

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035755**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.05
- (21) Номер заявки
201700183
- (22) Дата подачи заявки
2015.10.07
- (51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ БУДЕСОНИД И ФОРМОТЕРОЛ

- (31) **MI2014A001762**
- (32) **2014.10.08**
- (33) **IT**
- (43) **2017.10.31**
- (86) **PCT/EP2015/073190**
- (87) **WO 2016/055546 2016.04.14**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗАМБОН С.П.А. (IT)
- (72) Изобретатель:
**Магги Лоретта, Сапонетти
Джиованни, Сардина Марко,
Кастеджини Франко (IT)**
- (74) Представитель:
Зуйков С.А. (RU)
- (56) **WO-A1-2013109220
WO-A1-2011093817
EP-A2-2682098
WO-A2-2007045689
EP-A2-1086697
WO-A2-0033789
WO-A2-03024396
WO-A1-2014167028**

- (57) Изобретение относится к составам ингаляционных лекарственных препаратов, выпускаемых в форме сухого порошка для ингаляционного введения и показанных для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). В частности, изобретение относится к лекарственному препарату для ингаляции в виде порошка, который содержит а) первый порошок, полученный распылительной сушкой, содержащий будесонид или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 5 вес.% от массы упомянутого первого порошка, лейцин в количестве от 18 до 55 вес.% от массы упомянутого первого порошка, лактозу в количестве от 40 до 80 вес.% от массы упомянутого первого порошка; б) второй порошок, полученный распылительной сушкой, содержащий формотерол или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 1 вес.% от массы упомянутого второго порошка, лейцин в количестве от 18 до 55 вес.% от массы упомянутого второго порошка, лактозу в количестве от 40 до 80 вес.% от массы упомянутого второго порошка; с) третий 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%, в котором весовое соотношение суммы упомянутых первого и второго порошков и смеси первого и второго порошков лактозы составляет от 1/5 до 1/100, а упомянутый лекарственный препарат имеет высокодисперсную фракцию (ВДФ) более 60% и доставленную фракцию (ДФ) более 80%.

035755
B1

035755
B1

Настоящее изобретение относится к составам ингаляционных лекарственных препаратов, выпускаемых в форме сухого порошка для ингаляционного введения и показанных для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). В частности, такие составы при лечении астмы показаны как при поддерживающей терапии, так и по мере необходимости.

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 распыленному жидкому препарату, состоящему из мелких частиц 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, низкий комплаенс, 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 в некоторых случаях и для определенных типов пациентов 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 и подростков удобнее использовать лекарственные средства, доставляемые через порошковые 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 лекарства, приготовленного в виде порошка для ингаляции.

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.

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 лекарства или составы, 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, поскольку он должен распределиться по всей поверхности легких, включая поверхность альвеол (легочную ткань) без потери своих физических свойств. Эта проблема усугубляется тем обстоятельством, что число наполнителей, допущенных в настоящее время к применению при ингаляции и, следовательно, нетоксичных 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 № US 2005/0074498 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 (Tg) трех наиболее подходящих для ингаляционного введе-

ния фосфолипидов в увлажненном состоянии составляют 41°C для ДПФХ, 55°C для дистеароилфосфатидилхолина (ДСФХ) и 63°C для дипальмитоилфосфатидилэтаноламина (ДПФЭ).

Температура стеклования (T_g) 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 действующих веществ.

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, которые, однако, дают лишь приближенное представление о плотности частиц, составляющих порошок.

В заявке на патент СА 2536319 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 (т.е. вдыхаемую дозу).

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 гарантировать следующее:

стабильность используемых действующих веществ;

удовлетворительные аэродинамические свойства аэрозоля или удовлетворительное осаждение дей-

ствующего вещества в легких.

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 порошки не разделялись, 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 была 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 агломераты 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.

Применение ингаляционных препаратов для лечения многих заболеваний дыхательного тракта широко освещено в литературе. Например, прием лекарств через ингалятор показан как предпочтительный способ лечения астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Астма - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Основным симптом астмы - периодическая обструкция дыхательных путей с результирующим затруднением выдоха. Иногда такое воспаление дыхательных путей может приводить к структурным изменениям.

Астма - очень распространенное заболевание, и со временем оно получает все большее распространение. По оценкам в разных странах мира астмой болеет от 1 до 18% населения, а общее число больных достигает 300 миллионов человек. Каждый год в мире от астмы умирает примерно 250000 человек, причем смертность, по-видимому, не является пропорциональной распространенности. Поэтому, даже если с точки зрения пациента и общества стоимость контроля астмы кажется высокой, пренебрежение лечением обходится еще дороже. Цель лечения заключается в том, чтобы держать астму под контролем, т.е. обеспечить наилучшее возможное функционирование легких и свести к минимуму все симптомы, обострения и потребность в неотложной медицинской помощи и госпитализации. Известно, что когда симптомы астмы контролируются, рецидивы симптомов и серьезные обострения наблюдаются только в редких случаях.

Напротив, симптомами хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) являются постоянный хронический недостаток воздуха и разнообразные патологические изменения в легких, а также некоторые значительные внелегочные эффекты, которые могут увеличивать тяжесть заболевания у отдельных пациентов. Недостаток воздуха при ХОЗЛ полностью не устраним и обусловлен аномальной воспалительной реакцией легких на вдыхаемые загрязняющие вещества типа токсичных газов или пыли. Как правило, ХОЗЛ - прогрессирующее заболевание, особенно если пациент подвергается воздействию токсичных веществ в течение долгого времени.

ХОЗЛ является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире и создает значительные и постоянно растущие экономические и социальные проблемы.

Распространенность ХОЗЛ значительно выше у курильщиков и бывших курильщиков, чем у некурящих, у лиц старше 40 лет, чем у лиц моложе 40 лет и у мужчин, чем у женщин.

В США от ХОЗЛ страдает, по некоторым оценкам, до 15 миллионов человек в возрасте старше 40 лет.

В Западной Европе оцениваемая распространенность ХОЗЛ колеблется от 1,5 миллиона человек в Испании до 3 миллионов в Великобритании с промежуточными значениями 2,7 миллиона в Германии, 2,6 миллиона в Италии и 2,6 миллиона во Франции.

Если в 1990 году ХОЗЛ занимала лишь шестое место среди болезней, которые являются причиной смерти, то к 2020 году по прогнозам она может выйти на третье место. Прогнозируемое увеличение смертности связано с подобным эпидемии распространением курения, загрязнением окружающей среды и демографическими изменениями в сторону увеличения продолжительности жизни в большинстве стран.

Основной фармакологический подход при лечении астмы и ХОЗЛ основан на применении ингаляционных (ИКС) или системных кортикостероидов (КС) в монотерапии или в сочетании с бронхолитиками (β -агонисты длительного действия, БАДД), антагонистами мускарина длительного действия (АМДД), ксантином и другими лекарствами.

Однако монотерапия астмы с использованием только БАДД обнаруживает высокую вероятность сопутствующих побочных эффектов, включая смертельно опасные, и поэтому их использование в монотерапии не рекомендуется. Вероятность побочных эффектов снижается при сочетании ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и БАДД. Поэтому использование ИКС в сочетании с БАДД по-прежнему оста-

ется самым распространенным способом лечения заболеваний дыхательных путей.

Клинические преимущества, достигаемые при комбинированной терапии, могут быть основаны на молекулярных взаимодействиях между глюкокортикоидами и β 2-адренорецепторами. Глюкокортикоиды могут увеличивать количество β 2-адренорецепторов, в то время как β 2-агонисты могут вызывать транслокацию ядер глюкокортикоидных рецепторов (ГР) и их активацию.

В случае персистирующей астмы международные рекомендации заключаются в приеме ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в минимальной дозировке, достаточной для контроля симптомов, необязательно в сочетании с β 2-агонистом длительного действия, когда симптомы астмы не контролируются только ИКС. Добавление БАДД-терапии к ИКС повышает эффективность комплексных эффектов при астме с умеренным и тяжелым течением заболевания.

Согласно имеющейся сводной информации добавление БАДД к монотерапии как малыми, так и большими дозами ИКС у взрослых пациентов с выраженной симптоматикой снижает частоту обострений, требующих введения оральных стероидов, улучшает симптомы и функцию легких. Кроме того, БАДД также снижает необходимость в применении β 2-агонистов короткого действия в качестве неотложной терапии.

Международные рекомендации последних изданий в случае ХОЗЛ признают, что ни один существующий препарат не способен повлиять на долговременное снижение функции легких, что является отличительной чертой этого заболевания. Поэтому фармакологическая терапия ХОЗЛ используется только для подавления симптомов или осложнений.

Для контроля симптомов ХОЗЛ основным средством служат бронхолитики, которые принимаются либо по мере необходимости, либо регулярно с целью предотвращения или ослабления симптомов и обострений.

Добавление регулярного приема ИКС к бронхолитикам прописывается пациентам с симптоматикой ХОЗЛ, если прогнозируется объем форсированного выдоха за первую секунду FEV1 <50% (стадии III и IV тяжелого и очень тяжелого течения ХОЗЛ) и повторные обострения.

В клинической практике широко распространено применение комбинированных препаратов ИКС/БАДД в сухопорошковых ингаляторах (СПИ) или дозирующих ингаляторах под давлением (ДИД), при котором побочные эффекты ИКС проявляются реже и слабее, чем побочные эффекты оральных стероидов. Тем не менее, некоторые соображения по их безопасности все же стоило бы высказать, прежде всего ввиду дальнейших исследований в этой области, которые должны попытаться решить хотя бы часть этих проблем.

Ниже рассмотрены основные проблемы безопасности, связанные с использованием ингаляционных кортикостероидов.

Общий терапевтический эффект ИКС зависит от осаждения кортикостероидов в дыхательных путях. Но в зависимости от используемого ингалятора и способа ингаляции значительная часть доставляемой дозы может оседать в верхних дыхательных путях (рот, гортань и глотка) и уходить в желудочно-кишечный тракт.

Оба этих пути абсорбции (желудочно-кишечный и легочный) вносят свои вклады в системную биодоступность и тем самым ответственны за возможные системные побочные эффекты. При этом часть дозы, осевшая в нижних дыхательных путях, поступает прямо в системное кровообращение, а часть, попавшая в желудочно-кишечный тракт, еще и подвергается первичному печеночному метаболизму.

Эффекты в ротоглотке и пищеводе.

Значительная часть доставленной дозы (до 90%) может осесть во рту и в глотке. Это может привести к таким локальным побочным эффектам, как орофарингеальный кандидоз, дисфония и кашель. Для уменьшения локальных побочных эффектов ИКС было бы целесообразно свести к минимуму осаждение ИКС в ротоглотке.

Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси.

Длительное системное воздействие экзогенных глюкокортикоидов подавляет производство эндогенных глюкокортикоидов, и в результате внезапное прекращение приема экзогенного препарата может привести к острой надпочечниковой усталости и недостаточности функции коры надпочечников.

Воздействие на кожу и кровоизлияния (экхимозы).

Прием ИКС приводит к уменьшению производства коллагена кожи. При высоких дозах ИКС наблюдается уменьшение толщины кожного покрова и появление внутренних кровоизлияний, а также замедление заживания порезов и язв.

Влияние на рост костей и минеральную плотность костной ткани.

Хотя вопрос о влиянии ИКС остается спорным, можно считать установленным, что кортикостероиды влияют на минеральную плотность костной ткани, в особенности ткани позвоночника.

Другая важная проблема, связанная с использованием ИКС, заключается в возможных фармакологических взаимодействиях ИКС с другими действующими веществами.

В печени все известные на сегодня ИКС подвергаются значительной метаболической конверсии, в основном ферментами семейства CYP3A4. В клинической практике поэтому рекомендуется принимать

ИКС в уменьшенных дозах и обязательно совместно с ингибиторами СYP3A4.

Влияние ИКС на катаракты и глаукому, а также их возможное влияние на резистентность к инсулину до сих пор не установлены, а имеющиеся данные противоречивы.

Более того, даже если побочные эффекты ИКС проявляются реже и слабее, чем побочные эффекты оральных стероидов, остаются еще вопросы, связанные с их общей безопасностью.

Например, около 5-10% всех пациентов с астмой не реагируют адекватно даже на оральные стероиды.

Что касается ХОЗЛ, то лечение с помощью ИКС увеличивает вероятность пневмонии и не снижает общую смертность. Зависимость доза-реакция и долгосрочная безопасность ИКС при ХОЗЛ до сих пор неизвестны. В долгосрочных клинических исследованиях до сих пор применялись только умеренные или высокие дозы.

Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило рекомендации по ограничению применения БАДД для лечения астмы.

По указанным причинам представляется целесообразным и необходимым для удовлетворения существующих терапевтических потребностей разработать новый лекарственный препарат, который снизил бы необходимость в систематическом приеме как ИКС, так и БАДД.

Как указано выше, в настоящее время основной фармакологический подход к лечению астмы и ХОЗЛ основан на использовании ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в сочетании с бронхолитиками на основе бета-агонистов длительного действия (БАДД). В частности, фармакологическим стандартом сегодняшнего рынка является комбинация будесонид-фумарат формотерола в трех разных дозах.

Будесонид - это противовоспалительный кортикостероид, который проявляет сильную глюкокортикоидную и слабую минералокортикоидную активность. Его поглощение в тканях дыхательных путей, по-видимому, не зависит от функции легких, поскольку его концентрация в плазме после ингаляции здоровым людям и астматикам сопоставимы. После абсорбции на внутриклеточном уровне будесонид обратимо связывается с внутриклеточными жирными кислотами, благодаря чему он дольше сохраняется и действует в дыхательных путях. Фумарат же формотерола является селективным агонистом бета-2-адренергического рецептора длительного действия (БАДД) с быстрым началом действия. Его растворимость в воде и умеренная липофилия гарантируют быструю диффузию к β_2 -адренорецепторам на клетках гладких мышц дыхательных путей с быстрым бронходилатирующим эффектом. Твердый препарат для ингаляции на основе будесонида и формотерола описан в патенте EP 0613371. Препарат получают путем измельчения действующих веществ, которые затем диспергируют или растворяют в подходящем жидком пропелленте. Однако это решение имеет некоторые технологические ограничения, обусловленные как природой действующих веществ в форме мелкого твердого порошка, так и способом приема с помощью ингаляторов под давлением. Действительно, когда действующие вещества измельчаются и диспергируются в пропелленте в твердом состоянии, они не могут достичь самых глубоких частей легких. Дело в том, что при хранении продукта они, как правило, уплотняются и агломерируются, образуя гранулы с размерами, непригодными для введения в легкие. По этой причине в упомянутом типе препаратов два действующих вещества обычно содержатся в большом количестве, чтобы компенсировать недостаток лекарственного средства, достигшего места назначения (обусловленный агломерацией частиц в больших гранулах). Но тем самым увеличивается и количество действующих веществ, осевших вне легких, следствием чего является возможное усиление побочных эффектов, характерных для кортикостероидов и β_2 -агонистов. Кроме того, такие препараты отличаются плохой воспроизводимостью доставки доз порошка и действующих веществ ингалятором, поскольку образующиеся при ингаляции гранулы препятствуют доставке порошка.

В свете вышеприведенных соображений было бы целесообразно создать лекарственный препарат для ингаляции для лечения астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в форме сухого порошка, который был бы стабилен и удобен для введения с помощью обычных порошковых ингаляторов, при этом сохраняя высокую технологичность в производстве.

На сегодняшний момент проблема создания ингаляционного состава, содержащего лекарства для лечения астмы и ХОЗЛ, который позволил бы достичь удовлетворительной фармакологической реакции при существенно более низких дозах ИКС и БАДД, содержащихся в составе, остается нерешенной или решенной лишь частично. Такой состав позволил бы решить указанные выше проблемы.

Кроме того, было бы полезно иметь ингаляционный порошок для лечения астмы и ХОЗЛ, который позволял бы получать воспроизводимые дозы как ИКС, так и БАДД при приеме через обычные порошковые ингаляторы,

был бы пригоден для вдыхания любыми пациентами, в том числе теми, кому трудно вдыхать из-за слабости дыхательных мышц. В действительности, такие пациенты практически не могут пользоваться порошковыми ингаляторами с высоким аэродинамическим сопротивлением, и поэтому эффективность приема лекарств для них снижается.

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

а) первый порошок, полученный распылительной сушкой, содержащий будесонид или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 5 вес.% от массы упомянутого первого порошка, лейцин в количестве от 18 до 55 вес.% от массы упомянутого первого порошка, лактозу в количестве от 40 до 80 вес.% от массы упомянутого первого порошка;

б) второй порошок, полученный распылительной сушкой, содержащий формотерол или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 1 вес.% от массы упомянутого второго порошка, лейцин в количестве от 18 до 55 вес.% от массы упомянутого второго порошка, лактозу в количестве от 40 до 80 вес.% от массы упомянутого второго порошка;

с) третий 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 суммы упомянутых первого и второго порошков и смеси первого и второго порошков лактозы составляет от 1/5 до 1/100, а упомянутый лекарственный препарат имеет высокодисперсную фракцию (ВДФ) более 60% и доставленную фракцию (ДФ) более 80%.

В одном из вариантов осуществления изобретения упомянутые первый и второй порошки дополнительно содержат поверхностно-активное вещество в количестве от 0,2 до 2 вес.% от массы каждого порошка.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанное поверхностно-активное вещество выбрано 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.

В одном из вариантов осуществления изобретения упомянутое поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,4 до 0,8 вес.%.

В одном из вариантов осуществления изобретения упомянутые первый и второй порошки имеют медиану распределения по размерам частиц X_{50} менее 5 мкм, предпочтительно менее 3 мкм.

В одном из вариантов осуществления изобретения в единичной ингаляционной дозе присутствует будесонид в количестве от 30 до 200 мкг и формотерол в количестве от 1,5 до 6 мкг.

Кроме того, еще один объект данного изобретения представляет собой набор для введения лекарственного средства в форме порошка для ингаляции, состоящий из отмеренной дозы препарата по настоящему изобретению и устройства для ингаляции.

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

Пригодными для использования по настоящему 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 (СТФА) 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.

Согласно настоящему изобретению третий 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 мелкую или слишком крупную смесь порошков лактозы, не дает идеального решения проблемы достижения желаемой вдыхаемости. Поэтому была исследована возможность добавления некоторого количества мелкого порошка лактозы к составам порошков для ингаляции, уже содержащим крупные порошки той же лактозы, с целью улучшения эффективности ингаляции лекарства.

Выполненные исследования подтвердили, что присутствие мелких частиц лактозы, достаточно прочно связанных с крупными частицами, действительно может сыграть ключевую роль в оптимизации процесса распыления лекарства. Добавление приблизительно 10% мелкой лактозы к смесям крупной лактозы с действующим веществом обеспечивает легкое отделение мелкой фракции, несущей действующее вещество, от крупных частиц. Было также подчеркнuto, что концентрацию добавленной мелкой лактозы необходимо тщательно контролировать, чтобы можно было достичь желаемой способности к рассеянию в воздухе без ущерба для текучести лекарства. 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.

Согласно настоящему изобретению для получения состава с высокой вдыхаемостью соотношение между суммой первого и второго порошков, содержащих будесонид и формотерол, и третьим порошком, содержащим смесь порошков лактозы, должно лежать в пределах от 1/100 до 1/5. Этот диапазон соотношений определяется тем фактом, что при снижении доли суммы первого и второго порошков ниже 1/100 качество лекарственного препарата падает в плане вдыхаемости настолько, что уже не отвечает желаемым свойствам.

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. Для оценки этого параметра порошков использовали ступенчатый жидкостный импиджер, как описано в "Европейской фармакопее" последнего издания. Условия испытаний выбирали такими, чтобы они соответствовали поведению порошка во время вдыхания из ингалятора, для чего перепад давления в системе задавали равным 4 кПа.

Термин "доставленная фракция (ДФ)" относится к доле доставленного ингалятором действующего вещества при стандартных условиях вдыхания от общего его количества, загруженного в ингалятор.

Для оценки этого параметра порошков использовали тестер дозирования, как описано в "Европейской фармакопее" последнего издания. Условия испытаний выбирали такими, чтобы они соответствовали поведению порошка во время вдыхания из ингалятора, для чего перепад давления в системе задавали равным 4 кПа. Предпочтительным способом получения порошка по данному изобретению является распылительная сушка, исходным материалом для которой является 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, охватываемой кривой распределения по размерам частиц (т.е. медиана распределения X50) находились ниже 5 мкм, предпочтительно ниже 3 мкм, а еще предпочтительнее ниже 2,0 мкм,

что важно для увеличения площади поверхности и, следовательно, оптимального осаждения в легочную ткань.

Согласно настоящему изобретению порошок, входящий в состав заявляемого лекарственного препарата, представляет собой практически сухой порошок, т.е. порошок 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,

имеющимся сахаром, который связывает воду в своей структуре, становящейся со временем все более жесткой, и тем самым не давая ей гидролизовать действующее вещество.

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

а) приготовления методом распылительной сушки первого порошка, содержащего будесонид или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 5 вес.% от массы упомянутого первого порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 вес.% от массы упомянутого первого порошка и преимущественно аморфную после распылительной сушки лактозу в количестве от 20 до 85 вес.% от массы упомянутого первого порошка;

б) приготовления методом распылительной сушки по меньшей мере второго порошка, содержащего формотерол или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 1 вес.% от массы упомянутого второго порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 вес.% от массы упомянутого второго порошка и преимущественно аморфную после распылительной сушки лактозу в количестве от 20 до 85 вес.% от массы упомянутого второго порошка;

в) приготовления третьего 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;

д) смешивания всех трех порошков.

В частности, процесс производства продуктов стадий а) и б) методом распылительной сушки представляет собой последовательность описанных ниже операций.

Для получения продуктов стадий а) и б)

приготавливают первую фазу (А), которая содержит действующее вещество в подходящей жидкой среде;

приготавливают вторую фазу (В), которая представляет собой раствор или суспензию лейцина, лактозы и поверхностно-активных веществ в жидкой среде;

смешивают упомянутые фазы (А) и (В) с получением третьей фазы (С) в виде однородной жидкой среды;

сушат упомянутую фазу (С) в контролируемых условиях до получения сухого порошка, распределение по размерам частиц которого характеризуется медианным диаметром менее 10,0 мкм;

собирают упомянутый сухой порошок.

Фаза (А) 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 дисперсионной 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 в) 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 д) способа приготовления лекарственного препарата также заключается в простом физическом смешивании порошков, полученных распылительной сушкой, и смеси порошков лактозы стандартными способами на самом обычном оборудовании, например роторных миксерах типа "Турбула", V-

образных смесителей, 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 Turax или гомогенизаторов Silverson, в крайнем случае на грануляторах с псевдооживленным слоем.

Согласно настоящему изобретению фармакологический препарат для ингаляции на основе будесонида и формотерола предназначен, главным образом, для лечения астмы (как при поддерживающей терапии, так и по мере необходимости) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Благодаря удовлетворительным аэродинамическим свойствам заявляемого лекарственного препарата для ингаляции в соответствии с настоящим изобретением, главным образом, вследствие особой морфологии порошков и особой технологии их получения, которые позволяют с высокой точностью осадить этот порошок в назначенном месте действия (легких), открывается возможность уменьшить количество принимаемого действующего вещества без ущерба для терапевтической активности по отношению к подлежащему лечению заболеванию.

В частности, если использовать лекарственный препарат для ингаляции по настоящему изобретению, можно уменьшить количество принимаемого действующего вещества вдвое по сравнению с дозами этого же действующего вещества, прописываемыми для лечения тех же заболеваний в настоящее время. Снижение же содержания действующих веществ может, как следствие, уменьшить побочные эффекты, характерные для введения кортикостероидов и β_2 -агонистов.

Примеры

Ниже описаны способы приготовления порошков, составляющих лекарственный препарат по настоящему изобретению.

Приготовление индивидуальных порошков.

Порошки, содержащие действующие вещества, 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./об.).

Когда в состав порошка в качестве действующего вещества входил фумарат формотерола, 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 В290 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/ч),
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 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 дифрак-

ции 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 отвечает 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 программного обеспечения: Windows 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 мс на интервале времени не более 30 с.

Все измерения проводились при контролируемой температуре <25°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 NY-DRANAL®-Coulomat AG.

Пробы порошков весом 15-20 мг отвешивали 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 использовалась жидкостная хроматография высокого разрешения (ЖХВР).

Измерения проводились при следующих значениях параметров:

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, 100×3,0 мм, 2,7 мкм,

температура колонки 30°C,

длина волны 220 нм (фумарат формотерола) и 240 нм (будесонид),

время удержания 2,4 мин (фумарат формотерола) и 8,0 мин (будесонид).

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

Пробы для анализа приготавливали путем растворения порошка в растворителе в таких количест-

вах, чтобы получить концентрацию 160 мкг/мл в случае будесонида и 4,5 мкг/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 (ОСО%), которая не должна была превышать 2%.

Содержание действующего вещества определяли как отношение площадей для пробы и для эталонного раствора известной концентрации. Дegrадацию 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°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°C/мин.

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

Точку стеклования (Tg) определяли по ступеньке на кривой, за которой иногда следовало поднятие базовой линии, обусловленное энтальпией релаксации. При анализе термограмм всегда находили температуру начала стеклования (Tg начала) вне зависимости от размера пробы. Температура стеклования служит показателем стабильности порошка, поскольку служит предвестником кристаллизации, которая имеет место при температуре 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 описанные в примерах составы готовили путем смешивания порошков, содержащих действующие вещества и наполнитель, со смесью порошков лактозы. Независимо от количественных соотношений между исходными порошками порошки смешивали послойно так, чтобы в камере смесителя каждый слой порошка, содержащего действующее вещество, находился между двумя слоями заранее приготовленной смеси лактозы. Партии порошков весом по 3,5 г смешивали на диспергаторе Ultra Turrax T10 в течение 5 мин, 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 жидкостный 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. 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 S.p.A., г. Ознаго, Лекко, Италия), 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 проведены при скорости потока 96 л/мин в течение 2,4 с, обусловленной перепадом давления в системе, равным 4 кПа.

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

- ступень 1: >10,3 мкм,
- ступень 2: от 10,3 до 5,4 мкм,
- ступень 3: от 5,4 до 2,5 мкм,
- ступень 4: от 2,5 до 1,3 мкм,
- ступень 5 (фильтр): <1,3 мкм.

Вдыхаемую фракцию (высокодисперсную), которая содержит частицы с медианным аэродинамическим диаметром менее 5,0 мкм, вычисляли с помощью специального программного обеспечения (CIT-DAS 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 фумарат формотерола -действующего вещества, чувствительного к присутствию в составе несвязанной воды. Составы с формотеролом синтезировали с разным содержанием лейцина и лактозы или маннита.

Пример демонстрирует защитный эффект лактозы для формотерола, 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 формотерол и лейцин,

два порошка с разными добавками лактозы к формотеролу и лейцину,

два порошка на основе формотерола и лейцина, в которых лактоза была заменена другим сахаром - маннитом.

Составы с лактозой со временем набирали влагу из воздуха с результирующим снижением Tg, 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.

Таблица 1А

Пример	Действующее вещество	Формотерол (%)	Лейцин (%)	Сахар	Содержание воды (%)	
					T0	T28 (суток)
1	Формотерол	5	95	БЕЗ сахара	0,9	0,9
2	Формотерол	5	70	Лактоза	1,4	1,8
3	Формотерол	5	45	Лактоза	2,1	2,7
4	Формотерол	5	70	Маннит	0,9	0,9
5	Формотерол	5	45	Маннит	1	0,9

Таблица 1В

Пример	Tg (°C)		Размер частиц (мкм)		Деграляция (%)	
	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	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

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 и Lacto-Sphere MM3.

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 импиджере с ингалятором RS01 (производства компании Plastiare S.p.A., г. Ознаго, Лекко, Италия) при избыточном давлении в системе 4 кПа в виде 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%)	
Фуарат 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

Смесь порошков лактозы		
Пример	Respitose SV003	Lactosphere MM3
6	100,0%	0,0%
7	98,0%	2,0%
8	94,0%	6,0%
9	91,0%	9,0%
10	90,0%	10,0%
11	85,0%	15,0%
12	80,0%	20,0%
13	70,0%	30,0%

Таблица 5

Пример	ПВЛД-ФФ	ПВЛД-Буд	Смесь порошков лактозы из Табл. 4
14	0,5%	2,5%	Из примера 6 97%
15	0,5%	2,5%	Из примера 7 97%
16	0,5%	2,5%	Из примера 8 97%
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%

Таблица 6

Пример	ДФ%	ДФ%	ВДФ%	ВДФ%
	На импинджере Формотерол	На импинджере Будесонид	На импинджере Формотерол	На импинджере Будесонид
14	81,4%	85,3%	59,8%	51,5%
15	81,3%	87,0%	59,7%	49,1%
16	86,3%	91,3%	69,2%	68,7%
17	88,3%	90,6%	67,6%	69,6%
18	89,2%	92,8%	65,6%	63,8%
19	95,5%	97,4%	63,0%	66,5%
20	80,8%	79,6%	53,9%	66,8%
21	80,6%	80,5%	48,2%	63,1%

Пример 3.

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

В лекарственных препаратах по настоящему изобретению содержались следующие порошки:

Таблица 7А

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

Таблица 7В

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

Таблица 7С

Смесь порошков лактозы	
Repitose SV003	91%
LactoSphere MM3	9%

Для приготовления лекарственных препаратов на основе будесонида и формотерола в дозах по 15 мг три описанных выше порошка смешивали по описанным выше методикам. Три полученных препарата содержали ровно половину действующего вещества от того количества, которое имеется в аналогичных коммерческих препаратах, доступных в продаже.

Аэродинамические свойства трех описанных препаратов определяли с помощью ингалятора RS01 и ступенчатого жидкостного импинджера при перепаде давления 4 кПа.

Одновременно проводили испытания на также описанном выше тестере дозирования.

Таблица 8

Состав препаратов будесонид/формотерол в мкг на 15 мг			
	A1 (160 / 4,5)	A2 (80 / 2,25)	A3 (40 / 2,25)
ПВЛД-ФФ	1,6%	0,8%	0,8%
ПВЛД-Буд	16%	8%	4%
Смесь порошков лактозы	82,4%	91,2%	95,2%

Таблица 9

Пример	ДФ% Тестер доз Формотерол	ДФ% Тестер доз Будесонид	ВДФ% Импинджер Формотерол	ВДФ% Импинджер Будесонид
A1	87,1	89,2	72,2	73,7
A2	81,5	84,9	74,2	75,3
A3	85,6	87,3	66,6	67,3

Пример 4.

В этом примере выполнен анализ имеющихся в продаже коммерческих продуктов разного состава (табл. 10), а также кристаллических смесей будесонида и формотерола (т.е. не приготовленные распылительной сушкой по настоящему изобретению) со смесями порошков лактозы с разными размерами частиц, соответствующими настоящему изобретению (табл. 11 и 12).

В качестве коммерческого продукта был выбран Symbicort® - препарат производства компании AstraZeneca, который содержит будесонид и фумарат и выпускается в трех композициях с разными соотношениями будесонида и формотерола, выраженными в мкг как 320/9, 160/4,5 и 80/4,5.

Целью данного примера является оценка составов по данному изобретению в сравнении с коммерческими лекарствами в плане аэродинамических свойств с особым вниманием к эффективности действия предлагаемого состава (именно описанного в примере 3) при половинной дозе действующего вещества. Такое уменьшение дозы действующего вещества должно обеспечивать

с одной стороны, достаточно большой выход лекарственного средства из мундштука ингалятора и притом с достаточно большой долей мелких частиц, способных достичь места назначения и произвести там требуемое фармакологическое действие;

с другой стороны, снижение типичных побочных эффектов принимаемых лекарств.

Аэродинамические свойства трех препаратов, приготовленных как описано выше, оценивались с помощью испытаний на ступенчатом жидкостном импинджере при перепаде давления 4 кПа.

Таблица 10

	ВДФ% Импинджер Формотерол	ВДФ% Импинджер Будесонид
Symbicort 320 / 9	60,2	57,2
Symbicort 160 / 4,5	52,7	54,8
Symbicort 80 / 4,5	60,4	61,4

Таблица 11

Кристаллические порошки будесонида и формотерола С1	
Будесонид микронизированный, стандарт «Европейской фармакопеи», производства компании Industriale Chimica S.r.l. (г. Саронно, Варесе, Италия)	0,64 %
Формотерола фумарат дигидрат, стандарт «Европейской фармакопеи» 7-го изд., производства компании Lusochimica S.p.A. (г. Ломанья, Лекко, Италия)	0,018 %
Смесь порошков лактозы (согл. Табл. 2С)	99,342 %

Таблица 12

Пример	ДФ% Тестер доз Формотерол	ДФ% Тестер доз Будесонид	ВДФ% Импинджер Формотерол	ВДФ% Импинджер Будесонид
С1	70,4 %	65,7 %	3,7 %	46,6 %

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат для ингаляции в виде порошка, отличающийся тем, что он содержит:

а) первый порошок, полученный распылительной сушкой, содержащий будесонид или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 5 вес.% от массы упомянутого первого порошка, лейцин в количестве от 18 до 55 вес.% от массы упомянутого первого порошка, лактозу в количестве от 40 до 80 вес.% от массы упомянутого первого порошка;

b) второй порошок, полученный распылительной сушкой, содержащий формотерол или его фармакологически приемлемую соль в количестве более 1 вес.% от массы упомянутого второго порошка, лейцин в количестве от 18 до 55 вес.% от массы упомянутого второго порошка, лактозу в количестве от 40 до 80 вес.% от массы упомянутого второго порошка;

с) третий 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%,

в котором весовое соотношение суммы упомянутых первого и второго порошков и смеси первого и второго порошков лактозы составляет от 1/5 до 1/100, а упомянутый лекарственный препарат имеет высокодисперсную фракцию (ВДФ) более 60% и доставленную фракцию (ДФ) более 80%.

2. Лекарственный препарат по п.1, отличающийся тем, что упомянутые первый и второй порошки дополнительно содержат поверхностно-активное вещество в количестве от 0,2 до 2 вес.% от массы каждого порошка.

3. Лекарственный препарат по п.2, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, содержащей бензалкония хлорид, цетримид, докюзат натрия, глицерил моноолеат, сложные эфиры сорбитана, лаурилсульфат натрия, полисорбаты, фосфолипиды, соли желчных кислот и блочные сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена.

4. Лекарственный препарат по пп.2 и 3, отличающийся тем, что упомянутое поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,4 до 0,8 вес.%.

5. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что упомянутые первый и второй порошки имеют медиану распределения по размерам частиц X50 менее 5 мкм, предпочтительно менее 3 мкм.

6. Лекарственный препарат по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что в единичной ингаляционной дозе присутствует будесонид в количестве от 30 до 200 мкг и формотерол в количестве от 1,5 до 6 мкг.

7. Набор для введения лекарственного средства в форме порошка для ингаляции, состоящий из отмеренной дозы препарата по любому из предыдущих пунктов и устройства для ингаляции.

