбинацией из двух и более разных действующих веществ, которые могут действовать синергически или просто одновременно в данном месте применения с целью уменьшения числа приемов.

В рамках настоящего изобретения под термином «действующее вещество» понимается любое вещество с желаемым биологическим терапевтическим действием.

В число примеров действующих веществ, которые можно вводить ингаляцией, входят: β 2-агонисты; стероиды типа глюкокортикостероидов или кортикостероидов (предпочтительно противовоспалительные средства); антихолинергические средства; антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ингибиторы синтеза лейкотриенов; муколитики; антибиотики и болеутоляющие средства в целом типа анальгетиков и противовоспалительных средств (включая как стероидные, так и нестероидные противовоспалительные средства); сердечно-сосудистые средства типа глюкозидов; средства лечения респираторных заболеваний; противоастматические препараты; бронхолитики быстрого и пролонгированного действия; противораковые средства; алкалоиды (например, алкалоиды ржаной спорыньи) или триптаны, которые можно использовать для лечения мигрени, например, суматриптан или ризотриптан; лекарства для лечения диабета и связанных с ним расстройств (на основе сульфонилмочевины); успокоительные и снотворные средства; антидепрессанты; подавители аппетита; противоартритные препараты; противомаларийные средства; противоэпилептические средства; антикоагулянты; антигипертензивные средства; антиаритмические препараты; антиоксиданты; нейролептики; седативные препараты; спазмолитики; противорвотные средства; дезинфицирующие средства; антигистамины; противогрибковые и противовирусные средства; препараты для лечения неврологических расстройств типа болезни Паркинсона (антагонисты дофаминовых рецепторов); препараты для лечения алкоголизма и других форм зависимости; лекарства сосудорасширяющего действия для лечения эректильной дисфункции; миорелаксанты; мышечные контракторы; опиоиды; стимуляторы; транквилизаторы; антибиотики типа макролидов, аминогликозидов; фторхинолонов и β -лактамов; вакцины; цитокины; факторы роста; гормоны, включая противозачаточные препараты; симпатомиметические средства; мочегонные средства; регуляторы липидного обмена; антиандрогены; противопаразитарные средства; антикоагулянты; неопластические препараты; противоопухолевые средства; гипогликемические средства; питательные вещества и добавки; добавки роста; противоэнтеритные средства, вакцины, антитела; диагностические и повышающие контраст препараты, или смеси вышеуказанных препаратов (например, комбинации для лечения астмы, содержащие стероиды и β -агонисты); гепарин и его производные, такие как гепарины с молекулярной массой от 15 до 30 килодальтонов (кДа) и полусинтетические производные гепарина; вещества с антиоксидантным действием, такие как N-ацетилцистеин, карнозин, мелатонин, ресвератрол, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, фолиевая кислота, транс-

кофейная кислота, гесперидин, галлат эпигаллокатехина, дельфинидин, розмариновая кислота, мирицетин, 5-метилтетрагидрофолиевая кислота, 5-формилтетрагидрофолат, 5-формилтетрагидрофолиевая кислота, астаксантин, ликопин, куркумин, пиностильбен, птеростильбен и изорапантигенин.

Указанные выше действующие вещества могут принадлежать к одному или нескольким структурным классам, в число которых входят, помимо прочего, низкомолекулярные соединения (преимущественно нерастворимые низкомолекулярные соединения), пептиды, полипептиды, белки, полисахариды, стероиды, нуклеотиды, олигонуклеотиды, полинуклеотиды, жиры, электролиты и другие.

В число специальных примеров входят: β 2-агонисты сальбутамол, салметерол (в виде салметерола ксинафоата), формотерол и формотерола fumarat, фенотерол, индакатерол, олодатерол, вилантерол, левалбутерол и кармотерол; стероиды, такие как беклометазона дипропионат, будесонид и флутиказон (например, в виде флутиказона проприоната или флутиказона фууроата), циклесонид, мометазона фуурат, а также антихолинергетики, такие как гликопиррония бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид, ипратропия бромид, окситропия бромид и тиотропия бромид.

Что касается пептидов и белков, то настоящее изобретение также включает синтетические, рекомбинантные, нативные, гликозилированные и негликозилированные пептиды и белки, а также их биологически активные фрагменты и аналоги.

В число действующих веществ, для которых особенно предпочтительно немедленное высвобождение в кровоток для достижения быстрого фармакологического эффекта, входят средства для лечения мигрени, тошноты, бессонницы, аллергических реакций (в том числе анафилактических), неврологических и психиатрических расстройств (в частности, панических атак и других психозов или неврозов, а также болезни Паркинсона), в числе таких действующих веществ: леводопа и ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), включая сафинамид; средства для лечения эректильной дисфункции, диабета и родственных заболеваний, сердечных заболеваний; противосудорожные препараты, бронхолитики, болеутоляющие и противовоспалительные средства. В соответствии с настоящим изобретением можно также вводить вакцины, содержащие антитела, клетки, частицы и фрагменты клеток.

Другими примерами действующих веществ могут служить также: стероиды и их соли, такие как будесонид, тестостерон, прогестерон, флунисолид, триамцинолон,

беклометазон, бетаметазон, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон и т.п.; пептиды типа циклоспорина и другие водонерастворимые пептиды; ретиноиды типа цис-ретиноевой кислоты, 13-транс-ретиноевой кислоты и другие производные витамина А и бета-каротина; витамины D, E и K, их прекурсоры и водонерастворимые производные; простагландины, лейкотриены, их активаторы и ингибиторы, включая простаглицлин, простагландины E1 и E2, тетрагидроканнабинол и легочные поверхностно-активные липиды; липидорастворимые антиоксиданты; гидрофобные антибиотики и химиотерапевтические препараты, такие как амфотерицин В, адриамицин и т.п.

Еще одним примером действующего вещества является пирфенидон, применяемый при лечении идиопатического легочного фиброза.

В частности, согласно настоящему изобретению, действующим веществом является гидролизуемое действующее вещество, т.е. вещество, которое может деградировать под действием попадающей в состав воды.

Термин «сахар» в рамках настоящего изобретения распространяется на моносахариды с 5 и более атомами углерода, дисахариды, олигосахариды и полисахариды, а также полиолы с 5 и более атомами углерода (называемые также сахароспиртами).

В число примеров сахаров, которые можно принимать посредством ингаляции, входят: лактоза, трегалоза, сахароза, мальтоза, мелибиоза, целлобиоза, маннит, декстрины, мальтодекстрины, сорбит, галактитол, идитол, волемитол, фуцит, инозит, мальтитол, лактитол, изомальт, мальтотриоза, мальтотетраоза, полиглицитол.

Количество сахара, присутствующего в порошках (a_1 , a_2 , a_3), содержащихся в первом порошке заявляемого лекарственного препарата, составляет от 20 до 90 вес. % от массы каждого порошка, предпочтительно от 20 до 80 вес. % от массы каждого порошка, еще более предпочтительно от 40 до 80 вес. % от массы каждого порошка.

Согласно настоящему изобретению, порошки (a_1 , a_2 , a_3), содержащиеся в первом порошке заявляемого лекарственного препарата, включают гидрофобное вещество для уменьшения чувствительности к атмосферной влаге. Таким гидрофобным веществом является лейцин, который также облегчает разделение частиц. Лейцин присутствует в количестве от 5 до 70 вес. % от массы каждого порошка, предпочтительно в количестве от 15 до 70 вес. % от массы каждого порошка, еще более предпочтительно в количестве от 18 до 55 вес. % от массы каждого порошка.

Согласно настоящему изобретению, порошки (a_1 , a_2 , a_3), содержащиеся в первом

порошке заявляемого лекарственного препарата, содержат поверхностно-активное вещество в количестве от 0,2 до 2,0 вес. % от массы каждого порошка, предпочтительно в количестве от 0,4 до 0,8 вес. % от массы каждого порошка.

Поверхностно-активное вещество лекарственного препарата по данному изобретению может быть выбрано из различных классов ПАВ фармацевтического назначения.

Пригодными для использования по данному изобретению являются поверхностно-активные вещества, обладающие средним или низким молекулярным весом и содержащие гидрофобную часть, обычно легко растворимую в органическом растворителе, но плохо растворимую или нерастворимую в воде, и гидрофильную (или полярную) часть, плохо растворимую или нерастворимую в органическом растворителе, но легко растворимую в воде. Поверхностно-активные вещества классифицируются по их полярной части. Соответственно, поверхностно-активные вещества с отрицательно заряженной полярной частью называются анионными ПАВ, а положительной заряженной полярной частью – катионными ПАВ. Незаряженные ПАВ принято называть неионными, а ПАВ, несущие и положительный, и отрицательный заряды – цвиттерионными. Примерами анионных ПАВ могут служить соли жирных кислот (широко известные как мыла), а также органические сульфаты, эфиры серной кислоты и сложные эфиры фосфорных кислот. Полярные части катионных ПАВ чаще всего содержат аминогруппы. Полярные части наиболее распространенных неионных ПАВ основаны на олигоэтиленоксидных группах. Цвиттерионные ПАВ, как правило, характеризуются полярной частью, образованной четвертичным амином и сульфогруппой или карбоксигруппой.

Некоторые специальные примеры ПАВ, пригодных для целей настоящего изобретения, включают: бензалкония хлорид, цетримид, докузат натрия, глицерил моноолеат, сложные эфиры сорбитана, лаурилсульфат натрия, полисорбаты, фосфолипиды, соли желчных кислот.

Предпочтительными являются неионные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты и блочные сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, известные как «полоксамеры». Полисорбаты описаны в Международном словаре косметических ингредиентов Ассоциации производителей косметических, парфюмерных и туалетных изделий (CTFA) как смеси сорбита и сложных эфиров жирных кислот с ангидридом сорбита, конденсированных с этиленоксидом. Особенно предпочтительны неионные ПАВ серии, известной как «Твин», в частности,

поверхностно-активное вещество, известное как Твин-80 – моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, доступный в коммерческой продаже.

Присутствие поверхностно-активного вещества, предпочтительно Твин-80, необходимо для удаления электростатических зарядов, которые обнаруживаются в препаратах без ПАВ, обеспечения текучести порошка и сохранения его в однородном твердом состоянии без предварительной кристаллизации.

В рамках настоящего изобретения термин «ингалируемый» относится к порошку, пригодному для приема через легкие. Ингалируемый порошок можно распылить в воздухе и вдохнуть при помощи соответствующего ингалятора таким образом, чтобы частицы порошка могли войти в легкие и альвеолы и произвести там то фармакологическое действие, на которое рассчитано образующее частицы действующее вещество. Обычно ингалируемыми считаются порошки, аэродинамический диаметр частиц которых не превышает 5,0 мкм.

Термин «аморфный» в применении к настоящему изобретению означает порошок, который содержит менее 70% кристаллической фазы, предпочтительно менее 55%. Представленный в настоящем изобретении лекарственный препарат должен иметь весовое соотношение между порошком в аморфной фазе, входящим в препарат, и присутствующим в препарате сахаром от 0,8 до 2,0. Это соотношение отражает тот факт, что сахар присутствует в порошке главным образом в аморфной фазе и, следовательно, имеет долю кристаллической фазы менее 50%. Такой сахар может связывать присутствующую в препарате воду, предотвращая тем самым гидролиз действующего вещества, который делает это вещество неэффективным.

Термин «высокодисперсная фракция (ВДФ)» относится к той доле порошка от общего его количества, выдаваемого ингалятором, которая имеет аэродинамический диаметр (АД) менее 5,0 мкм. Термин «доставленная фракция (ДФ)» относится к доле доставленного действующего вещества от общего его количества, загруженного в ингалятор. Для оценки этих свойств порошков использовали ступенчатый жидкостной импиджер, как описано в «Европейской фармакопее» последнего издания. Условия испытаний выбирали такими, чтобы они соответствовали поведению порошка во время вдыхания из ингалятора, для чего скорость потока задавали равной 60 ± 2 л/мин. Именно такой поток генерируется в ингаляторе типа RS01 (производства компании Plastiare, г. Ознаго, Италия) при избыточном давлении в системе 2 кПа.

Предпочтительным способом получения порошка или порошков, входящих в состав упомянутого первого порошка по настоящему изобретению, является

распылительная сушка, исходным материалом для которой служит раствор лейцина, сахара и поверхностно-активного вещества, в котором, если нужно, растворено или диспергировано в виде суспензии или эмульсии желаемое лекарственное средство.

Предпочтительный размер частиц получаемого порошка должен быть таким, чтобы по меньшей мере 50% площади под кривой, описывающей распределение частиц по размерам (т.е. медиана распределения X_{50}) находилось ниже 5 мкм, предпочтительно ниже 3 мкм, еще более предпочтительно ниже 2,0 мкм, что важно для увеличения площади поверхности и, следовательно, оптимального осаждения в легочную ткань.

Согласно настоящему изобретению, порошок или порошки, входящие в состав первого порошка заявляемого лекарственного препарата, представляют собой практически сухие порошки, т.е. порошки с содержанием влаги менее 10%, предпочтительно менее 5%, еще более предпочтительно менее 3%. Такой сухой порошок предпочтительно не содержит воды, которая способна гидролизовать действующее вещество до полного исчезновения работоспособности. Количество присутствующей в препарате влаги контролируется имеющимся лейцином, который ограничивает ее содержание благодаря своей гидрофобности как на стадии образования порошка, так и на последующих стадиях, и сахаром, который связывает воду в своей структуре, становящейся со временем все более жесткой, и тем самым не дает ей гидролизовать действующее вещество.

Согласно настоящему изобретению, второй порошок, входящий в состав заявляемого лекарственного препарата для ингаляции, содержит смесь двух порошков лактозы с разным размером частиц. Такая смесь позволяет получить препарат, который легко делится на дозы для приема, например, загружается в капсулы для ингаляционных систем, и в то же время обладает высокой вдыхаемостью, что позволяет действующему веществу или веществам осесть в легочную ткань и выполнить свое фармакологическое предназначение.

В соответствии с тем, что говорилось выше, лекарственное средство, содержащее слишком мелкий или слишком крупный второй порошок лактозы, не дает идеального решения проблемы достижения желаемой вдыхаемости. Поэтому была исследована возможность добавления некоторого количества мелкого порошка лактозы к ингаляционным составам, уже содержащим крупные порошки той же лактозы с целью улучшения эффективности ингаляции.

Выполненные исследования подтвердили, что присутствие мелких частиц

лактозы, достаточно прочно связанных с крупными частицами, действительно может сыграть ключевую роль в оптимизации процесса распыления лекарства. В предпочтительном варианте реализации изобретения к крупной лактозе примешивается приблизительно 10% мелкой лактозы, что обеспечивает легкое отделение мелкой фракции, несущей действующее вещество, от крупных частиц. Было также подчеркнуто, что концентрацию добавленной мелкой лактозы необходимо тщательно контролировать, чтобы можно было достичь желаемой способности к рассеянию лекарства в воздухе без ущерба для текучести порошка. Избыток мелкой лактозы напротив ухудшает текучесть порошка, поскольку маленькие частицы входят в промежутки между крупными и способствуют уплотнению и последующему слеживанию порошка. Обнаружилось также, что избыток мелкой лактозы приводит к уменьшению вдыхаемой части ингалируемого порошка.

Настоящим изобретением предусматривается, что смесь должна содержать лактозу крупной фракции, медиана распределения X50 которой (по меньшей мере 50% частиц) должна составлять от 35 до 75 мкм, и в меньших количествах лактозу мелкой фракции с медианой распределения X50 от 1,5 до 10 мкм. При этом лактоза с большим размером частиц должна присутствовать в смеси в количестве от 85 до 96 вес. % от массы смеси, а лактоза с меньшим размером частиц – в количестве от 4 до 15 вес. % от массы смеси. Предпочтительно, лактоза с большим размером частиц должна присутствовать в смеси в количестве от 91 до 95 вес. % от массы смеси, а лактоза с меньшим размером частиц – в количестве от 5 до 9 вес. % от массы смеси.

Чтобы полученный препарат имел свойство высокой вдыхаемости, доля частиц первого порошка, входящего в состав лекарственного препарата, должна быть такой, чтобы обеспечить их легкое отделение от частиц лактозы, которая образует второй порошок. По этой причине соотношение первого и второго порошков лактозы, входящих в смесь, должно лежать в пределах от 1/100 до 1/5. Именно такое соотношение обеспечивает высокую вдыхаемость и хорошую фармакологическую эффективность действующего вещества.

Существуют, однако, такие действующие вещества, которые по своему фармакологическому действию подлежат приему в очень малых дозах и не позволяют выдержать оптимальное соотношение между первым и вторым порошками. В таких случаях в первый порошок вводится инертный с точки зрения фармакологии наполнитель, которым разбавляют указанный первый порошок до оптимального соотношения со вторым порошком. Частицы наполнителя должны при этом иметь

такие аэродинамические характеристики, чтобы не мешать действующему веществу достичь места назначения.

Способ приготовления лекарственного препарата по данному изобретению включает следующие основные стадии:

- a) приготовления первого порошка, содержащего по меньшей мере один порошок, полученный распылительной сушкой и содержащий действующее вещество в количестве более 1 вес. % от массы упомянутого порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 вес. % от массы упомянутого порошка, и полученный распылительной сушкой преимущественно аморфный сахар в количестве от 20 до 90 вес. % от массы упомянутого порошка;
- b) приготовления второго порошка путем смешивания первого порошка лактозы с медианой распределения частиц по размерам X50 от 35 до 75 мкм со вторым порошком лактозы с медианой распределения частиц по размерам X50 от 1,5 до 10 мкм, причем содержание упомянутых первого и второго порошков лактозы в упомянутой смеси должно составлять от 85 до 96% и от 4 до 15%, соответственно;
- c) смешивания первого и второго порошков.

В частности, процесс производства продукта стадии (a) с помощью распылительной сушки представляет собой последовательность следующих операций:

На стадии (a):

- готовят первую фазу (A), которая содержит действующее вещество в подходящей жидкой среде;
- готовят вторую фазу (B), которая представляет собой водный раствор или суспензию лейцина, сахара и поверхностно-активных веществ;
- смешивают упомянутые фазы (A) и (B) с получением третьей фазы (C) в виде однородной жидкой среды;
- сушат упомянутую фазу (C) в контролируемых условиях до получения сухого порошка, распределение по размерам частиц которого характеризуется медианным диаметром менее 10,0 мкм;
- собирают упомянутый сухой порошок.

Фаза (A) может представлять собой или суспензию действующего вещества в водной или неводной среде, или раствор действующего вещества в подходящем растворителе.

Приготовление раствора в этом плане предпочтительнее, но органический

растворитель нужно выбирать только водорастворимый. В этом случае фаза (С) будет представлять собой просто раствор всех компонентов желаемой композиции.

Если же фаза (А) представляет собой суспензию гидрофобного действующего вещества в водной среде, то фаза (С) тоже будет суспензией в водной среде, которая растворит все растворимые компоненты, в частности, наполнители и поверхностно-активные вещества.

Операция сушки заключается в удалении жидкой среды (растворителя или диспергирующей среды) из фазы (С) для получения сухого порошка с желаемыми размерными свойствами. Сушат порошок предпочтительно методом распылительной сушки. При этом характеристики сопла и параметры сушки выбирают таким образом, чтобы жидкость была полностью удалена из раствора или суспензии (С), а образующийся порошок имел нужные размеры частиц.

На стадии (b) два сухих порошка лактозы с разными размерами частиц, полученных стандартными способами, просто физически смешиваются с помощью обычных методов смешивания. В предпочтительном варианте реализации изобретения использовались коммерческие порошки лактозы Respitose[®] SV003 (производства компании DFE Pharma, г. Гох, Германия) и Lacto-Sphere[®] MM3 (производства компании Microsphere SA, Ponte Cremenaga, г. Лугано, Швейцария).

Стадия (c) способа приготовления лекарственного препарата также заключается в простом физическом смешивании порошков, полученных распылительной сушкой, и смеси порошков лактозы стандартными способами на самых обычном оборудовании, например, роторных миксерах типа «Турбула», V-образных смесителях, мешалках с цилиндрическим, двухконусным или кубическим барабаном, стационарных смесителях, предназначенных только для смешивания порошков, включая планетарные мешалки, конусные смесители (nauta), смесители с Z-образными лопастями (sigma), ленточные смесители, а также грануляторах-смесителях типа Diosna. Помимо оборудования, рассчитанного только на порошки, смешивание можно производить также на аппаратах для смешивания жидкостей типа диспергаторов Ultra Turrax или гомогенизаторов Silverson, в крайнем случае на грануляторах с псевдооживленным слоем.

Как упоминалось выше, первый порошок, входящий в состав лекарственного препарата по настоящему изобретению, может содержать порошковый материал, именуемый наполнителем, содержащий лейцин в количестве от 5 до 70 вес. % от массы упомянутого порошка, сахар в количестве от 20 до 90 вес. % от массы упомянутого

порошка и имеющий высокодисперсную фракцию (ВДФ) более 60% и доставленную фракцию (ДФ) более 80%.

Этот состав можно использовать для разбавления первого порошка, если его не хватает для составления правильной пропорции со вторым порошком, которая обеспечивает высокую вдыхаемость состава по данному изобретению.

Процесс производства наполнителя практически не отличается от процесса производства порошка с действующим веществом на стадии (а). Именно, он состоит из следующих операций:

- готовят первую фазу (А), которая представляет собой водный раствор или суспензию лейцина, сахара и поверхностно-активных веществ;
- сушат упомянутую фазу (А) в контролируемых условиях до получения сухого порошка, распределение по размерам частиц которого характеризуется медианным диаметром менее 10,0 мкм;
- собирают упомянутый сухой порошок.

ПРИМЕРЫ

Ниже будут описаны способы приготовления порошков, составляющих лекарственный препарат, и приготовления твердой композиции, используемой для разбавления (именуемой наполнителем) по настоящему изобретению.

Приготовление индивидуальных порошков

Порошки, содержащие действующие вещества и наполнителя были получены распылительной сушкой – методом, который позволяет получать порошки с однородными аморфными частицами из растворов действующих веществ и наполнителей в подходящих растворителях или их смесях.

Растворителем для описанных составов служила смесь воды и этилового спирта в фиксированном соотношении 70:30. Концентрация растворенных твердых веществ составляла 1% (вес/объем) для составов с действующим веществом и 2% (вес/объем) в случае наполнителя.

Когда в состав порошка входил в качестве действующего вещества фумарат формотерола, бромид тиотропия и наполнитель, все компоненты порошка сначала растворялись в воде, и полученный раствор медленно добавлялся к отмеренному объему этилового спирта при 25°C так, чтобы избежать выпадения из раствора каких-либо компонентов.

Напротив, когда в состав порошка в качестве действующего вещества входил будесонид, он отдельно растворялся в отмеренном объеме этилового спирта, а потом в

него вливался водный раствор наполнителя с образованием в конечном итоге однородного водно-спиртового раствора.

Полученный водно-спиртовой раствор обрабатывался в распылительной сушилке компании Buchi, модель B290 по незамкнутому режиму со следующими параметрами:

- диаметр сопла 0,7 мм
- распыляющий газ – азот
- давление распыления 4 бар
- осушающий газ – воздух
- откачка 100% (35 м³/час)
- температура на входе 170°C
- скорость подачи 8% (2,4 мл/мин)
- система сбора порошка: циклонный сепаратор со стеклянным сборником
- выходной фильтр: рукав из полиэстера

Стадия сбора порошка завершает процесс сушки и проводится при контролируемой температуре <25°C и относительной влажности <35%.

Готовые порошки сразу после получения упаковывали в пузырьки из боросиликатного стекла и помещали в пакеты из двойной алюминиевой фольги для термоизоляции под частичным вакуумом (30%).

Условия хранения при ускоренных испытаниях на стабильность

Для ускоренных испытаний на стабильность порошки сразу после распылительной сушки делили на порции, упаковывали в пузырьки из боросиликатного стекла, помещали в пакеты из двойной алюминиевой фольги для термоизоляции под частичным вакуумом (30%) и загружали в термощкаф, где выдерживали при температуре 40°C и относительной влажности 13%.

Через установленные интервалы времени пробы, соответствующие данной точке по стабильности, извлекали из термощкафа, охлаждали до комнатной температуры, вскрывали в герметичной камере с перчатками, где поддерживались контролируемые условия (температура <20°C, относительная влажность <35%) и анализировали согласно протоколу.

Анализ порошка: гранулометрия

Размер сухих частиц полученных распылительной сушкой порошков определяли методом дифракции света в соответствии с теорией Фраунгофера на лазерном анализаторе Helos производства компании Sympatec, оснащенном модулем сухого

диспергирования RODOS.

Прибор был должным образом откалиброван на эталоне и подготовлен к работе согласно инструкции по эксплуатации.

Анализ каждой следующей партии порошка производился после соответствующей очистки прибора без какой-либо подготовки пробы.

Диспергирование пробы производилось сжатым воздухом, очищенным от частиц согласно инструкции.

Таким образом, использованная методика измерений отвечала следующим требованиям к пробе, диспергатору частиц и лазерному анализатору:

Проба:

- объем: около 100 мг
- способ загрузки: шпатель
- предварительная обработка пробы: нет

Модуль сухого диспергирования RODOS

- Модель: M, идент. № 230 В/Гц 24 Вт
- Давление диспергирования: 3 бар

Лазерный анализатор

- Модель: Helos
- Метод измерения: Фраунгофер
- Версия ПО: Windox 4.0
- Выбранная линза: R1 (0,1-35 мкм)
- Минимальная оптическая концентрация: 1%
- Порог срабатывания: минимальная оптическая концентрация 1%, фиксируемая в течение по меньшей мере 100 мсек на интервале времени не более 30 секунд

Все измерения проводились при контролируемой температуре $<25^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $<50\%$.

Анализатор выдает объемный медианный диаметр (ОМД) по совокупности частиц в порошковой пробе.

Анализ порошка: остаточное содержание влаги

Для определения остаточного содержания влаги в порошке, полученном распылительной сушкой, использовался кулонометрический метод Карла Фишера.

Измерения выполнялись на автоматическом кулонометрическом титраторе по методу Карла Фишера производства компании Mettler Toledo, модель C20. В качестве реагента использовался реактив HYDRANAL®-Coulomat AG.

Пробы порошков весом 15-20 мг отвечивали с высокой точностью, и полученные значения записывались в параметры пробы на приборе. Титрование начиналось сразу же после введения навески в ванну с реактивом.

По завершении измерения прибор автоматически выдает процент воды в пробе.

Анализ порошка: определение титров действующих веществ и родственных соединений

Для определения содержания действующих веществ и родственных соединений в пробах ступенчатого жидкостного импинджера и в самих препаратах использовались три разных методики жидкостной хроматографии высокого разрешения (ЖХВР), а именно:

Методика 1: Определение формотерола и будесонида в пробах импинджера

Определение титров формотерола и будесонида

Определение продуктов деградации формотерола и будесонида

Методика 2: Определение тиотропия в пробах импинджера (в т.ч. в присутствии формотерола и/или будесонида)

Методика 3: Определение титра тиотропия (в т.ч. в присутствии формотерола и/или будесонида)

Определение продуктов деградации тиотропия (в т.ч. в присутствии формотерола и/или будесонида)

Методика 1

Эта методика использовалась для определения содержания, титра и продуктов деградации для составов, содержащих формотерол и будесонид, в пробах импинджера при следующих параметрах:

- Растворитель: 50/50 метанол / фосфатный буфер 25 мМ с рН 2,7
- Подвижная фаза: ацетонитрил / фосфатный буфер 2,82 мМ с рН 2,9

градиентное элюирование

Время (мин)	% ацетонитрила	% буфера рН 2,9	Скорость течения (мл/мин)
0	22	78	0,5
2,5	22	78	0,5
3,0	41	59	0,7
8,0	41	59	0,7
10,0	70	30	0,7
12,0	22	78	0,6
15,0	22	78	0,6

- Объем вводимой пробы: 20 мкл
- Аналитическая колонка: Agilent Poroshell 120 EC-C18, 100 x 3,0 мм, 2,7 мкм
- Температура колонки: 30°C
- Длина волны: 220 нм (фумарат формотерола) и 240 нм (будесонид)
- Время удержания: 2,4 минуты (фумарат формотерола) и 8,0 минут (будесонид)

Для измерений использовался жидкостной хроматограф высокого разрешения Agilent 1200 с диодно-матричным детектором G1315C.

Пробы для анализа приготавливали путем растворения порошка в растворителе в таких количествах, чтобы получить концентрацию 160 мг/мл в случае будесонида и 4,5 мг/мл в случае фумарата формотерола, как в эталонном растворе.

Перед началом работы с пробой в прибор три раза последовательно вводили эталонный раствор для определения погрешности системы, выраженной в виде относительного стандартного отклонения (СО), которая не должна была превышать 2%.

Содержание действующего вещества определяли как отношение площадей для пробы и для эталонного раствора известной концентрации. Деграцию продукта вычисляли как отношение суммы площадей всех полученных при измерении пиков, соответствующих продуктам деградации, к сумме площадей пиков действующего вещества, служившего в данном случае эталоном. В сумме площадей пиков продуктов деградации учитывали все полученные при измерении пики, площади под которыми были больше 0,1% площади всех пиков действующего вещества.

Методика 2

Эту методику использовали для определения содержания тиотропия в пробах импинджера, как в чистом виде, так и в присутствии формотерола и/или будесонида, при следующих параметрах:

- Растворитель: 40/60 метанол / фосфатный буфер 25 мМ с рН 2,7
- Подвижная фаза: ацетонитрил / фосфатный буфер 2,82 мМ с рН 2,9

градиентное элюирование

Время (мин)	% ацетонитрила	% буфера рН 2,9	Скорость течения (мл/мин)
0	22	78	0,5
2,9	22	78	0,5
3,3	22	78	1,0
4,0	22	78	1,0
4,1	41	59	0,7

9,0	41	59	0,7
11,0	80	20	0,6
13,0	22	78	0,6
16,0	22	78	0,6

Объем вводимой пробы: 20 мкл

- Аналитическая колонка: Agilent Poroshell 120 EC-C18, 100 x 3,0 мм, 2,7 мкм
- Температура колонки: 30°C
- Длина волны: 220 нм (фумарат формотерола) и 240 нм (тиотропий-будесонид)
- Время удержания: 2,3 минуты (фумарат формотерола); 3,5 минуты (тиотропий) и 9,0 минут (будесонид).

Для измерений использовался жидкостной хроматограф высокого разрешения Agilent 1200 с диодно-матричным детектором G1315C.

Перед началом работы с пробой в прибор три раза последовательно вводили эталонный раствор для определения погрешности системы, выраженной в виде относительного стандартного отклонения (ОСО), которая не должна была превышать 2%.

Содержание действующего вещества определяли как отношение площадей для пробы и для эталонного раствора известной концентрации.

Методика 3

Эта методика использовалась для определения титра и продуктов деградации составов, содержащих тиотропий, при следующих параметрах:

- Растворитель: 40/60 метанол / фосфатный буфер 25 мМ с рН 2,7
- Подвижная фаза: ацетонитрил / фосфатный буфер 2,82 мМ с рН 2,9

градиентное элюирование

Время (мин)	% ацетонитрила	% буфера рН 2,9	Скорость течения (мл/мин)
0	20	80	0,7
6	20	80	1,0
15	25,6	74,4	1,0
15,5	25,6	74,4	1,2
18	32	68	1,2
25	40	60	1,2
28	60	40	1,2
29	60	40	1,4
33	70	30	1,4
35	70	30	0,7
40	20	80	0,7
60	20	80	0,7

- Объем вводимой пробы: 20 мкл
- Аналитическая колонка: Agilent Poroshell 120 EC-C18, 150 x 4,6 мм, 2,7 мкм
- Температура колонки: 30°C
- Длина волны: 240 нм (тиотропий) и 315 нм (тиотропий без примесей)
- Время удержания: 9,0 минут (тиотропий)

Для измерений использовался жидкостной хроматограф высокого разрешения Agilent 1200 с диодно-матричным детектором G1315C.

Пробы для анализа приготавливали путем растворения порошка в растворителе в таких количествах, чтобы получить концентрацию бромида тиотропия 6 мг/мл, как в эталонном растворе.

Перед началом работы с пробой в прибор три раза последовательно вводили эталонный раствор для определения погрешности системы, выраженной в виде относительного стандартного отклонения (ОСО), которая не должна была превышать 2%.

Содержание действующих веществ определяли как отношение площадей для пробы и для эталонного раствора известной концентрации. Деградацию продукта вычисляли как отношение суммы площадей всех полученных при измерении пиков, соответствующих продуктам деградации, к сумме площадей пиков действующего вещества, служившего в данном случае эталоном. В сумме площадей пиков продуктов деградации учитывали все полученные при измерении пики, площади под которыми были больше 0,1% площади всех пиков действующего вещества.

Анализ порошка: дифференциальная сканирующая калориметрия

Дифференциальная сканирующая калориметрия или ДСК представляет собой термоаналитический метод выявления происходящих в пробе химических и физических явлений с эндотермическим или экзотермическим эффектом, в частности, фазовых превращений, потери воды и химических реакций.

При ДСК проба нагревается с постоянной скоростью, и регистрируется количество тепла, требуемое для повышения температуры на каждом участке, которое является функцией теплоемкости пробы. Каждое эндотермическое или экзотермическое явление вызывает обратимое или необратимое изменение теплоемкости материала и может быть выявлено по смещению базовой линии термограммы.

Составы, содержащие аморфную лактозу, при нагреве обнаруживают типичное уменьшение теплоемкости, соответствующее стеклованию лактозы, т.е. ее переходу из

аморфного твердого состояния в метастабильное, которое быстро сменяется кристаллизацией, о чем свидетельствует экзотермический пик.

Соответствующая этому явлению температура является функцией состава пробы и окружающих условий, в которых эта проба была приготовлена и хранилась.

Пробы приготавливали в контролируемых условиях (температура $<20^{\circ}\text{C}$, относительная влажность 35-30%). Для этого стандартные алюминиевые стаканчики для ДСК емкостью 40 мкл наполняли заранее взвешенным количеством порошка от 1 до 3 мг и закрывали специальными крышками.

Калориметрию подготовленной пробы осуществляли при нагреве от 20 до 200°C с постоянной скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

Результатом измерения была термограмма, на которой были видны все сопровождающие постоянный нагрев пробы тепловые явления.

Точку стеклования (T_g) определяли по ступеньке на кривой, за которой иногда следовало поднятие базовой линии, обусловленное энтальпией релаксации. При анализе термограмм всегда находили температуру начала стеклования (T_g начала) вне зависимости от размера пробы. Температура стеклования служит показателем стабильности порошка, поскольку служит предвестником кристаллизации, которая имеет место при температурах выше 100°C . Экзотермический пик кристаллизации можно проинтегрировать, и тогда оставшаяся площадь под кривой будет показателем доли аморфной фракции в пробе.

Приготовление смесей

Для испытания аэрозолей на ступенчатом жидкостном импинджере составы готовили путем смешивания порошков, содержащих действующие вещества и наполнитель, со смесью порошков лактозы. Партии порошков весом по 3,5 г смешивали на диспергаторе Ultra Turrax T10 в течение 5 минут, чего для таких объемов считается вполне достаточно. Однородность смешивания контролировали путем титрования 10 проб, взятых из разных точек партии.

Порошки делили на порции, упаковывали в пузырьки из боросиликатного стекла и помещали в пакеты из двойной алюминиевой фольги для термоизоляции под частичным вакуумом (30%).

Все операции смешивания и деления между пузырьками проводили в герметичной камере с перчатками, где поддерживались контролируемые условия (температура не более 20°C , относительная влажность $<35\%$).

Анализ порошка: испытания на пригодность для вдыхания на ступенчатом жидкостном импинджере

Ступенчатый жидкостной импинджер – это прибор, имитирующий в искусственных условиях осаждение ингаляционного состава в легких. Ингаляционный состав распыляется соответствующим ингалятором и всасывается импинджером, где он осаждается на разных последовательно соединенных ступенях импактора в зависимости от таких аэродинамических характеристик, как размер частиц, их плотность, форма и т.д. Каждая ступень жидкостного импинджера соответствует определенному диапазону аэродинамических размеров осевших в ней частиц порошка, а значит, измерив с помощью ЖХВР количество действующего вещества на каждой ступени, можно получить распределение частиц по аэродинамическим размерам. Это дает возможность вычислить медианный аэродинамический диаметр и найти вдыхаемую фракцию, которая, как указано в «Европейской фармакопее», лежит ниже аэродинамического диаметра 5,0 мкм.

Для испытаний на пригодность для вдыхания пробы порошковых составов были загружены в капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) стандартного размера № 3 и распылены из одноразового порошкового ингалятора RS01 модели 7 (производства компании Plastiare), код 239700001AB.

Ингалятор был собран согласно инструкции по эксплуатации и указаниям в «Европейской фармакопее».

Для получения надежного результата в каждом испытании на пригодность для вдыхания требовалось распылить 10 капсул порошка. Испытания были выполнены при разных дифференциальных давлениях. В случае ингалятора RS01 перепад давления в 2 кПа соответствует расходу 60 ± 2 л/мин в течение 4 секунд, а перепад давления в 4 кПа соответствует расходу 96 ± 2 л/мин в течение 2,4 секунды, как следует из данных для перепада давления в 2 кПа в системе.

Этому значению расхода соответствуют следующие предельные значения аэродинамического диаметра для каждой ступени.

Ступень	Аэродинамический диаметр 2 кПа (60 ± 2 л/мин)	Аэродинамический диаметр 4 кПа (96 ± 2 л/мин)
1	> 13 мкм	> 10,3 мкм
2	13,0 - 6,8 мкм	10,3 - 5,4 мкм
3	6,8 - 3,1 мкм	5,4 - 2,5 мкм

4	3,1 - 1,7 мкм	2,5 - 1,3 мкм
5 (фильтр):	< 1,7 мкм	< 1,3 мкм

Вдыхаемую фракцию (высокодисперсную), которая содержит частицы с медианным аэродинамическим диаметром менее 5 мкм, вычисляли с помощью специального программного обеспечения (CITDAS Copley).

Аэродинамические свойства ингаляционного состава, подвергнутого анализу на ступенчатом жидкостном импиджере выражали следующими двумя параметрами:

- Доставленная фракция (ДФ): доля дозы действующего вещества, выпущенная из мундштука ингалятора
- Высокодисперсная фракция (ВДФ): вдыхаемая доля действующего вещества (с аэродинамическим диаметром <5,0 мкм), выраженная в процентах от общей распыленной дозы.

Количественное определение действующего вещества на каждой ступени выполняли с помощью методики ЖХВР для титра и родственных соединений.

ПРИМЕР 1

Пример 1 иллюстрирует получение составов, содержащих fumarate formoterol или bromide tiotropium – двух действующих веществ, чувствительных к присутствию в порошке несвязанной воды.

В случае formoterol синтезировали составы, содержащие разные количества лейцина и лактозы или маннита.

Пример демонстрирует защитный эффект лактозы для formoterol, объясняемый тем, что лактоза выполняет роль поглотителя несвязанной воды, которая может присутствовать в составе.

Для демонстрации этого эффекта приготовили составы трех типов:

- Один порошок, содержащий только formoterol и лейцин
- Два порошка с разными добавками лактозы к formoterolu и лейцину
- Два порошка на основе formoterol и лейцина, в которых лактоза была заменена другим сахаром – маннитом.

Составы с лактозой со временем набирали влагу из воздуха с результирующим снижением T_g , но зато практически не деградировали в процессе хранения. Деградация была, по всей видимости, подавлена эффектом поглощения воды лактозой и связывания ее в жесткой структуре, тем самым предотвращающим взаимодействие воды с другими компонентами. Напротив, состав без лактозы, который уже был

кристаллическим, подвергся полной химической деградации.

Из двух составов с лактозой один оказался на 50% лучше другого, что проявлялось в большей стабильности во времени.

Были также синтезированы составы, содержавшие тиотропий, лейцин и лактозу с разными концентрациями тиотропия, с целью оценки минимальной концентрации действующего вещества в составе, достаточной для получения стабильного порошка.

Таблица 1А

Пример	Формотерол (%)	Тиотропий (%)	Лейцин (%)	Лактоза (%)	Маннит (%)	Твин-80 (%)	Содержание влаги (%)	
							T0	T28 суток
1	5,00		95,00				0,9	0,9
2	5,00		70,00	25,00			1,4	1,8
3	5,00		45,00	50,00			2,1	2,7
4	5,00		70,00		25,00		0,9	0,9
5	5,00		45,00		50,00		1,0	0,9
6		0,06	50,00	49,44		0,50	1,2	2,0
7		3,00	50,00	46,50		0,50	3,0	2,5
8		6,00	50,00	43,50		0,50	2,4	1,3

Таблица 1В

Пример	Tg (°C)		Размер частиц (ОМД)		Продукты деградации (%)	
	T0	T28 суток	T0	T28 суток	T0	T28 суток
1	Не обнаружено	Не обнаружено	2,6	2,7	0,6	0,9
2	62,7	56,9	2,0	1,9	0,4	0,4
3	66,3	57,5	1,6	1,6	0,3	0,3
4	Не обнаружено	Не обнаружено	2,3	2,2	0,2	1,6
5	Не обнаружено	Не обнаружено	1,6	1,6	0,1	1,4
6	72,7	62,2	2,7	2,8	0,7	1,5
7	58,5	60,5	1,7	1,7	0,1	0,5
8	Не обнаружено	Не обнаружено	1,7	1,7	0,3	0,5

ПРИМЕР 2

Этот пример иллюстрирует получение составов, содержащих в качестве действующего вещества будесонид, обозначенный как ПВЛД-Буд (противовоспалительный препарат сильного локального, но слабого системного действия), смешанный с лактозой и лейцином (Табл. 3) или составов, содержащих в качестве действующего вещества фумарат формотерола, обозначенный как ПВЛД-ФФ, смешанный с лактозой и лейцином (Табл. 2).

Использовали коммерческие порошки лактозы Respitose® SV003 (производства

компании DFE Pharma, г. Гох, Германия) и Lacto-Sphere[®] MM3 (производства компании Microsphere SA, Ponte Cremenaga, г. Лугано, Швейцария).

Оптимальную пропорцию порошков крупной и мелкой лактозы находили по аэродинамическим свойствам составов, содержащих ПВЛД-ФФ, ПВЛД-Буд, Respitose[®] SV003 и увеличивающуюся долю LactoSphere MM3. Аэродинамические свойства оценивали экспериментально на ступенчатом жидкостном импинджере с ингалятором RS01 (производства компании Plastiare, г. Ознаго, Лекко, Италия) при избыточном давлении в системе 4 кПа по долям высокодисперсной фракции (ВДФ%) и доставленной фракции (ДФ%).

Полученные результаты показывают, что высокие величины доставленной дозы (в %) и пригодной для вдыхания высокодисперсной фракции (в %) при сохранении однородности смеси во времени достигаются при соотношении крупной лактозы Respitose SV003 и мелкой лактозы MM3, равном 91:9.

Таблица 2

Порошок, содержащий фумарат формотерола (ПВЛД-ФФ 2,25%)	
Фумарат формотерола	2,25 %
Лейцин	20,0%
Лактоза	77,25%
Твин-80	0,5%

Таблица 3

Порошок, содержащий будесонид (ПВЛД-Буд 8%)	
Будесонид	8,0%
Лейцин	50,0%
Лактоза	41,5%
Твин-80	0,5%

Таблица 4

Порошок, содержащий лактозу		
Пример	Respitose SV003	Lactosphere MM3
9	100,0%	0,0%
10	98,0%	2,0%
11	94,0%	6,0%
12	91,0%	9,0%
13	90,0%	10,0%
14	85,0%	15,0%
15	80,0%	20,0%
16	70,0%	30,0%

Таблица 5

Пример	ПВЛД-ФФ	ПВЛД-Буд	Смесь лактозы из Табл. 4
17	0,5%	2,5%	Из примера 9 97%
18	0,5%	2,5%	Из примера 10 97%
19	0,5%	2,5%	Из примера 11 97%
20	0,5%	2,5%	Из примера 12 97%
21	0,5%	2,5%	Из примера 13 97%
22	0,5%	2,5%	Из примера 14 97%
23	0,5%	2,5%	Из примера 15 97%
24	0,5%	2,5%	Из примера 16 97%

Таблица 6

Пример	ДФ% Формотерол	ДФ% Будесонид	ВДФ% Формотерол	ВДФ% Будесонид
17	81,4%	85,3%	59,8%	51,5%
18	81,3%	87,0%	59,7%	49,1%
19	86,3%	91,3%	69,2%	68,7%
20	88,3%	90,6%	67,6%	69,6%
21	89,2%	92,8%	65,6%	63,8%
22	95,5%	97,4%	63,0%	66,5%
23	80,8%	79,6%	53,9%	66,8%
24	80,6%	80,5%	48,2%	63,1%

ПРИМЕР 3

Пример 3 иллюстрирует получение составов, содержащих в качестве действующего вещества будесонид (обозначенный в таблице как ПВЛД-Буд), смешанный с лактозой и лейцином, составов, содержащих в качестве действующего вещества фумарат формотерола (обозначенный в таблице как ПВЛД-ФФ), смешанный с лактозой и лейцином, и составов, содержащих в качестве действующего вещества тиотропий (обозначенный в таблице как ПВЛД-Тио), смешанный с лактозой и лейцином. Все эти составы смешивали с порошком лактозы, содержащим смесь крупной фракции Repitose SV003 и мелкой фракции LactoSphere MM3.

Некоторые составы, содержащие формотерол и тиотропий, при малом

содержании действующего вещества дополнительно смешивались либо с порошком, содержащим лактозу и лейцин, где лактоза служила в качестве наполнителя, а сам этот порошок также выступал в роли наполнителя для действующего вещества, указанного в таблицах ниже, либо с порошком того же состава, но без действующего вещества.

В лекарственных препаратах по настоящему изобретению содержались следующие порошки:

Таблица 7

Порошок, содержащий фумарат формотерола (ПВЛД-ФФ 2,25%)	
Фумарат формотерола	2,25 %
Лейцин	20,0%
Лактоза	77,25%
Твин-80	0,5%

Таблица 8

Порошок, содержащий фумарат формотерола (ПВЛД-ФФ 4,5%)	
Фумарат формотерола	4,5%
Лейцин	20,0%
Лактоза	75,0%
Твин-80	0,5%

Таблица 9

Порошок, содержащий будесонид (ПВЛД-Буд 8%)	
Будесонид	8,0%
Лейцин	50,0%
Лактоза	41,5%
Твин-80	0,5%

Таблица 10

Порошок, содержащий тиотропий (ПВЛД-Тио 1,5%)	
Тиотропий	1,5%
Лейцин	50,0%
Лактоза	48,0%
Твин-80	0,5%

Таблица 11

Порошок, содержащий тиотропий (ПВЛД-Тио 3%)	
Тиотропий	3,0%
Лейцин	50,0%
Лактоза	46,5%
Твин-80	0,5%

Таблица 12

Порошок, содержащий тиотропий (ПВЛД-Тио 6%)	
Тиотропий	6,0%
Лейцин	50,0%
Лактоза	43,5%
Твин-80	0,5%

Таблица 13

Смесь порошков лактозы	
Respitose® SV003	91%
LactoSphere® MM3	9%

Таблица 14

Наполнитель	
Лейцин	50%
Лактоза	49,5%
Твин-80	0,5%

Для приготовления лекарственных препаратов на основе будесонида и формотерола, тиотропия, и их смесей в дозах по 15 мг порошки смешивались по описанным выше методикам.

Высокодисперсную фракцию (ВДФ%) и доставленную фракцию (ДФ%) оценивали экспериментально на ступенчатом жидкостном импинджере с ингалятором RS01 (производства компании Plastiare, г. Ознаго, Лекко, Италия) при избыточном давлении в системе 2 кПа.

Таблица 15

При- мер	ПВЛД- ФФ 2,25 %	ПВЛД- ФФ 4,5%	ПВЛД- Тио 1,5%	ПВЛД- Тио 3%	ПВЛД- Тио 6%	ПВЛД- Буд 8%	Напол- нитель	Смесь порошков лактозы	ДФ %	ВДФ %
17	0,80%	-	-	-	-	-	-	99,20%	87,1%	40,8%
18	0,80%	-	-	-	-	-	10,00%	89,20%	93,3%	60,4%
19	0,80%	-	-	-	-	8,00%	-	91,20%	88,4% Формотерол	70,8% Формотерол
									89,9% Будесонид	73,1% Будесонид
20	-	0,40%	-	-	-	-	-	99,60%	86,4%	50,5%
21	-	0,40%	-	-	-	-	10,00%	89,60%	85,0%	82,5%
22	-	-	-	-	-	8,00%	-	92,00%	89,0%	74,4%
23	-	-	2,67%	-	-	-	-	97,33%	88,3%	77,2%
24	-	-	-	1,33%	-	-	-	98,67%	85,6%	70,7%
25	-	-	-	1,33%	-	-	10,00%	88,67%	93,9%	79,6%
26	-	-	-	1,33%	-	8,00%	-	90,67%	89,2% Тиотропий	73,3% Тиотропий
									93,0% Будесонид	74,0% Будесонид
27	-	-	-	-	0,67%	-	-	99,33%	82,4%	48,2%
28	-	-	-	-	0,67%	-	10,00%	89,33%	92,8%	69,4%

29	-	-	-	-	0,67%	8,00%	-	91,33%	89,2% Тиотропий	73,3% Тиотропий
									93,0% Будесонид	74,0% Будесонид
30	0,80%	-	-	1,33%	-	8,00%	-	89,87%	89,9% Тиотропий	76,2% Тиотропий
									95,0% Будесонид	76,3% Будесонид
									89,8% Формотерол	74,0% Формотерол

ПРИМЕР 4

Этот пример приводится для сравнительной оценки некоторых существующих в продаже продуктов на основе формотерола, будесонида, тиотропия или их комбинаций (Табл. 16). В пример включены также кристаллические смеси будесонида и формотерола (т.е. не приготовленные распылительной сушкой по настоящему изобретению) со смесями порошков лактозы с разными размерами частиц, соответствующие настоящему изобретению (Табл. 17А и 17В).

Для сравнения взяты следующие доступные в продаже коммерческие продукты:

- Symbicort[®] - препарат производства компании Astrazeneca, содержит будесонид и фумарат формотерола в соотношении 160/4,5 в мг.
- Miflonide[®] - препарат производства компании Novartis Farma S.p.A. (г. Ориджо, Варесе, Италия), содержит 400 мкг будесонида.
- Foradil[®] - препарат производства компании Novartis Farma S.p.A. (г. Ориджо, Варесе, Италия), содержит 12 мкг фумарата формотерола.
- Spiriva[®] - бромид тиотропия 18 мкг производства компании Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. (Милан, Италия)

Аэродинамические свойства коммерческих продуктов оценивались на ступенчатом жидкостном импинджере при перепаде давления 4 кПа.

Целью данного примера является оценка составов по данному изобретению в плане аэродинамических свойств с особым вниманием к эффективности распыления предлагаемого состава (именно, описанного в примере 3) через мундштук и доле мелких частиц, способных достичь места назначения и выполнить требуемое фармакологическое действие.

В случае препаратов, содержащих кристаллические действующие вещества, аэродинамические свойства определялись на дозах по 15 мг с помощью ступенчатого

жидкостного импинджера при перепаде давления 2 кПа и скорости потока 60 л/мин.

Таблица 16

	ВДФ% Формотерол	ВДФ% Будесонид	ВДФ% Тиотропий
Symbicort® 160 / 4,5	35,6 %	38,4 %	-
Foradil®	33,8 %	-	-
Miflonide®	-	26,1 %	-
Spiriva®	-	-	54,8 %

Таблица 17А

Порошки с кристаллическим будесонидом, формотеролом и тиотропием				
	C1	C2	C3	C4
Будесонид микронизированный, стандарт «Европейской фармакопеи», производства компании Industriale Chimica S.r.l. (г. Саронно, Варесе, Италия)	0,64 %	0,64 %	-	-
Формотерола фумарат дигидрат, стандарт «Европейской фармакопеи» 7-го изд., производства компании Lusochimica S.p.A. (г. Ломанья, Лекко, Италия)	0,018 %	-	0,018 %	-
Тиотропия бромид, производства компании Euroasian Chemicals Private Ltd (г. Мумбаи, 400001, Индия)	-	-	-	0,04 %
Смесь порошков лактозы (согл. Табл. XX)	99,342 %	99,36 %	99,982 %	99,94 %

Таблица 17В

	ВДФ% Формотерол	ВДФ% Будесонид	ВДФ% Тиотропий
C1	2,1 %	42,8 %	-
C2	-	45,8 %	-
C3	3,7 %	-	-
C4	-	-	1,7 %

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат в порошковой форме для ингаляционного применения, отличающийся тем, что он содержит:
 - a) первый порошок, содержащий по меньшей мере один порошок (a_1), содержащий действующее вещество или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 1 вес. % от массы упомянутого порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 вес. % от массы упомянутого порошка, сахар в количестве от 20 до 90 вес. % от массы упомянутого порошка;
 - b) второй порошок, содержащий смесь первого порошка лактозы с медианой распределения частиц по размерам X_{50} от 35 до 75 мкм и второго порошка лактозы с медианой распределения частиц по размерам X_{50} от 1,5 до 10 мкм, причем содержание упомянутых первого и второго порошков в упомянутой смеси составляет соответственно от 85 до 96% и от 4 до 15%,
в котором весовое соотношение упомянутых первого и второго порошков составляет от 1/5 до 1/100, и в котором упомянутый препарат имеет высокодисперсную фракцию (ВДФ) более 60% и доставленную фракцию (ДФ) более 80%.
2. Лекарственный препарат по п.1, отличающийся тем, что упомянутый первый порошок содержит третий порошок (a_2), содержащий лейцин в количестве от 5 до 70 вес. % от массы упомянутого третьего порошка и лактозу в количестве от 20 до 90 вес. % от массы упомянутого третьего порошка.
3. Лекарственный препарат по п.1 или п.2, отличающийся тем, что упомянутый первый порошок содержит четвертый порошок (a_3), содержащий действующее вещество или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 1 вес. % от массы упомянутого четвертого порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 вес. % от массы упомянутого четвертого порошка, и сахар в количестве от 20 до 90 вес. % от массы упомянутого четвертого порошка.
4. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутое действующее вещество является гидролизуемым действующим веществом.
5. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутое действующее вещество выбирается из группы, содержащей:

- бронхолитики быстрого и пролонгированного действия, кортикостероиды, антихолинергетики, антибиотики, муколитики, гепарин и его производные и вещества с антиоксидантным действием.
6. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутый сахар выбирается из группы, содержащей: лактозу, трегалозу, сахарозу и мальтодекстрин.
 7. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутый лейцин присутствует в количестве от 18 до 55 вес. %.
 8. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутый сахар присутствует в количестве от 40 до 80 вес. %.
 9. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутые порошки, содержащие лейцин, содержит поверхностно-активное вещество в количестве от 0,2 до 2 вес. % от массы порошка.
 10. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество выбирается из группы, содержащей: бензалкония хлорид, цетримид, докузат натрия, глицерил моноолеат, сложные эфиры сорбитана, лаурилсульфат натрия, полисорбаты, фосфолипиды, соли желчных кислот и блочные сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена.
 11. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутое поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,4 до 0,8 вес. %.
 12. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутый первый порошок имеет медиану распределения по размерам частиц X50 меньше 5 мкм, предпочтительно меньше 3 мкм.
 13. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что содержание упомянутых первого и второго порошков лактозы в упомянутой смеси составляет соответственно от 91 до 95 % и от 5 до 9%.
 14. Набор для введения лекарственного средства в форме порошка для ингаляции, состоящий из отмеренной дозы препарата по любому из предыдущих пунктов и устройства для ингаляции.