

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036315**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.26

(21) Номер заявки
201591871

(22) Дата подачи заявки
2014.04.09

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

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БУДЕСОНИД И ФОРМОТЕРОЛ, ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ И СОДЕРЖАЩИЙ ЕЕ НАБОР**

(31) **MI2013A000571**

(32) **2013.04.10**

(33) **IT**

(43) **2016.02.29**

(86) **PCT/EP2014/057209**

(87) **WO 2014/167028 2014.10.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗАМБОН С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Капонетти Джованни, Маджи
Лоретта, Сардина Марко, Кастеджини**

**Франко, Фаелла Джанлуиджи,
Реболини Даниела (IT)**

(74) Представитель:
**Новоселова С.В., Липатова И.И.,
Дошечкина В.В., Хмара М.В.,
Пантелеев А.С., Ильмер Е.Г., Осипов
К.В. (RU)**

(56) **US-A1-2008226736
WO-A1-0200197
WO-A2-2004093848**

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции для ингаляционного применения, включающей частицы полученного распылительной сушкой первого порошка, содержащие будесонид или одну из его фармацевтически приемлемых солей в количестве, превышающем 5 мас.% от массы первого порошка, лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы первого порошка, и лактозу в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы первого порошка; частицы полученного распылительной сушкой второго порошка, содержащие формотерол или одну из его фармацевтически приемлемых солей в количестве, превышающем 1 мас.% от массы второго порошка, лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы второго порошка, и лактозу в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы второго порошка; и частицы полученного распылительной сушкой третьего порошка, содержащие лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы третьего порошка, и лактозу в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы третьего порошка. Содержание фракции мелких частиц (ФМЧ) в композиции, в которой частицы имеют аэродинамический диаметр менее 5,0 мкм, превышает 60%, а содержание доставляемой дозы (ДД) при ингаляционном применении превышает 90%, и количество будесонида составляет от 30 до 180 мкг, а количество формотерола составляет от 1,5 до 5,5 мкг на доставляемую дозу (ДД) при ингаляционном применении, и молярное отношение количества будесонида к количеству формотерола составляет от 5:1 до 120:1. Изобретение также относится к применению указанной композиции для лечения астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и к набору, включающему эту композицию.

036315 B1

036315 B1

Раскрытие изобретения

Изобретение относится к лекарственным формам медикаментов, находящимся в виде сухого порошка для введения посредством ингаляции (введения через органы дыхания), предназначенным для лечения обструктивных респираторных синдромов, таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (сокращенно ХОЗЛ). В частности, при лечении астмы такие лекарственные формы назначаются в качестве поддерживающей терапии и в виде лечения при необходимости.

Ингаляционную терапию, включающую применение аэрозольных препаратов, применяют для доставки активных ингредиентов в дыхательные пути, в области слизистых оболочек, трахеи и бронхов. Под термином "аэрозоль" понимают распыленный жидкий препарат, состоящий из мелких частиц, переносимых газом (обычно воздухом) к участку терапевтического воздействия. Если такой участок воздействия включает альвеолы и бронхиолы, то лекарственное средство должно быть диспергировано в виде капель или частиц, аэродинамический диаметр которых составляет менее 5,0 мкм. Более крупные частицы являются более подходящими, если участок терапевтического воздействия представляет собой фарингальную область.

Состояния, подходящие для лечения такого вида, включают бронхоспазм, низкую податливость тканей дыхательных путей, отек слизистых оболочек, инфекции легких и подобные состояния. В настоящее время введение лекарственных средств в нижние части легких производят с помощью ингаляционных устройств, например

аэродинамических ингаляторов (небулайзеров от англ. nebulizer), в которых лекарственное средство находится в растворенном состоянии или диспергировано в суспензии и доставляется в легкие в виде мелких распыленных капель;

ингаляционных устройств, в которые могут быть заключены порошки и которые могут быть использованы для доставки лекарственного средства, содержащегося в ингаляторе в виде тонко измельченных сухих частиц;

находящихся под давлением ингаляторов, с помощью которых лекарственное средство (в виде капель раствора или суспензии) доставляется в нижнюю часть легких инертным газом, который после выпуска из находящегося под давлением резервуара быстро расширяется на воздухе.

Во всех этих случаях получение действенных и эффективных продуктов наталкивается на определенные технологические проблемы, что приводит к тому, что и в настоящее время введение лекарственных средств посредством ингаляции в некоторых ситуациях и для некоторых типов пациентов оказывается затруднительным.

С технической точки зрения идеальный продукт, применяемый для ингаляции, должен быть подходящим для введения пациентам различными способами, поскольку рассмотренные выше ингаляционные устройства в целом подходят для введения пациентам различных типов и для введения лекарственного средства в различных ситуациях. Вообще говоря, аэродинамические ингаляторы в основном используют при лечении пожилых пациентов или пациентов детского возраста, в то время как введение лекарственных средств посредством порошковой ингаляции или из находящихся под давлением ингаляторов чаще применяют при лечении взрослых пациентов или пациентов подросткового возраста. Тем не менее, применение аэродинамических ингаляторов все еще считается эффективным, поскольку пациенты вдыхают лекарственное средство, находясь в состоянии покоя без применения принудительной ингаляции, которая необходима при использовании лекарственных средств, находящихся в виде ингаляционных порошков.

С другой стороны, при использовании находящегося под давлением ингалятора во время введения продукта необходимо координировать вдыхание средства с работой ингаляционного устройства, поскольку в противном случае выпускаемые частицы будут воздействовать на область гортани, не достигая нижней части легких.

С терапевтической точки зрения на пациентов могут быть наложены ограничения, проистекающие из того факта, что пациент не может применять одно и то же лекарственное средство в различных условиях, например на работе, дома, в путешествии или в случае критической ситуации. В различных указанных ситуациях пациент может быть вынужден принимать разные лекарственные средства и/или лекарственные препараты, содержащие разные активные ингредиенты.

Одной из самых очевидных трудностей, встречающихся при получении лекарственных средств, применяемых для приготовления ингаляционных продуктов, является химическая устойчивость лекарственного средства при воздействии атмосферных факторов, которые могут вызывать быстрое разложение ингаляционных препаратов и, следовательно, укорачивать срок годности содержащихся в них ингредиентов.

Стабильность лекарственного средства, находящегося в препарате для ингаляции, особенно важна, поскольку такое средство должно быть распределено по всей поверхности легких, включая альвеолы (лежащие глубоко внутри легких), и при этом сохранять свои физические характеристики. Также важен тот факт, что в настоящее время имеется чрезвычайно ограниченное количество вспомогательных веществ, одобренных для введения посредством ингаляции, т.е. не токсичных по отношению к легочной ткани.

В литературе рассмотрены сухие порошки для ингаляции, которые благодаря своей низкой плотно-

сти легко диспергируются в воздухе. Композиции, содержащие такие порошки, обычно включают высокое содержание фосфолипидов и, в частности, дипальмитоилфосфатидилхолина (англ. dipalmitoylphosphatidylcholine, сокращенно DPPC).

Порошок такого типа описан в патентной заявке US 2005/0074498 A1, в которой рассмотрены частицы низкой плотности, морфология которых включает полую внутреннюю часть, полученные распылительной сушкой с использованием поверхностно-активных веществ, которые состоят из фосфолипидов в комбинации с газообразующим агентом. Описанную полую структуру получают в результате применения точной комбинации газообразующего агента и фосфолипидного поверхностно-активного вещества. В цитируемом документе не рассмотрены примеры такой морфологии, полученной без применения фосфолипидов. Применение фосфолипидов в качестве поверхностно-активных веществ определяет основные характеристики получаемого продукта и, в особенности, его стабильность и чувствительность к действию атмосферных факторов, которые в этом случае будут в основном включать воздействие влаги. Кроме того, в патентной литературе (US 2001/0036481 A1) указаны значения температуры перехода фосфолипидов из стеклообразного состояния в высокоэластичное (Tg) во влажной среде, которые составляют 41°C для DPPC, 55°C для дистеароилфосфатидилхолина (англ. distearoylphosphatidylcholine, сокращенно DSPC) и 63°C для дипальмитоилфосфатидилэтанолamina (англ. dipalmitoylphosphatidylethanolamine, сокращенно DPPE), т.е. трех фосфолипидов, наиболее совместимых с легочной тканью.

Температуру перехода (Tg) определяют как температуру, необходимую для изменения физического состояния липидов, сопровождаемого переходом из упорядоченной фазы, находящейся в виде геля (в которой углеводородные цепочки имеют плоскую конфигурацию и плотную упаковку), в разупорядоченную жидкокристаллическую фазу (в которой углеводородные цепочки ориентированы случайным образом и находятся в текучем состоянии). Указанные величины Tg лежат ниже характеристического значения Tg аморфной лактозы. Общеизвестно, что чем ближе Tg к температуре окружающей среды, в которой хранится препарат, тем легче осуществляется переход. Также хорошо известно, что в системе, основное вспомогательное вещество которой представляет собой текучую среду и неплотно упаковано, наблюдается очень высокая молекулярная подвижность компонентов, что, соответственно, усиливает вероятность протекания различных химических реакций, а также вероятность разложения активных веществ.

Таким образом, применение фосфолипидов при получении пористых частиц для ингаляционного введения кажется недостаточно научно обоснованным с точки зрения долговременной стабильности продукта.

В упомянутой выше патентной заявке, кроме применения частиц в качестве ингаляционного порошка, также рассмотрено применение этих частиц в ингаляционном устройстве, содержащем вытеснитель. Учитывая несовместимость используемых материалов с водой и, прежде всего, их тенденцию оставаться на поверхности жидкости и тенденцию лишь к медленному растворению в ней, введение таких частиц с помощью традиционного аэродинамического ингалятора посредством диспергирования частиц в воде или водном растворе было бы невозможным.

В цитируемых патентных заявках концепция "высокой пористости" или "низкой плотности" использована, по существу, в эквивалентном значении. В частности, термин "плотность" применяется не для обозначения абсолютной плотности частиц, поскольку эта величина, измеряемая с помощью гелиевого пикнометра, описывает плотность твердых материалов, образующих порошок и частицы, согласно следующему уравнению:

$$\rho = \text{масса/объем (г/см}^3\text{)}$$

а относится, учитывая общий объем частицы, к кажущейся плотности этой частицы (в некоторых документах за другим авторством называемой "плотностью оболочки (англ. envelope density)").

Учитывая технические сложности, сопровождающие измерение общего объема каждой отдельной частицы, в цитируемых патентных заявках приведены такие объемные параметры (и соответствующая плотность) порошка, как "объем после насыпания" (насыпной объем) и "объем после утряски" (объем утряски), которые являются чрезвычайно неточными показателями плотности частиц, образующих порошок.

В патентной заявке CA 2536319 рассмотрена фармацевтическая композиция, получаемая распылительной сушкой, в которой содержание влаги составляет менее 1%. Согласно предоставленному описанию такое очень низкое содержание влаги необходимо для обеспечения стабильности композиции, поскольку при содержании воды в порошке, превышающем 1%, происходит разложение фармакологически активных веществ, что приводит к снижению эффективности препарата. Для снижения концентрации влаги в препарат вводят большое количество маннита, что, однако, значительно ухудшает физические характеристики порошка из-за увеличения размера частиц и снижения дозы порошка, выпускаемую из мундштука (помещаемой в рот детали) применяемого ингаляционного устройства (т.е. дозы, вводимой посредством ингаляции).

Проблема получения ингаляционных порошков, обладающих высокой способностью к диспергированию, была решена посредством создания частиц, которые содержат лекарственное средство в максимально диспергированном состоянии. Вкратце, применяемая методика включает получение достаточно мелких частиц (средний геометрический диаметр более 4,0 мкм), состоящих из небольших количеств

активного вещества, диспергированного на молекулярном уровне в подходящей матрице из вспомогательных веществ, которая в результате проведения распылительной сушки может обеспечить образование крупных частиц, имеющих низкую плотность.

Такой подход к получению лекарственной формы требует введения в лекарственную форму больших процентных долей вспомогательных веществ, что, соответственно, снижает количество доступного активного ингредиента в препарате. Именно по этой причине несмотря на то, что создание таких препаратов позволило решить проблему пригодности к аэродинамическому распылению, их применение не позволяет решать серьезные вопросы, касающиеся химической стабильности.

С точки зрения достижения подходящей химической стабильности получение ингаляционного порошка, содержащего значительную процентную долю активного ингредиента, способом, включающим проведение распылительной сушки, было бы предпочтительным. Однако в случае самых широко известных активных ингредиентов, применяемых в респираторной терапии, высокое процентное содержание активного ингредиента часто было бы слишком высоким для приготовления лекарственного средства в виде ингаляционного порошка, учитывая минимальное количество порошка, содержащего однократную дозу продукта. Такое количество порошка было бы слишком мало для воспроизводимого дозирования с помощью любого из промышленных устройств для отмеривания индивидуальных дозировок ингаляционных порошков. Таким образом, способ и материалы для получения ингаляционного порошка, стабильного с химической и физической точек зрения, должны отвечать следующим требованиям:

стабильности применяемых активных ингредиентов;

адекватности технических характеристик аэрозоля, которые должны обеспечивать осаждение в легких достаточного количества активных ингредиентов.

С точки зрения химической стабильности идеальным подходом является получение сухих порошков, содержащих большие количества активного вещества в комбинации с сахаром, способным снижать подвижность молекул в частицах порошка, и гидрофобным вспомогательным веществом, способным ограничивать взаимодействие порошка с внешней окружающей средой и уменьшать количество воды, поглощаемой порошком.

С точки зрения технических характеристик аэрозоля порошок должен содержать частицы, размер которых подходит для ингаляционного введения порошка, а их состав облегчает разьединение (разукрупнение) частиц в момент вдыхания порошка. В то же время совокупность физических параметров состава порошка должна соответствовать пригодности порошка для равномерного разделения как с помощью ингаляционных устройств, содержащих однократную дозировку продукта (для продуктов в виде однократной дозировки ингаляционных порошков), так и с помощью ингаляторов, содержащих множество дозировок, из резервуара которых может быть многократно извлечена дозировка, содержащая не слишком малое количество активного вещества.

Применение ингаляционных препаратов хорошо освещено в литературе, посвященной лечению разнообразных заболеваний дыхательной системы. В частности, предпочтительные способы лечения астмы и хронического обструктивного заболевания легких (сокращенно ХОЗЛ) включают введение ингаляционных лекарственных средств.

Астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. В основном она характеризуется эпизодической обструкцией (блокадой) дыхательных путей, сопровождаемой ограничением выдыхаемого потока. Иногда воспаление дыхательных путей может быть вызвано структурными изменениями. Число случаев заболевания астмой велико и постоянно растет. По оценкам, число случаев заболевания астмой в мире составляет от 1 до 18% населения, и еще приблизительно на 300 миллионов человек астма оказывает влияние. По оценкам смертность от астмы в мире достигает 250000 случаев в год, и уровень смертности не пропорционален частоте возникновения заболевания. Несмотря на то что стоимость контролирования астмы и для пациента, и для общества в целом кажется достаточно высокой, убытки от случаев отсутствия лечения астмы оказываются еще выше. Задача лечения состоит в сдерживании проявлений симптомов астмы для оптимизации работы легких и снижения проявлений симптомов, осложнений, а также сведения к минимуму количества случаев, приводящих к необходимости оказания срочной медицинской помощи и госпитализации. При контролировании симптомов астмы повторные приступы и повторные обострения встречаются редко.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) характеризуется хроническим и постоянным ограничением поступления воздуха и множественными патологическими изменениями в легких, а также значительными внелегочными патологиями у отдельных пациентов, которые могут усиливать серьезность их заболевания. Ограничение поступления воздуха при ХОЗЛ не полностью обратимо и связано с аномальной воспалительной реакцией в легких на вдыхаемые загрязняющие вещества, например переносимые по воздуху вредные частицы или газы. Обычно ХОЗЛ является прогрессирующим заболеванием, в особенности в случае пролонгированного воздействия на пациента вредных веществ.

ХОЗЛ является одной из основных причин возникновения осложнений и смертности во всем мире, что приводит к серьезным и все возрастающим экономическим и социальным проблемам. Частота заболевания ХОЗЛ намного выше среди курящих людей и бывших курильщиков, чем среди некурящих, и лица старше сорока лет независимо от пола заболевают чаще, чем лица моложе сорока. Оцениваемая

частота заболевания ХОЗЛ в США составляет 15 миллионов пациентов среди лиц старше 40 лет. В европейских странах оцениваемая частота заболевания ХОЗЛ составляет от 1,5 миллионов человек в Испании до 3 миллионов в Объединенном Королевстве, 2,7 миллионов в Германии, 2,6 миллионов в Италии и 2,6 миллионов во Франции.

Оценки заболеваемости ХОЗЛ, которое занимало шестое место среди причин смерти в 1990 году, указывают на то, что это заболевание займет третье место среди причин смертности населения к 2020 году. Такое повышение смертности связывают с эпидемическим распространением курения, с загрязнением атмосферы и с изменением демографического положения в большинстве стран, в которых увеличивается средняя продолжительность жизни населения.

Основной фармакологический подход к лечению астмы и ХОЗЛ основан на применении кортикостероидов, вводимых посредством ингаляции (англ. inhaled corticosteroids, сокращенно ICS) или системно (англ. systemic corticosteroids, сокращенно CS), как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхорасширяющими средствами (β -агонистами длительного действия; англ. long-acting beta-agonists, сокращенно LABA), антимускариновыми средствами длительного действия (англ. long-acting anti-muscarinic, сокращенно LAMA), ксантином и другими лекарственными средствами.

Было показано, что лечение пациентов, страдающих астмой, только одними LABA повышает риск развития связанных с астмой неблагоприятных побочных явлений, включающих смерть, и поэтому их использования в курсе монотерапии не рекомендуется. Риск развития неблагоприятных побочных явлений снижается при использовании комбинаций вводимых ингаляционно кортикостероидов (ICS) и LABA. Таким образом, стандартным способом лечения заболеваний дыхательных путей до сих пор является применение ICS в комбинации с LABA.

В основе клинических преимуществ комбинационной терапии могут лежать молекулярные взаимодействия между глюкокортикоидами и β 2-адренорецепторами. Глюкокортикоиды могут увеличивать количество β 2-адренорецепторов, в то время как β 2-агонисты могут вызывать ядерную транслокацию и активацию глюкокортикоидных рецепторов (англ. glucocorticoid receptor, сокращенно GR).

В случаях непрекращающейся астмы международными руководствами рекомендовано введение ингаляционных кортикостероидов (ICS) в самых низких дозах, требуемых для контроля симптомов, возможно в комбинации с β 2-агонистами длительного действия, если симптомы астмы нельзя контролировать применением только лишь ICS. Комбинация терапии LABA и ICS повышает суммарную эффективность этих двух лекарственных средств в случаях умеренной и острой симптоматики астмы.

Общеизвестно, что при лечении взрослых пациентов с симптомами астмы посредством монотерапии с применением низких или даже высоких доз ICS комбинирование LABA и ICS снижает частоту возникновения осложнений, при которых возникает необходимость в пероральном введении стероидов для сдерживания симптомов и улучшения функционирования легких. Это также снижает необходимость применения β 2-агонистов кратковременного действия в качестве лечения при критической ситуации.

Имеющиеся в настоящее время международные методические руководства указывают на то, что в случае ХОЗЛ ни одно из существующих лекарственных средств не в состоянии повлиять на долговременное ухудшение функции легких, что является отличительным признаком этого заболевания. Вследствие этого применяемая для лечения ХОЗЛ фармакологическая терапия нацелена на сдерживание симптомов или осложнений. Для контроля симптомов ХОЗЛ наиболее важными являются бронхорасширяющие средства, которые применяют при необходимости или через регулярные интервалы для предотвращения или смягчения симптомов и обострений. Добавление регулярной терапии ICS к терапии с использованием бронхорасширяющих средств подходит для пациентов с симптоматическим ХОЗЛ, имеющих предсказанную величину FEV1 < 50% (FEV - сокращение от англ. forced expiratory volume, что означает "объем воздуха при форсированном выдохе в единицу времени") (ступень III - тяжелая форма ХОЗЛ; и ступень IV - очень тяжелая форма ХОЗЛ) и страдающих от повторных обострений болезни.

Несмотря на то что комбинированное применение ICS/LABA в лекарственных формах, помещаемых в ингаляторы, содержащие сухие порошки (сокращенно ИСП, англ. - DPI от dry powder inhaler), или в находящиеся под давлением дозирующие ингаляторы (англ. pressurized metered-dose inhaler, сокращенно pMDI) широко распространено в клинической практике, и побочные эффекты, вызываемые приемом ICS, наблюдаются реже и менее остро выражены, чем побочные эффекты, вызываемые вводимыми перорально стероидами, необходимо все же учитывать некоторые соображения безопасности, и, в частности, любое дополнительное исследование в этой области должно быть направлено на устранение или, по меньшей мере, контроль побочных эффектов.

Основные положения, касающиеся безопасности применения кортикостероидов, вводимых посредством ингаляции, приведены ниже.

Общий терапевтический эффект ICS основан на их осаждении в дыхательных путях, но большая часть доставляемой (выпускаемой из устройства) дозы (которая зависит от типа применяемого ингалятора и ингаляционной методики) оседает в верхних дыхательных путях (в ротовой полости, дыхательном горле и зеве) и попадает в желудочно-кишечный тракт. В обоих случаях происходит всасывание (через желудочно-кишечный тракт и легочные ткани), которое вносит вклад в системную биодоступность ле-

карственного средства, которое потенциально может вызывать системные побочные эффекты. Дозировка, осаждаемая в нижней части дыхательных путей, попадает непосредственно в системный (общий) кровоток, в то время как часть, попадающая в желудочно-кишечный тракт, претерпевает метаболические превращения уже при первом проходе через печень.

Действие на ротовую часть глотки (зев) и пищевод.

Значительная часть (до 90%) доставляемой дозы может оседать в ротовой полости и зеве. Это повышает риск развития местных негативных побочных эффектов, которые включают кандидоз рта и пищевода, дисфонию и кашель. Для ограничения развития местных негативных побочных эффектов, вызываемых ICS, было бы полезно снизить количество ICS, оседающего в ротовой части глотки.

Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (англ. hypothalamic-pituitary-adrenal, сокращенно НРА).

Долговременное системное воздействие экзогенных глюкокортикоидов подавляет выработку эндогенных глюкокортикоидов, и резкое прекращение доставки экзогенного средства может вызывать недостаточность коры надпочечников и острую недостаточность функции коры надпочечников.

Влияние на кожные покровы и подкожные кровоизлияния.

Применение ICS сопровождается пониженной выработкой коллагена в кожных покровах. Лечение с применением больших доз ICS приводит к утончению кожи и к подкожным кровоизлияниям, а также к замедлению заживления кожных покровов при порезах и других нарушениях целостности.

Влияние на рост и минеральную плотность костной ткани.

Несмотря на неоднозначность воздействия ICS, хорошо известно, что прием кортикостероидов влияет на минеральную плотность костной ткани, в частности позвоночника.

Другие серьезные проблемы, связанные с применением ICS, касаются потенциального фармакологического взаимодействия с другими активными ингредиентами. Все доступные в настоящее время ICS подвергаются в печени глубоким метаболическим изменениям под воздействием ферментов семейства CYP3A4. Поэтому в клинической практике малые дозы ICS должны вводиться совместно с ингибиторами CYP3A4.

Вклад ICS в развитие катаракты и глаукомы и их возможное влияние на инсулинорезистентность все еще обсуждаются. Несмотря на то что побочные эффекты от введения ICS встречаются реже и не так выражены, как побочные явления, вызываемые вводимыми перорально стероидами, определенные сомнения в их безопасности все еще остаются.

Кроме того, приблизительно 5-10% всех пациентов, страдающих астмой, не имеют адекватной реакции даже на вводимые перорально стероиды. В случае ХОЗЛ лечение ICS повышает вероятность возникновения пневмонии и не снижает общего показателя смертности. Зависимость доза-реакция и безопасность длительного применения ICS при лечении ХОЗЛ пока еще неизвестны. В длительных клинических исследованиях были использованы лишь умеренные или высокие дозы указанных средств.

Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (англ. the US Food and Drug Administration, сокращенно FDA) недавно выпустило рекомендации по ограничению применения LABA при лечении астмы. Таким образом, создание новых лекарственных форм, способных ограничивать системное влияние ICS и LABA на организм, является востребованным и должно быть сфокусировано на существующих терапевтических запросах.

Как было отмечено выше, существующий в настоящее время основной фармакологический подход к терапии и лечению астмы и ХОЗЛ основан на применении ингаляционных кортикостероидов (ICS) в сочетании с бронхорасширяющими средствами, которые представляют собой β -агонисты длительного действия (LABA). В частности, доступным в настоящее время стандартным фармакологическим решением является применение комбинации коммерчески доступных будесонида и формотерол фумарата, вводимых в композиции в трех различных дозировках.

Будесонид представляет собой противовоспалительный кортикостероид, обладающий мощной глюкокортикоидной активностью и слабой минералокортикоидной активностью. На его абсорбцию в тканях дыхательных путей, по всей видимости, не влияет функционирование легких - сравнимые концентрации этого средства в плазме крови были получены после его введения в легкие здоровых и страдающих астмой индивидуумов. После абсорбции на внутриклеточном уровне будесонид подвергается обратимому связыванию с внутриклеточными жирными кислотами, которые продлевают его сохранение и его действие в дыхательных путях.

Формотерол фумарат представляет собой селективный агонист β_2 -адренергических рецепторов (LABA) длительного действия с быстрым началом действия. Его растворимость в воде и умеренная липофильность гарантирует его быструю диффузию в направлении β_2 -адренорецепторов клеток гладких мышц дыхательных путей и быстрое бронхорасширяющее действие.

В патенте EP 0613371 рассмотрена твердая лекарственная форма для ингаляции, включающая будесонид и формотерол. Лекарственную форму получают измельчением активных ингредиентов, которые затем суспендируют или растворяют в подходящей жидкости-вытеснителе. Тем не менее, природа активных ингредиентов в тонко измельченной твердой форме и способ введения с помощью находящихся

под давлением ингаляторов накладываются определенные технологические ограничения на получаемый раствор. Действительно, если активные ингредиенты тонко измельчены и диспергированы в вытеснителе в виде твердых частиц, то они не могут эффективно достигать глуболежащих участков легких. Во время хранения продукты имеют тенденцию слеживаться и образовывать кластеры частиц, размер которых не подходит для введения в легкие. Именно поэтому два активных ингредиента содержатся в лекарственной форме этого типа в больших количествах - это позволяет компенсировать недостаток лекарственного средства, оседающего на участок воздействия (из-за образования частицами агломератов неподходящего размера). Это означает, что количества активного ингредиента, осаждаемые вне легких, увеличиваются, что повышает риск возникновения побочных явлений, характерных для кортикостероидов и β -агонистов. Кроме того, в таких лекарственных формах количественная воспроизводимость доз порошка и активного ингредиента, доставляемых ингалятором, иногда неудовлетворительна из-за слеживания частиц, которое нарушает выпуск порошка при введении лекарственного средства.

Учитывая вышеизложенное, было бы желательно создать ингаляционную фармацевтическую композицию для лечения астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в виде сухого порошка, который остается стабильным и может быть легко введен с помощью обычных порошковых ингаляционных устройств и при этом отличается легкостью получения.

Таким образом, согласно предшествующему уровню техники проблема получения ингаляционной композиции, содержащей лекарственные средства для лечения астмы и ХОЗЛ, а также обеспечивающей получение удовлетворительной фармакологической ответной реакции при значительном снижении содержащихся в лекарственных формах количеств ICS и LABA, остается полностью или частично нерешенной. Решение этой проблемы могло бы уменьшить влияние рассмотренных выше факторов. Также было бы полезно получить ингаляционный порошок для лечения астмы и ХОЗЛ, который подходит для получения воспроизводимых доз ICS и LABA при введении лекарственной формы с помощью обычных порошковых ингаляторов; отличается легкостью для вдыхания для всех пациентов, включая пациентов с нарушением дыхательной функции, обусловленной слабостью дыхательных мышц; такие пациенты не могут пользоваться порошковыми дозирующими устройствами, имеющими высокое сопротивление, вследствие чего эффективность лекарственного средства в их случае будет снижена.

Таким образом, первый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для ингаляционного применения, включающей:

а) частицы полученного распылительной сушкой первого порошка, содержащие будесонид или его фармацевтически приемлемую соль в количествах, превышающих 5 мас.% от массы первого порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 мас.% от массы первого порошка и лактозу в количестве от 20 до 90 мас.% от массы первого порошка;

б) частицы полученного распылительной сушкой второго порошка, содержащие формотерол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, превышающем 1 мас.% от массы второго порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 мас.% от массы второго порошка и лактозу в количестве от 20 до 90 мас.% от массы второго порошка;

в) частицы полученного распылительной сушкой третьего порошка, содержащие лейцин в количестве от 5 до 70 мас.% от массы третьего порошка и лактозу в количестве от 20 до 90 мас.% от массы третьего порошка,

и при этом содержание фракции мелких частиц (сокращенно ФМЧ) в композиции, в которой частицы имеют аэродинамический диаметр менее 5,0 мкм, превышает 60%, а содержание доставляемой дозы (сокращенно ДД) при ингаляционном применении превышает 80%, и количество будесонида составляет от 30 до 180 мкг, а количество формотерола составляет от 1,5 до 5,5 мкг на доставляемую дозу (ДД) при ингаляционном применении, и молярное отношение количества будесонида к количеству формотерола составляет от 5:1 до 120:1.

Другой аспект изобретения относится к набору для введения лекарственного средства в виде ингаляционного порошка, который включает дозированное количество композиции согласно настоящему изобретению и устройство для ингаляции.

В частности, количество будесонида, содержащегося в первом порошке композиции согласно настоящему изобретению, превышает 7 мас.% от массы порошка, в котором он содержится. Количество формотерола во втором порошке композиции согласно настоящему изобретению превышает 2 мас.% от массы порошка, в котором он содержится.

Что касается молярного отношения количеств двух активных ингредиентов композиции согласно настоящему изобретению, то молярное отношение количества будесонида к количеству формотерола составляет от 5:1 до 120:1, предпочтительнее от 8:1 и 71:1 и более предпочтительно от 17:1 до 36:1.

Согласно количественному анализу композиции будесонид содержится в рассмотренной выше лекарственной форме в количествах, составляющих от 30 до 180 мкг, в то время как содержание формотерола составляет от 1,5 до 5,5 мкг в однократной ингаляционной дозе. Термин "однократная ингаляционная доза" относится к дозе, доставляемой из мундштука ингалятора при однократной ингаляции (вдыхании).

В первом предпочтительном примере осуществления в однократной ингаляционной дозе ингаляционной композиции содержание будесонида составляет от 35 до 45 мкг, и содержание формотерола со-

ставляет от 1,5 до 3 мкг.

Во втором предпочтительном примере осуществления в однократной ингаляционной дозе содержание будесонида составляет от 75 до 85 мкг, и содержание формотерола составляет от 1,5 до 3 мкг.

В третьем предпочтительном примере осуществления в однократной ингаляционной дозе содержание будесонида составляет от 155 до 165 мкг, и содержание формотерола составляет от 4 до 5 мкг.

Согласно настоящему изобретению порошки, содержащиеся в фармацевтическом препарате, который составляет предмет настоящего изобретения, включают гидрофобное вещество, снижающее их чувствительность к воздействию влаги. Таким гидрофобным веществом является лейцин, который также способствует разведению (разукрупнению) частиц. Содержание лейцина составляет от 5 до 70 мас.% от массы каждого порошка. Количество лейцина, включаемого в порошки, содержащиеся в фармацевтической композиции, предпочтительно составляет от 18 до 55 мас.% от массы каждого порошка.

Содержащиеся в фармацевтической композиции порошки, которые представляют собой предмет настоящего изобретения, также включают лактозу, которая является дисахаридом, в количествах, составляющих от 20 до 90%, и предпочтительно в количествах, составляющих от 40 до 80 мас.% от массы каждого порошка.

Согласно настоящему изобретению первый, второй и третий порошки, содержащиеся в композиции, включают поверхностно-активное вещество в количествах, составляющих от 0,2 до 2 мас.% от массы каждого порошка, и предпочтительно в количествах, составляющих от 0,4 до 0,8 мас.% от массы каждого порошка.

Поверхностно-активное вещество, содержащееся в композиции согласно изобретению, может быть выбрано из различных классов поверхностно-активных веществ, подходящих для применения в фармацевтической отрасли. Поверхностно-активные вещества, подходящие для осуществления настоящего изобретения, могут представлять собой все поверхностно-активные вещества, характеризующиеся средней или низкой молекулярной массой, содержащие гидрофобный фрагмент, обычно хорошо растворимый в органических растворителях, но плохо растворимый или полностью нерастворимый в воде, и гидрофильный (или полярный) фрагмент, плохо растворимый или полностью нерастворимый в органических растворителях, но хорошо растворимый в воде. Поверхностно-активные вещества классифицируют по типу их полярного фрагмента; таким образом, поверхностно-активные вещества, содержащие отрицательно заряженный полярный фрагмент, называются анионными поверхностно-активными веществами, в то время как катионные поверхностно-активные вещества содержат положительно заряженный полярный фрагмент. Не имеющие заряда поверхностно-активные вещества обычно называются неионными, а поверхностно-активные вещества, содержащие как положительно, так и отрицательно заряженные группы, называются цвиттерионными. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают соли жирных кислот (чаще называемых мылами), сульфаты, простые сульфатные эфиры и сложные фосфатные эфиры. Катионные поверхностно-активные вещества часто включают полярные группы, содержащие аминогруппы. Наиболее распространенные неионные поверхностно-активные вещества включают полярные группы, содержащие олигоэтиленоксидные группы. Цвиттерионные поверхностно-активные вещества обычно характеризуются наличием полярной группы, содержащей четвертичный амин и группу серной или карбоновой кислоты.

Конкретные примеры, подходящие для осуществления изобретения, представлены следующими поверхностно-активными веществами: хлоридом бензалкония, цетримидом, докузатом натрия, глицерилмоноолеатом, сложными эфирами сорбита (сорбитана), лаурилсульфатом натрия, полисорбатами, фосфолипидами, солями желчной кислоты. Предпочтительными являются неионные поверхностно-активные вещества, например полисорбаты и блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, известные как "Полоксамеры (англ. Poloxamers)". В Международном Словаре Косметических Ингредиентов Ассоциации по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (англ. International Cosmetic Ingredient Dictionary, сокращенно CIFA) полисорбаты определены как смеси сложных эфиров сорбита и жирных кислот и продуктов конденсации ангидридов сорбита и этиленоксида. Особенно предпочтительными являются неионные поверхностно-активные вещества серии "Tween", в частности поверхностно-активное вещество, известное под наименованием "Tween 80", которое представляет собой коммерчески доступный полиоксиэтилен-сорбитанмоноолеат.

Присутствие поверхностно-активного вещества, и предпочтительно Tween 80, необходимо для удаления электростатических зарядов, которые обнаруживаются в лекарственных формах в отсутствие поверхностно-активного вещества, а также для обеспечения свободного течения порошка, поддержания гомогенности в твердом состоянии и предотвращения инициирования кристаллизации.

Согласно настоящему изобретению термин "подходящий для ингаляции или ингаляционный" (т.е. пригодный для вдыхания, англ. inhalable) означает порошок, подходящий для введения в легкие. Подходящий для ингаляции порошок может быть диспергирован и введен посредством ингаляции с помощью подходящего ингалятора так, что частицы порошка могут проникать в легкие и альвеолы и обеспечивать фармакологическое действие активного вещества, которое они содержат. Обычно приемлемой для ингаляционного введения считается частица, аэродинамический диаметр которой составляет менее 5,0 мкм.

Согласно настоящему изобретению термин "аморфный" относится к порошку, который содержит

менее 70% кристаллической фракции и предпочтительно менее 55% кристаллической фракции. В фармацевтической композиции, рассматриваемой в настоящем описании, массовое отношение количества содержащегося в композиции в аморфной форме порошка к количеству содержащегося в композиции сахара составляет от 0,8 до 2,0. Это отношение указывает на то, что содержащийся в порошке сахар, по существу, представляет собой аморфный сахар, который, таким образом, содержит менее 50% кристаллической фракции. Это позволяет сахару образовывать координационные связи с водой, содержащейся в композиции, предотвращая ее гидролизующее воздействие на активный ингредиент, т.е. переводить воду в неактивное состояние.

Фармацевтическая композиция, рассматриваемая во втором примере осуществления, может быть применена для получения фармакологически активного препарата, включающего комбинацию двух или более различных активных ингредиентов, которые могут оказывать синергическое действие или просто оказывать одновременное воздействие на участок нанесения, что позволяет снижать частоту операций введения препарата.

Термин "фракция мелких частиц (ФМЧ)" относится к количеству порошка, составляющему часть всего порошка, выпускаемого из ингалятора, частицы которого имеют аэродинамический диаметр (d_{a50}) менее 5,0 мкм. Характеристическим испытанием, которое проводят для оценки этого свойства порошка, является испытание с помощью многокаскадного жидкостного импиджера (англ. Multi Stage Liquid Impinger, сокращенно MSLI), описанное в действующем в настоящее время издании Европейской Фармакопеи (англ. European Pharmacopoeia). Условия выполнения этого испытания заключаются в пропускании порошка через ингалятор с такой скоростью, чтобы образующийся поток достигал 60 л/мин. Такой поток получают, создавая в системе падение давления, составляющее 2 кПа.

Термин "доставляемая доза (ДД)" относится к доле от общего количества активного ингредиента, которую выпускают из порошкового ингалятора в стандартных условиях аспирации. Характеристическим испытанием, которое проводят для оценки этого свойства порошка, является испытание DUSA, описанное в действующем в настоящее время издании Европейской Фармакопеи. Условия выполнения этого испытания заключаются в пропускании порошка через ингалятор с такой скоростью, чтобы падение давления в системе составило 4 кПа.

Предпочтительный способ получения порошка согласно изобретению представляет собой распылительную сушку раствора, содержащего лейцин, сахар и поверхностно-активное вещество, в котором растворено или диспергировано в виде суспензии или эмульсии лекарственное средство, если таковое присутствует в порошке.

Для увеличения площади поверхности и оптимизации осаждения в глуболежащих участках легких предпочтительный размер частиц порошка должен быть таким, чтобы по меньшей мере 50% частиц имело размер (X50), определяемый из распределения размеров, который составляет менее 5 мкм, предпочтительно менее 3 мкм, более предпочтительно менее 2,0 мкм.

Согласно настоящему изобретению порошок, включающий фармацевтический препарат, по существу, представляет собой сухой порошок, т.е. порошок, в котором содержание влаги составляет менее 10%, предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 3%. Такой сухой порошок предпочтительно не содержит воды, способной гидролизовать активный ингредиент, превращая его в неактивный. Количество влаги, содержащейся в композиции, регулируют следующим образом:

добавляя лейцин, который благодаря своей характеристической гидрофобности ограничивает содержание воды как во время получения порошка, так и при проведении последующих манипуляций;

добавляя сахар, который захватывает влагу, удерживая ее в своей структуре, которая становится более жесткой с течением времени, что препятствует гидролизующему действию воды на активный ингредиент.

Способ получения фармацевтической композиции согласно изобретению, по существу, включает следующие этапы:

а) получение распылительной сушкой по меньшей мере первого порошка, включающего активный ингредиент в количестве, превышающем 1 мас.% от массы порошка, лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы порошка, и по существу аморфную после получения порошка распылительной сушкой лактозу в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы порошка;

б) получение распылительной сушкой второго порошка, включающего лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы порошка, и, по существу, аморфную после получения порошка распылительной сушкой лактозу в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы порошка; и

с) смешивание этих двух порошков.

В частности, в этапах (а) и (б) способ получения композиции, включающий получение порошков распылительной сушкой, состоит из серии этапов, рассмотренных ниже.

Для этапа (а) эти этапы включают

получение первой фазы (А), в которой активный ингредиент находится в подходящей жидкостной среде;

получение второй фазы (В), в которой лейцин, лактоза и поверхностно-активные вещества растворены или диспергированы в водной среде;

смешивание фаз (А) и (В) с образованием третьей фазы (С), жидкостная среда которой гомогенна; сушку фазы (С) в контролируемых условиях с образованием сухого порошка, имеющего такое распределение размера частиц, в котором средний диаметр составляет менее 10,0 мкм; сбор полученного сухого порошка.

Фаза (А) может представлять собой суспензию активного ингредиента в водной или неводной среде или раствор активного ингредиента в подходящем растворителе. Предпочтительным является приготовление раствора; органический растворитель выбирают из растворителей, подходящих для смешивания с водой. В этом случае фаза (С) также представляет собой раствор всех ингредиентов композиции.

С другой стороны, если фаза (А) представляет собой суспензию гидрофобного активного ингредиента в водной среде, то фаза (С) также представляет собой суспензию в водной среде, которая будет содержать растворенные в ней растворимые компоненты, включая вспомогательные вещества и поверхностно-активные вещества.

Способ сушки состоит в удалении жидкостной среды - растворителя или диспергирующей среды - из фазы (С) с образованием сухого порошка с требуемыми характеристиками размеров частиц. Сушка может быть выполнена способом распылительной сушки. Характеристики форсунки и параметры способа выбирают такими, чтобы происходило испарение жидкостной среды из раствора или суспензии (С) и получался порошок, содержащий частицы требуемых размеров.

Для фазы (В) этапы включают получение первой фазы (А), в которой лейцин, лактоза и поверхностно-активные вещества растворены или диспергированы в водной среде;

сушку фазы (А) в контролируемых условиях с образованием сухого порошка, имеющего такое распределение размера частиц, что средний диаметр частиц составляет менее 10,0 мкм; сбор полученного сухого порошка.

Фаза (С) способа получения фармацевтической композиции состоит в физическом смешивании порошков, полученных распылительной сушкой, с использованием любой распространенной методики смешивания, например, с помощью смесителей-встряхивателей с вращающимся барабаном марки Turbula, V-образных смесителей, цилиндрических, двухконусных или кубических стационарных смесителей, применяемых только для смешивания (например, планетарных смесителей, смесителей Nautamix, смесителей Sigma, смесителей ленточного типа) или также для гранулирования (например, смесителей Diosna). Кроме перечисленных смесителей, для смешивания порошков также могут быть применены устройства, обычно применяемые для смешивания жидкостей, например Ultra Turrax или Silverson или даже грануляционные устройства с псевдооживленным слоем.

Согласно настоящему изобретению ингаляционная фармацевтическая лекарственная форма включает будесонид и формотерол и в основном применяется для лечения астмы (для поддерживающей терапии и при необходимости) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Аэродинамические характеристики ингаляционной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, которые в основном обеспечиваются морфологией порошков и способом, применяемым для их получения, позволяют осаждать значительную долю порошка на участок предполагаемого воздействия (в легких), и в результате на подвергаемое лечению заболевание оказывается эффективное терапевтическое действие, которое может быть достигнуто введением меньшего количества активного ингредиента. В частности, при использовании ингаляционной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению можно в два раза снизить дозы вводимого активного ингредиента по сравнению с дозами активного ингредиента, в настоящее время вводимыми при лечении некоторых заболеваний. Снижение содержания активного ингредиента приводит к уменьшению побочных эффектов, характерных для лекарственных средств, содержащих кортикостероиды и β_2 -агонисты.

Описание примеров осуществления изобретения

Способы получения порошков, содержащихся в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, рассмотрены ниже.

Получение индивидуальных порошков.

Порошки, содержащие активные ингредиенты и порошок, применяемый для их разбавления (далее называемый наполнителем, англ. "bulking agent"), были получены распылительной сушкой, т.е. способом сушки, который позволяет получать аморфные порошки с равномерным распределением размеров частиц из растворов активных ингредиентов и вспомогательных веществ в подходящем растворителе или смеси растворителей.

Для рассматриваемых лекарственных форм применяли такие растворители, как вода и этиловый спирт, взятые в фиксированном отношении 70/30. Концентрация растворенных твердых веществ в лекарственных формах, содержащих активное вещество, составляла 1 мас.%/об., а в лекарственных формах, содержащих наполнитель, 2 мас.%/об.

В случае порошка, содержащего в качестве активного ингредиента формотерол фумарат, а также наполнитель, все компоненты порошка растворяли в воде, и полученный таким образом раствор медленно добавляли при 25°C к порции этилового спирта.

В лекарственной форме, содержащей в качестве активного ингредиента будесонид, активный ин-

градиент отдельно растворяли в спиртовой части, к которой добавляли водный раствор, содержащий вспомогательные вещества, получая однофазный водно-спиртовой раствор. Полученный водно-спиртовой раствор обрабатывали с помощью сушилки для распылительной сушки Buchi мод. В290, применяя открытый цикл со следующими параметрами:

диаметр форсунки - 0,7 мм;

газ-распылитель - азот;

давление распыления - 4 бар ($4 \cdot 10^5$ Па);

сушильный газ - воздух;

всасывание - 100% ($35 \text{ м}^3/\text{ч}$);

температура на впуске - 170°C ;

скорость подачи - 8% ($2,4 \text{ мл/мин}$);

система сбора порошка - циклонный сепаратор, снабженный стеклянной сборной емкостью (наружный диаметр: 8,5 см. высота: 30,5 см);

выпускной фильтр - нейлоновый рукав.

По окончании сушки выполняют этап сбора порошка при контролируемой температуре и влажности: температура $<25^\circ\text{C}$, относительная влажность $<35\%$.

Немедленно после получения порошки упаковывали в ампулы из боросиликатного стекла и помещали в двойные пакеты из алюминиевой фольги, герметично запаиваемые в частичном вакууме (30%).

Получение смесей.

Рассмотренные в примерах лекарственные формы были получены смешиванием порошков, содержащих активные ингредиенты, и порошков, содержащих наполнитель. Независимо от количественных отношений между исходными порошками применяли методику послойного смешивания, осажая порошок, содержащий активный ингредиент, в контейнере смесителя между двумя слоями наполнителя. Для смешивания порошков применяли смеситель Ultra Turbax T10, производя смешивание в течение 5 мин, такую продолжительность считали достаточной для смешивания 3,5 г порошка, содержащегося в каждой из полученных партий. Однородность содержимого проверяли с помощью титриметрического анализа 10 образцов, отобранных с различных участков массы порошка.

Порошки переносили во флаконы, которые герметизировали и хранили в двойных пакетах из алюминиевой фольги, герметично запаиваемых в частичном вакууме (30%).

Операции смешивания и распределения порошков по флаконам проводили в перчаточном боксе (герметизированной рабочей камере с вмонтированными перчатками) в условиях контролируемой влажности и температуры; максимальная температура составляла 20°C , относительная влажность окружающей среды $<35\%$.

Условия хранения для проведения ускоренного испытания на стабильность.

При проведении ускоренного испытания на стабильность порошки, упакованные, как описано выше, выдерживали в сушильном шкафу при температуре 40°C и относительной влажности 13%.

В установленные моменты времени на протяжении периода испытания отбирали образцы, соответствующие такому моменту, оставляли их охлаждаться до комнатной температуры, открывали в контролируемых условиях в перчаточном боксе (температура $<20^\circ\text{C}$, отн. влажность $<35\%$) и анализировали согласно протоколу.

Характеристика порошка: анализ размеров частиц.

Характеристика распределения размера частиц полученных порошков была произведена в сухих условиях с помощью светорассеивающего устройства Sympatec Helos (в котором анализ размера частиц производят согласно теории Фраунгофера), снабженного диспергатором RODOS. Измерительное устройство было подходящим образом откалибровано с помощью эталонного материала и подготовлено в соответствии с инструкциями, содержащимися в руководстве пользователя, прилагаемом к измерительному устройству.

После соответствующей очистки перед проведением анализа аликвоту порошка из каждой полученной партии анализировали без предварительной подготовки образца. В качестве диспергирующего газа применяли сжатый воздух, подходящим образом профильтрованный для удаления содержащихся в нем частиц. Таким образом, предлагаемый способ испытания включает использование образцов, диспергатора порошка и анализатора рассеянного света, соответствующих следующим параметрам:

Образец.

Размер: приблизительно 100 мг;

процедура загрузки: шпателем;

предварительная подготовка образца: нет;

диспергатор RODOS;

модель M ID-NR 230 V/Hz 24Va;

давление диспергирования: 3 бар ($3 \cdot 10^5$ Па).

Анализатор рассеянного света.

Модель: Helos;

способ испытания: способ Фраунгофера;
 версия программного обеспечения: Windox 4.0;
 линзы: R1 (0,1-35 мкм);
 минимальная оптическая концентрация: 1%;

порог активации: минимальная обнаруживаемая оптическая концентрация 1% в течение времени, максимально составляющего 30 с, при выдерживании образца в течение по меньшей мере 100 мс.

Все испытания были проведены при контролируемой температуре и влажности: температура <25°C, относительная влажность <50%. В результате анализа распределения размеров были получены величины среднего объемного диаметра (сокращенно СОД) частиц в образце порошка.

Характеристика порошка: остаточное содержание влаги.

Остаточное содержание влаги в порошке измеряли способом Карла Фишера с помощью кулонометрической системы. Для этой цели применяли кулометр C20 Compact Carl Fischer Coulometer (Mettler Toledo), в котором в качестве реагента использовали HYDRANAL®-Coulomat AG.

Образцы порошков точно взвешивали так, чтобы количество порошка составляло от 15 до 20 мг, и величину массы заносили в параметры образца. Титрование начинали немедленно после добавления образца в емкость с реагентом в растворителе. По окончании анализа процентное содержание воды в образце считают непосредственно с измерительного устройства.

Характеристика порошка: определение титра и связанных с ним параметров.

Для определения содержания активных ингредиентов и связанных с ними веществ применяли анализ ВЭЖХ (анализ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии). Определения проводили при следующих параметрах:

растворитель: 50/50 метанол/фосфатный буфер, pH 2,7, 25 мМ;

подвижная фаза: ацетонитрил/фосфатный буфер pH 2,9, 2,82 мМ;

элюирование: градиентное элюирование

Продолжительность (мин)	% ACN	% буфера, pH 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 впрыска: 20 мкл;

аналитическая колонка: Agilent Poroshell 120 EC-C18, 100 мм×3,0 мм, 2,7 мкм;

температура колонки: 30°C;

длина волны: 220 нм (формотерол фумарат) и 240 нм (будесонид);

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

Для проведения испытания применяли устройство для ВЭЖХ HPLC Agilent, модель 1200, снабженное диодно-матричным детектором, модель G1315C. Образцы для анализа получали растворением в растворителе такого количества порошка, чтобы получаемая концентрация эталонного раствора составляла 160 мкг/мл для будесонида и 4,5 мкг/мл для формотерол фумарата. Эталонный раствор три раза последовательно вводили до впрыска образца для определения точности системы, выражаемой в виде процентного относительного стандартного отклонения (СОС%), которое должно составлять менее 2%.

Содержание активных ингредиентов определяли из отношения площадей, исходя из пиков эталонного раствора известной концентрации. Количества разложившегося продукта вычисляли как отношение между суммой площадей всех анализируемых пиков, соответствующих продуктам разложения, и пика активного ингредиента, принимаемого за эталон (100%). Все анализируемые пики, площадь хроматограмм которых превышала 0,1% от площади пика активного вещества, вносили в суммарное содержание продуктов разложения.

Характеристика порошка: дифференциальная сканирующая калориметрия.

Дифференциальная сканирующая калориметрия или ДСК представляет собой термоаналитическую методику, применяемую для обнаружения в образце химико-физических явлений, сопровождаемых эндотермическими или экзотермическими эффектами, например изменений фазы, потери воды, химических реакций. При анализе ДСК образец нагревают с постоянной скоростью, при этом количество теплоты, требуемое для повышения температуры образца, зависит от его теплоемкости. Каждое эндотермическое или экзотермическое явление вызывает обратимое или необратимое изменение теплоемкости материала и может быть обнаружено как изменение положения базисной линии термограммы.

Во время нагревания лекарственные формы, содержащие аморфную лактозу, проявляют характерное снижение теплоемкости, соответствующее переходу из стеклообразного состояния в высокоэластичное, при переходе лактозы из аморфного твердого состояния в метастабильное состояние, которое быст-

ро ведет к кристаллизации, характеризующейся экзотермическим пиком. Температура, соответствующая указанным явлениям, зависит от состава образца и условий окружающей среды, при которых осуществляют хранение и получение образца.

Образцы подготавливают в контролируемой окружающей среде (температура $<20^{\circ}\text{C}$, относительная влажность 35-30%). В стандартные алюминиевые тигли для ДСК емкостью 40 мкл помещают взвешенное количество порошка, составляющее от 1 до 3 мг, и герметично закрывают соответствующей крышкой. Затем выполняют калориметрический анализ испытуемых образцов, постепенно нагревая образцы от 20 до 200°C со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Посредством описанного анализа получают термограмму, в которой зарегистрированы термические изменения, сопровождающие постепенное нагревание образца.

Переход из стеклообразного состояния в высокоэластичное (T_g - температура стеклования) определяют из этапа понижения температуры, за которым иногда следует повышение температуры базисной линии, зависящее от энтальпии релаксации. При анализе термограммы независимо от размера образца вычисляют температуру начала явления (T_g начальная). Температура перехода из стеклообразного состояния в высокоэластичное представляет собой показатель стабильности порошка, поскольку стеклование предшествует кристаллизации, которая происходит при температуре, превышающей 100°C . Площадь под экзотермическим пиком кристаллизации может быть найдена интегрированием, и площадь, ограниченная кривой, является показателем содержания аморфной фракции в образце.

Характеристика порошка: испытание на пригодность для вдыхания, проводимое с помощью MSLI.

Многокаскадный жидкостной импиджер (англ. Multi Stage Liquid Impinger, сокращенно MSLI) представляет собой устройство для имитации *in vitro* осаждения ингаляционной лекарственной формы в легких. Ингаляционная лекарственная форма, выпускаемая из подходящего ингалятора или транспортируемая в устройство аспирацией, последовательно осаждается в разных ступенях импиджера в зависимости от аэродинамических параметров порошка, таких как размер частиц, плотность и форма. Каждая ступень MSLI соответствует определенному интервалу аэродинамического размера частиц порошка, которые осаждаются в этой ступени. Для определения распределения аэродинамических размеров частиц порошка применяют ВЭЖХ анализ количества активного ингредиента в каждой ступени, что позволяет рассчитать среднемассовый аэродинамический диаметр (сокращенно СМАД), а также количество пригодной для вдыхания фракции (также называемой фракцией мелких частиц, сокращенно ФМЧ), частицы которой согласно требованиям Европейской Фармакопеи должны иметь аэродинамический диаметр $<5,0$ мкм. Для проведения испытания на пригодность для вдыхания порошки лекарственных форм, используемые в примерах, разделяли и помещали в капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) размера 3, которые помещали в содержащий однократную дозу порошковый ингалятор RS01, модель 7, код 239700001AB (Aerolizer - Plastiapre S.p.A.). Устройство монтировали в соответствии с инструкциями, предоставляемыми производителем, и указаниями, содержащимися в Европейской Фармакопее. Для правильного проведения в каждом испытании на пригодность для вдыхания анализа необходимо выпустить 10 капсул с порошком. Испытания проводили при объемном расходе 60 л/мин в течение 4 с, который обеспечивался падением давления в системе, составляющим 2 кПа. При этом расходе каждой ступени соответствовали фракции следующих аэродинамических диаметров:

- ступень 1: >13 мкм;
- ступень 2: от 13 мкм до $6,8$ мкм;
- ступень 3: от $6,8$ мкм до $3,1$ мкм;
- ступень 4: от $3,1$ мкм до $1,7$ мкм;
- ступень 5 (фильтр): $<1,7$ мкм.

Пригодная для вдыхания фракция (фракция мелких частиц) включает частицы, аэродинамический диаметр которых, вычисленный с помощью специального программного обеспечения (CITDAS Copley), составляет менее 5 мкм.

Аэродинамические параметры ингаляционной лекарственной формы, анализируемой с помощью MSLI, перечислены ниже:

- доставляемая доза (сокращенно ДД), т.е. процентная доля дозы активного ингредиента, выпускаемая из мундштука ингалятора;
- доза мелких частиц (сокращенно ДМЧ): пригодная для вдыхания доза активного ингредиента, частицы которой имеют диаметр $<5,0$ мкм;
- фракция мелких частиц (сокращенно ФМЧ): пригодная для вдыхания фракция (аэродинамический диаметр $<5,0$ мкм) активного ингредиента, выраженная в виде доли от доставляемого количества;
- среднемассовый аэродинамический диаметр (сокращенно СМАД): средний аэродинамический диаметр выпускаемых частиц.

Количественное определение активного вещества в каждой ступени проводили анализом ВЭЖХ, применяя способ определения содержания полезных продуктов и продуктов разложения.

Пример 1.

Для выполнения примера 1 получали порошки, содержащие формотерол fumarate, который представляет собой активный ингредиент, чувствительный к присутствию в лекарственной форме свободной воды. Наряду с порошками, содержащими формотерол, были получены порошки, содержащие различные

количества лейцина и лактозы или маннита. В примере показано защитное действие лактозы по отношению к формотеролу; ее защитный эффект объясняется тем, что лактоза способна "захватывать" свободную воду, присутствующую в лекарственной форме. Для демонстрации защитного действия были приготовлены порошки трех типов:

- порошок, содержащий только формотерол и лейцин;
- 2 порошка, содержащие наряду с формотеролом и лейцином различные количества лактозы;
- 2 порошка, в которых лактоза была заменена другим сахаром, а именно маннитом.

Порошки, содержащие лактозу, имели тенденцию с течением времени поглощать влагу, что приводило к понижению T_g , но разложение, наблюдаемое с течением времени, было ограниченным. Ограниченное разложение, вероятно, объясняется улавливающим действием лактозы по отношению к воде, которая, таким образом, оказывается захваченной жесткой структурой, что предотвращает ее контакт с другими ингредиентами. Напротив, порошок, не содержащий лактозы, с самого начала находился в кристаллическом состоянии и подвергался химическому разложению.

Лучшим из двух порошков, содержащих лактозу, был признан порошок с 50% ее содержанием, поскольку он оказался более стабильным при выдерживании в течение соответствующего времени.

Таблица 1А

Пр.	Активный ингредиент	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

Пр.	T_g (°C)		Размер частиц (мкм)		Разложение (%)	
	T0	T28 суток	T0	T28 суток	T0	T28 суток
1	Не определяли	Не определяли	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 определяли	Не определяли	2,3	2,2	0,2	1,6
5	Не определяли	Не определяли	1,6	1,6	0,1	1,4

Пример 2.

Для выполнения примера получали порошки, содержащие в качестве активного ингредиента будесонид (который обозначен в таблицах как HLSA Bud, где HLSA - сокращение от англ. high loading single active, что означает "высокая концентрация одного активного вещества"), добавляемый в композиции, содержащие лактозу и лейцин в двух различных концентрациях. Наряду с лекарственными формами, содержащими будесонид, были получены другие лекарственные формы, содержащие лактозу и лейцин, а именно три различные концентрации лейцина и лактозу в качестве наполнителя (который обозначен в таблицах как НП), т.е. порошки, содержащие лейцин и лактозу, но не содержащие активного ингредиента. Добавление лейцина в трех различных концентрациях, а именно, 0, 50 и 91,5%, производили для определения его разрыхляющих свойств по отношению к лекарственной форме и определения положительного влияния на такие параметры, как "доставляемая доза" и "фракция мелких частиц".

После получения порошков, используемых в примерах 12, 13 и 14, эти порошки смешивали с тремя порошковыми наполнителями разных типов. Эти три наполнителя также содержали лейцин в трех различных концентрациях (0, 50 и 99,5%). Эта дополнительная часть исследования показывает, что наполнитель может содействовать полному опустошению капсулы. Тем не менее, состав наполнителя является критическим параметром, поскольку наполнитель, содержащий слишком большое количество лейцина, вызывает химическое разложение активного ингредиента.

Согласно настоящему изобретению порошок считается приемлемым, т.е. имеет оптимальные параметры для ингаляционного введения, если

продукты разложения составляют менее 1% от общего количества активного ингредиента в момент времени T0 (продукты разложения при T0 <1% общ.);

доставляемая доза, т.е. процентная доля дозы активного ингредиента, выпускаемая через мундштук ингалятора, превышает 80% в момент времени T3 (ВФ T3 >80%);

фракция мелких частиц, т.е. количество мелких частиц активного ингредиента, размер которых составляет менее 5 мкм, превышает 60% в момент времени T0, и в момент времени T3 (ФМЧ T0 и T3 >60%).

Таблица 2А

Пр.	Активный ингредиент	HLSA Bud (% композиции)				НП (% композиции)			Смесь порошков	
		Bud	Лейцин	Лактоза	Tween 80	Лейцин	Лактоза	Tween 80	HLSA Bud (мг)	ВА (мг)
6	будесонид	8	0	91,5	0,5				5	0
7	будесонид	8	50	41,5	0,5				5	0
8	будесонид	8	91,5	0	0,5				5	0
9	будесонид	8	0	91,5	0,5	0	99,5	0,5	0,1	9,9
11	будесонид	8	0	91,5	0,5	50	49,5	0,5	0,1	9,9
12	будесонид	8	0	91,5	0,5	99,5	0	0,5	0,1	9,9
13	будесонид	8	50	41,5	0,5	0	99,5	0,5	0,1	9,9
14	будесонид	8	50	41,5	0,5	50	49,5	0,5	0,1	9,9
15	будесонид	8	50	41,5	0,5	99,5	0	0,5	0,1	9,9
16	будесонид	8	91,5	0	0,5	0	99,5	0,5	0,1	9,9
17	будесонид	8	91,5	0	0,5	50	49,5	0,5	0,1	9,9
18	будесонид	8	91,5	0	0,5	99,5	0	0,5	0,1	9,9

Таблица 2В

Пр.	Содержание воды (%)		Размер частиц (мкм)		% содержание активного ингредиента	
	T0	T3	T0	T3	T0	T3
6	2,6	2,3	2,0	2,2	102,9	102,3
7	1,9	1,6	1,9	1,9	101,4	99,3
8	0,7	0,4	3,0	3,0	89,3	91,6
9	2,6	1,9	3,1	4,4	95,9	101,9
11	2,2	2,0	2,1	1,9	101,3	104,6
12	1,0	0,4	3,2	3,7	103,4	100,2
13	2,7	1,7	2,9	4,5	102,2	95,3
14	2,6	2,1	2,0	2,0	99,3	103,1
15	0,9	0,5	3,2	3,4	92,9	83,4
16	2,9	1,9	3,6	3,8	98,8	89
17	2,3	2,3	2,4	2,4	99,8	92,6
18	0,4	0,4	3,3	3,5	91,4	62,8

Таблица 2С

Пр.	Разложение (%)			ВФ (%)		ФМЧ (%)	
	T0	T3	Прирост	T0	T3	T0	T3
6	0,0	0,0	0,0	73,7	73,6	45,8	37,9
7	0,4	0,7	0,3	79,1	79,0	67,6	74,4
8	1,6	4,4	2,8	92,6	93,1	69,6	78,5
9	0,0	0,4	0,4	94,3	94,6	35,5	24,0
11	0,0	0,4	0,4	92,9	94,7	44,1	40,0
12	0,0	1,9	1,9	96	96,0	44,3	33,7
13	0,4	0,7	0,3	95,6	95,6	44,3	27,2
14	0,4	1,5	1,1	94,4	95,5	64,6	75,2
15	0,4	13,2	12,8	96	95,8	57,5	65,6
16	1,7	3,0	1,3	95,9	95,6	47,2	18,5
17	1,7	5,6	3,9	92,3	95,7	51,3	72,0
18	1,8	23,7	21,9	95,8	97,0	47,2	79,4

Пример 3.

Для выполнения этого примера получали порошки, содержащие в качестве активного ингредиента формотерол fumarat (который обозначен в таблицах как HLSA FF), добавляемый в композиции, содержащие лактозу и лейцин в двух различных концентрациях. Наряду с лекарственными формами, содержащими формотерол fumarat, были получены другие лекарственные формы, содержащие лактозу и лейцин, а именно три различные концентрации лейцина и лактозу в качестве наполнителя (который обозначен в таблицах как НП), т.е. порошки, содержащие лейцин и лактозу, но не содержащие активного ингредиента. Добавление лейцина в трех различных концентрациях, а именно, 0, 50 и 91,5%, производили для определения его разрыхляющих свойств по отношению к лекарственной форме и определения положительного влияния на такие параметры, как "доставляемая доза" и "фракция мелких частиц".

После получения порошков, используемых в примерах 12, 13 и 14, эти порошки смешивали с тремя порошковыми наполнителями разных типов. Эти три наполнителя также содержали лейцин в трех различных концентрациях (0, 50 и 99,5%). Эта дополнительная часть исследования показывает, что наполнитель может содействовать полному опустошению капсулы. Тем не менее, состав наполнителя является критическим параметром, поскольку наполнитель, содержащий слишком большое количество лейцина, вызывает химическое разложение активного ингредиента.

Согласно настоящему изобретению порошок считается приемлемым, т.е. имеет оптимальные параметры для ингаляционного введения, если

продукты разложения составляют менее 1% от общего количества активного ингредиента в момент времени T₀ (продукты разложения при T₀ <1% общ.);

доставляемая доза, т.е. процентная доля дозы активного ингредиента, выпускаемая через мундштук ингалятора, превышает 80% в момент времени T₃ (ВФ T₃ >80%);

фракция мелких частиц, т.е. количество мелких частиц активного ингредиента, размер которых составляет менее 5 мкм, превышает 60% в момент времени T₀, и в момент времени T₃ (ФМЧ T₀ и T₃ >60%).

Таблица 3А

Пр.	Активный ингредиент	HLSA FF (% композиции)				НП (% композиции)			Смесь порошков	
		Формотерол	Лейцин	Лактоза	Tween 80	Лейцин	Лактоза	Tween 80	HLSA Bud (мг)	BA (мг)
19	формотерол	2,25	0	97,25	0,5				5	0
20	формотерол	2,25	20	77,25	0,5				5	0
21	формотерол	2,25	97,25	0	0,5				5	0
22	формотерол	2,25	0	97,25	0,5	0	99,5	0,5	0,01	9,99
23	формотерол	2,25	0	97,25	0,5	50	49,5	0,5	0,01	9,99
24	формотерол	2,25	0	97,25	0,5	99,5	0	0,5	0,01	9,99
25	формотерол	2,25	20	77,25	0,5	0	99,5	0,5	0,01	9,99
26	формотерол	2,25	20	77,25	0,5	50	49,5	0,5	0,01	9,99
27	формотерол	2,25	20	77,25	0,5	99,5	0	0,5	0,01	9,99
28	формотерол	2,25	97,25	0	0,5	0	99,5	0,5	0,01	9,99
29	формотерол	2,25	97,25	0	0,5	50	49,5	0,5	0,01	9,99
30	формотерол	2,25	97,25	0	0,5	99,5	0	0,5	0,01	9,99

Таблица 3В

Пр.	Содержание воды (%)		Размер частиц (мкм)		% содержание активного ингредиента	
	T0	T3	T0	T3	T0	T3
19	4,2	3,6	2,5	2,85	96,6	97,4
20	3,3	3,3	1,5	1,33	100,3	95,3
21	0,8	0,6	2,6	2,59	95,2	89,3
22	2,8	1,7	3,4	3,98	98,8	90,5
23	3,2	2	2	2,12	98,5	97
24	0,7	0,3	3,3	3,59	95,5	86,1
25	2,6	1,8	3,1	3,88	97,2	88,9
26	2,4	1,7	2,1	2,16	96,8	101,5
27	0,6	0,4	2,8	3,52	92,7	76,5
28	2,6	2,3	3,3	3,82	78,7	73,2
29	2,4	1,8	2,1	2,17	84,6	87,8
30	0,4	0,2	3,2	3,52	93,6	68,8

Таблица 3С

Пр.	Разложение (%)			ВФ (%)		ФМЧ (%)	
	T0	T3	Прирост	T0	T3	T0	T3
19	0,8	0,7	0,0	76,8	79,2	38,9	42,7
20	0,2	0,9	0,7	78,3	79,1	71,9	70,6
21	1,0	6,9	5,9	94,1	95,7	77,8	87,3
22	0,8	0,5	0,0	93,5	90,7	36,9	32,9
23	1,0	0,7	0,0	85,7	81,3	37,5	48,2
24	1,6	6,6	5	96,8	93,9	30,6	37,8
25	0,2	3,9	3,7	96,1	91,8	38	29,8
26	0,2	0,6	0,4	91,4	92,2	73,4	78,1
27	1,3	7,4	6,1	96,6	94	65,1	69,3
28	0,7	5,5	4,8	95	93	39,3	30,8
29	0,8	2,4	1,6	90,1	97,7	45,3	78,9
30	2,3	12,8	10,5	95,5	97,2	71,1	68,3

Пример 4.

Этот пример был выполнен для сравнения продуктов, коммерчески доступных в настоящее время в виде различных лекарственных форм, со смесью, включающей фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, содержащую различные количества будесонида и формотерола.

Коммерчески доступным продуктом, используемым для сравнения, был Symbicort®, выпускаемый Astrazeneca, который доступен в трех различных лекарственных формах со следующими отношениями количества мкг будесонида к количеству мкг формотерол фумарата: 320/9, 160/4,5 и 80/4,5.

Пример выполняли для оценки технических характеристик аэрозоля композиции согласно настоящему изобретению. Следует отметить, что эта композиция может быть введена в половинной дозировке от дозы, взятой для сравнения вышеуказанной лекарственной формы, которая в настоящее время является коммерчески доступной. Такое снижение вводимой дозировки может быть достигнуто при одновременном

сохранении высокой дозировки лекарственного средства, выпускаемой из мундштука, и высокой процентной доли мелких частиц, достаточной для того, чтобы осаждаемое на участок воздействия количество лекарственного средства было фармакологически эффективным;

сохранении высокой дозировки лекарственного средства, выпускаемой из мундштука, и высокой процентной доли мелких частиц, достаточной для того, чтобы осаждаемое на участок воздействия количество лекарственного средства было фармакологически эффективным.

Композиция согласно изобретению содержит следующие порошки:

Таблица 4А

Порошок, содержащий формотерол fumarat (HLSA FF)	
формотерол fumarat	2,25%
лейцин	20,0%
лактоза	77,25%
Tween 80	0,5%

Таблица 4В

Порошок, содержащий будесонид (HLSA Bud)	
будесонид	8,0%
лейцин	50,0%
лактоза	41,5%
Tween 80	0,5%

Таблица 4С

Наполнитель (BA)	
лейцин	50%
лактоза	49,5%
Tween 80	0,5%

Три порошка смешивали способами, рассмотренными выше, получая три лекарственных формы, содержащие будесонид и формотерол в 10 или 3 мг дозах порошка, для сравнения с соответствующими тремя эталонными коммерчески доступными лекарственными формами (табл. 5 и 6).

Таблица 5

Состав 10 мг лекарственных форм (будесонид/формотерол, мкг)			
	A1 (160/4,5)	A2 (80/2,25)	A3 (40/2,25)
HLSA FF	2%	1%	1%
HLSA Bud	20%	10%	5%
BA	78%	89%	94%

Таблица 6

Состав 3 мг лекарственных форм (будесонид/формотерол, мкг)			
	B1 (160/4,5)	B2 (80/2,25)	B3 (40/2,25)
HLSA FF	6,67%	3,33%	3,33%
HLSA Bud	66,67%	33,33%	16,67%
BA	26,66%	63,34%	80,00%

Аэродинамические характеристики трех полученных лекарственных форм, представленных в табл. 5, сравнивали с эталонными коммерчески доступными порошками, проводя испытания с помощью устройства MSLI при 4 кПа.

Таблица 7

ФОРМОТЕРОЛ						
	ВФ (%)	ФМЧ (%)	ФМЧ < 5 мкм (мкг)	ФМЧ < 3,5 мкм (мкг)	ФМЧ < 2 мкм (мкг)	СМАД (мкм)
Symbicort 320/9	54,4 ± 7,8	60,2 ± 2,2	2,9 ± 0,4	2,6 ± 0,4	1,5 ± 0,2	2,1 ± 0,1
A1 160-4,5	88,9 ± 2,2	80,0 ± 2,2	3,2 ± 0,1	2,7 ± 0,1	1,4 ± 0,1	2,3 ± 0,1
B1 160-4,5	80,6 ± 4,7	82,2 ± 1,0	3,0 ± 0,1	2,7 ± 0,1	1,4 ± 0,1	2,1 ± 0,0
БУДЕСОНИД						
	ВФ (%)	ФМЧ (%)	ФМЧ < 5 мкм (мкг)	ФМЧ < 3,5 мкм (мкг)	ФМЧ < 2 мкм (мкг)	СМАД (мкм)
Symbicort 320/9	53,8 ± 8,8	57,2 ± 3,2	98,4 ± 17,2	85,7 ± 14,3	46,9 ± 7,2	2,2 ± 0,1
A1 160-4,5	92,1 ± 1,4	76,9 ± 2,4	113,2 ± 3,7	93,8 ± 3,6	48,3 ± 2,4	2,4 ± 0,1
B1 160-4,5	92,3 ± 3,4	79,7 ± 1,8	120,1 ± 4,3	107,8 ± 4,3	65,0 ± 3,8	2,0 ± 0,0

В табл. 7 представлено сравнение лекарственных форм А1 и В1, рассмотренных в табл. 6 и 7 (дозировка 160/4,5; 96 л/мин-2,5 с), с Symbicort® 320/9 (дозировка 320/9; 58 л/мин-4,1 с).

Таблица 8

ФОРМОТЕРОЛ						
	ВФ (%)	ФМЧ (%)	ФМЧ < 5 мкм (мкг)	ФМЧ < 3,5 мкм (мкг)	ФМЧ < 2 мкм (мкг)	СМАД (мкм)
Symbicort 160/4,5	66,7 ± 13,3	52,7 ± 4,1	1,6 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,7 ± 0,2	2,4 ± 0,1
A2 80-2,25	88,9 ± 4,4	83,0 ± 2,2	1,7 ± 0,0	1,4 ± 0,1	0,8 ± 0,1	2,2 ± 0,1
B2 80-2,25	89,7 ± 5,6	83,3 ± 1,1	1,7 ± 0,0	1,5 ± 0,0	0,9 ± 0,0	2,0 ± 0,0
БУДЕСОНИД						
	ВФ (%)	ФМЧ (%)	ФМЧ < 5 мкм (мкг)	ФМЧ < 3,5 мкм (мкг)	ФМЧ < 2 мкм (мкг)	СМАД (мкм)
Symbicort 160/4,5	73,7 ± 14,3	54,8 ± 2,7	64,8 ± 14,2	55,7 ± 11,8	30,8 ± 6,2	2,3 ± 0,1
A2 80-2,25	96,4 ± 2,3	80,9 ± 2,1	62,4 ± 1,9	53,2 ± 2,0	29,6 ± 2,1	2,2 ± 0,1
B2 80-2,25	100,6 ± 7,2	80,1 ± 1,8	62,8 ± 1,8	56,6 ± 1,6	35,3 ± 0,7	1,9 ± 0,1

В табл. 8 представлено сравнение лекарственных форм А2 и В2, рассмотренных в табл. 5 и 6 (дозировка 80/2,25; 96 л/мин-2,5 с), с Symbicort® 160/4,5 (дозировка 160/4,5; 58 л/мин-4,1 с).

Таблица 9

ФОРМОТЕРОЛ						
	ВФ (%)	ФМЧ (%)	ФМЧ < 5 mm (мкг)	ФМЧ < 3,5 mm (мкг)	ФМЧ < 2 mm (мкг)	СМАД (мкм)
Symbicort 80/4,5	60,0 ± 8,9	60,4 ± 3,1	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,8 ± 0,1	2,2 ± 0,1
A3 40-2,25	88,9 ± 0,0	82,4 ± 1,3	1,7 ± 0,0	1,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1	2,3 ± 0,1
B3 40-2,25	84,5 ± 3,0	82,6 ± 0,9	1,6 ± 0,0	1,4 ± 0,0	0,8 ± 0,0	2,1 ± 0,1
БУДЕСОНИД						
	ВФ (%)	ФМЧ (%)	ФМЧ < 5 mm (мкг)	ФМЧ < 3,5 mm (мкг)	ФМЧ < 2 mm (мкг)	СМАД (мкм)
Symbicort 80/4,5	63,9 ± 9,1	61,4 ± 2,3	31,3 ± 4,4	27,6 ± 3,9	16,0 ± 1,9	2,1 ± 0,0
A3 40-2,25	94,5 ± 1,8	80,7 ± 1,9	30,5 ± 0,9	25,8 ± 1,1	13,9 ± 1,2	2,3 ± 0,1
B3 40-2,25	94,0 ± 2,9	81,5 ± 0,9	30,2 ± 0,2	27,1 ± 0,1	16,2 ± 0,2	2,0 ± 0,0

В табл. 9 представлено сравнение лекарственных форм А3 и В3, рассмотренных в табл. 5 и 6 (дозировка 40/2,25; 96 л/мин-2,5 с), с Symbicort® 80/4,5 (дозировка 80/4,5; 58 л/мин-4,1 с).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для ингаляционного применения, которая включает:

а) частицы полученного распылительной сушкой первого порошка, содержащие будесонид или его фармацевтически приемлемую соль в количествах, превышающих 5 мас.% от массы первого порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 мас.% от массы первого порошка и лактозу в количестве от 20 до 90 мас.% от массы первого порошка;

б) частицы полученного распылительной сушкой второго порошка, содержащие формотерол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, превышающем 1 мас.% от массы второго порошка, лейцин в количестве от 5 до 70 мас.% от массы второго порошка и лактозу в количестве от 20 до 90 мас.% от массы второго порошка;

в) частицы полученного распылительной сушкой третьего порошка, содержащие лейцин в количестве от 5 до 70 мас.% от массы третьего порошка и лактозу в количестве от 20 до 90 мас.% от массы третьего порошка,

и при этом содержание фракции мелких частиц (ФМЧ) в композиции, в которой частицы имеют аэродинамический диаметр менее 5,0 мкм, превышает 60%, а содержание доставляемой дозы (ДД) при ингаляционном применении превышает 90%, и количество будесонида составляет от 30 до 180 мкг, а количество формотерола составляет от 1,5 до 5,5 мкг на доставляемую дозу (ДД) при ингаляционном применении, и молярное отношение количества будесонида к количеству формотерола составляет от 5:1 до 120:1.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что первый порошок и второй порошок дополнительно включают поверхностно-активное вещество в количестве от 0,2 до 2 мас.% от массы каждого порошка.

3. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что количество будесонида превышает 7 мас.% от массы первого порошка.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что количество формотерола превышает 2 мас.% от массы второго порошка.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что количество лейцина в каждом порошке составляет от 18 до 55 мас.%

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что количество лактозы в каждом порошке составляет от 40 до 80 мас.%

7. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из: хлорида бензалкония, цетримида, докузата натрия, глицерилмоноолеата, сложных эфиров сорбита (сорбитана), лаурилсульфата натрия, полисорбатов, фосфолипидов, солей желчной кислоты, полисорбатов, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена.

8. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что количество поверхностно-активного вещества составляет от 0,4 до 0,8 мас.%.

9. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что X50 первого, второго и третьего порошков составляет менее 5 мкм, предпочтительно менее 3 мкм.

10. Композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что в доставляемой дозе (ДД) при ингаляционном применении количество будесонида составляет от 35 до 45 мкг, а количество формотерола составляет от 1,5 до 3 мкг.

11. Композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что в доставляемой дозе (ДД) при ингаляционном применении количество будесонида составляет от 75 до 85 мкг, а количество формотерола составляет от 1,5 до 3 мкг.

12. Композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что в доставляемой дозе (ДД) при ингаляционном применении количество будесонида составляет от 155 до 165 мкг, а количество формотерола составляет от 4 до 5 мкг.

13. Применение композиции по любому из пп.1-12 для лечения астмы в качестве поддерживающей терапии и лечения в случае необходимости.

14. Применение композиции по любому из пп.1-12 для лечения хронического обструктивного заболевания легких.

15. Набор для введения лекарственного средства в виде ингаляционного порошка, включающий дозированное количество композиции по любому из пп.1-12 и устройство для ингаляции.

