

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092373 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.08

(22) Дата подачи заявки
2019.04.10

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)

(54) СУХАЯ ПОРОШКООБРАЗНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ
ИНГАЛЯЦИИ, СОДЕРЖАЩАЯ ТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

(31) 18167617.2; 19386017.8
(32) 2018.04.16; 2019.03.22
(33) EP
(86) PCT/EP2019/059123
(87) WO 2019/201712 2019.10.24
(71)(72) Заявитель и изобретатель:
ЦЕТИ ЮЛИЯ (GR)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к сухой порошкообразной композиции, пригодной для ингаляции с помощью подходящего устройства для ингаляции, содержащей лекарственный тиреоидный гормон и невосстанавливающий сахар или сахароспирт в качестве единственного носителя. Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают более высокой стабильностью, чем соответствующие композиции, содержащие моногидрат лактозы, который обычно используется как носитель для сухих порошкообразных препаратов.

A1

202092373

202092373

A1

СУХАЯ ПОРОШКООБРАЗНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ, СОДЕРЖАЩАЯ ТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

5

Настоящее изобретение относится к стабильным композициям лекарственного тиреоидного гормона, содержащим в качестве единственного носителя невосстанавливающий сахар или сахароспирт, выбранный из трегалозы, рафинозы, маннита и изомальтита, свободным от каких-либо других инертных наполнителей, в форме сухого порошка пригодного для ингаляции с помощью подходящего устройства для ингаляции. Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают более высокой стабильностью чем соответствующие композиции, содержащие моногидрат лактозы - носитель, обычно использующийся для сухих порошкообразных препаратов.

10

15 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

При изучении публикаций предшествующего уровня техники обнаружены некоторые документы, которые можно рассматривать как относящиеся к настоящему изобретению. Однако при более тщательном изучении этих документов оказалось, что эти документы, описанные ниже, не являются подходящими.

20

В JP H05 306235 раскрыты лиофилизированные композиции, содержащие в качестве активного ингредиента паратиреоидный гормон в комбинации с эффективным количеством сахаров и хлорида натрия. Сахаром может являться маннит или трегалоза. Однако паратиреоидный гормон по своей структуре и функциональности отличается от тиреоидных гормонов, таких как левотироксин и лиотиронин. Паратиреоидный гормон представляет собой содержащий 84 аминокислоты полипептид, который регулирует гомеостаз внеклеточного кальция. Кроме того, в этой заявке на патент явно отмечено, что только при совместном использовании сахара и хлорида натрия можно обеспечить соответствующую стабильность лиофилизированной композиции. В этом документе также отмечено, что при использовании только сахара наблюдается ухудшение стабильности. В любом случае, этот документе даже отдаленно не относится к ингаляции. Лиофилизированные композиции, раскрытые в этом

25

30

документе, предназначены для восстановления в водной среде с получением препарата для инъекции. Такие лиофилизированные композиции не предназначены и не являются подходящими для ингаляции.

5 В US2004/0033259A1, который процитирован в US8333192B2, описана стабильная при хранении дозированная форма композиции, содержащая активное лекарственное средство - тироксин. Предпочтительным активным лекарственным средством является левотироксин натрия, предпочтительным альдитом содержащимся в композиции является маннит, и предпочтительным сахаридом является сахароза. В любом случае, предпочтительным препаратом 10 является прессованная таблетка. Альтернативно, препарат можно использовать для заполнения капсул (см. абзац [0033] этого документа). Однако не описан какой-либо препарат, который является подходящим или который можно использовать в виде порошкообразного вещества для ингаляции. Единственное приведенное в этом документе описание порошкообразных веществ относится к 15 приготовлению дозированных форм, таких как таблетки или заполненные твердым веществом капсулы.

В US2016/0143855A1 описаны фармацевтические композиции, содержащие лекарственный тиреоидный гормон. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один углевод, предпочтительно 20 сахарид, и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей (см. пункт 1 формулы изобретения). Хотя в этом документе описаны порошкообразные вещества в виде твердых дозированных форм, но описание препаратов для ингаляции не представлено. При этом для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что не любое 25 порошкообразное вещество является подходящим для ингаляции в дыхательную систему. Рабочие характеристики порошкообразного вещества, предназначенного для ингаляции, в значительной степени, зависят от физических характеристик частиц носителя, таких как их размер, морфология и форма.

30 В US8333192B2 описано устройство, включающее ингалятор, подходящий для введения стабильной сухой порошкообразной смеси, которая представляет собой смесь, содержащую лекарственный тиреоидный гормон, предпочтительно

левотироксин натрия, и другие добавки, такие как частицы лактозы, натриевая соль гликолята крахмала, стеарат магния и силицифицированный тальк.

В примере 14 этого патента US описана сухая порошкообразная композиция, содержащая маннит, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу и
5 стеарат магния. Во-первых, эта композиция явно не является подходящей для ингаляции. Такие компоненты, как микрокристаллическая целлюлоза, FD& C желтый алюминиевый лак (*FD& C yellow Aluminum Lake*) и стеарат магния, определенно не являются подходящими или не предназначены для ингаляции. Кроме того, в примере 14 не приведена информация о размере частиц активных
10 ингредиентов. Кроме того, не упоминается никакой твердый носитель. Таким образом, описанную в примере 14 композицию невозможно рассматривать как сухую порошкообразную фармацевтическую композицию, подходящую для ингаляции.

В заключение следует отметить, что приведенные в этих документах
15 данные невозможно считать относящимися к препаратам предназначенным для ингаляции, содержащим сухой порошкообразный лекарственный тиреоидный гормон и невосстанавливающий сахар или сахароспирт, использующийся в качестве единственного носителя.

Хорошо известно, что после перорального введения примерно 60-80%
20 левотироксина всасывается главным образом в тонкой кишке и подвздошной кишке. Всасывание является наибольшим при введении натощак; поэтому обычно пациентов просят принимать левотироксин натощак и не менее чем за 0,5-1 часа до приема пищи или других лекарственных средств. Введение путем ингаляции может свести к минимуму нежелательные взаимодействия
25 левотироксина с другими лекарственными средствами или пищей, таким образом повышается его биологическая доступность. Проведенные *in vitro* исследования проницаемости клеток Calu-3 показали, что левотироксин может эффективно всасываться через слизистую оболочку дыхательных путей. Кроме того, левотироксин обладает высокой активностью и является терапевтически
30 эффективным при дозах, находящихся в микрограммовом диапазоне, и поэтому, в отличие от перорально вводимых лекарственных средств, он является подходящим для всасывания в легких. Преимущества введения в легкие также включают чрезвычайно большую площадь абсорбирующей поверхности (~80-140

м²), уменьшенные метаболизм и активность переносчика потока по сравнению с пероральным введением, предотвращение эффекта первого прохождения и возможность быстрого начала воздействия.

В сухих порошках для ингаляции обычно используют лактозу, поскольку она является высококристаллической и обладает достаточной сыпучестью. Однако лактоза представляет собой восстанавливающий сахар и это делает ее несовместимой с лекарственными средствами, содержащими первичные аминные фрагменты, такими как тиреоидные гормоны, а именно левотироксин и лиотиронин. Поэтому необходимо разработать обладающую высокой однородностью и стабильностью, подходящую для ингаляции сухую порошкообразную композицию, в которой устранен указанный выше недостаток. Согласно изобретению неожиданно установлено, что сухие порошкообразные композиции, содержащие лекарственный тиреоидный гормон и единственный носитель, выбранный из невосстанавливающих сахаров/сахароспиртов, таких как трегалоза, рафиноза, маннит, изомальтит, при отсутствии какого-либо другого инертного наполнителя, антиоксиданта или консерванта, обладают лучшей стабильностью, чем соответствующие композиции на основе моногидрата лактозы.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с настоящим изобретением лекарственный тиреоидный гормон разбавляют в твердом носителе получая сухую порошкообразную смесь, которая становится псевдооживленной при ее вдыхании субъектом (пациентом). Лекарственным тиреоидным гормоном является один из левотироксина или лиотиронина, или их соли, или их смесь. Твердый носитель выбран из невосстанавливающих сахаров/сахароспиртов, таких как трегалоза, рафиноза, маннит и/или изомальтит.

В соответствии с настоящим изобретением лекарственный тиреоидный гормон находится в форме микронизированного порошка со средним размером частиц от 1 до 10 мкм или от 2 до 5 мкм. Уменьшение размера частиц активного ингредиента до указанного выше значения улучшает общие рабочие характеристики сухой порошкообразной композиции таким образом, что она становится подходящей для ингаляции. Более крупные частицы обычно оседают в полости рта или в глотке, из которых они легко выводятся, тогда как более

мелкие частицы могут совсем не оседать или оседать крайне медленно. Соответственно, для того чтобы улучшить текучесть и уменьшить агрегацию во время доставки активного ингредиента в легкие, размер частиц носителя выбирают таким образом, чтобы он находился в диапазоне от 20 до 400 мкм или от 40 до 200 мкм.

Процедура определения размера частиц (т.е. среднего размера частиц), проведение которой необходимо в настоящем изобретении, хорошо известна специалисту в данной области техники. Обычно определение размера частиц проводят с использованием лазерного дифракционного анализатора размера частиц (т.е. лазерного анализатора размера частиц Analysette 22, выпускающегося фирмой Fritsch GmbH). Средний по объему диаметр и другие параметры, определяющие размер частиц ($D_{10\%}$, $D_{50\%}$ и $D_{90\%}$), рассчитывают автоматически с использованием предоставленного программного обеспечения. Примерно 200-300 мг образца диспергируют в очищенной воде и помещают в кювету для измерения. Определение размера частиц осуществляют при проводимом во время эксперимента перемешивании. Результаты представляют как среднее значение результатов, полученных в пяти экспериментах, с указанием стандартного отклонения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к сухой порошкообразной фармацевтической композиции, состоящей из микронизированного порошка тиреоидного гормона со средним размером частиц от 1 до 10 мкм, разбавленного частицами твердого носителя с размером в диапазоне от 20 до 400 мкм, подходящей для ингаляции, где лекарственным тиреоидным гормоном является один из левотироксина или лиотиронина, или их соли, содержащая в качестве единственного носителя невосстанавливающий сахар или сахароспирт и не содержащей какого-либо другого инертного наполнителя, антиоксиданта или консерванта.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения сухая порошкообразная фармацевтическая композиция содержит микронизированный порошок тиреоидного гормона со средним размером частиц от 1 до 10 мкм и частицы твердого носителя с размером в диапазоне от 20 до 400 мкм, где частицы носителя получены из невосстанавливающих сахаров или сахароспиртов. Предпочтительно, если сухая порошкообразная

фармацевтическая композиция в основном состоит или необязательно состоит только из микронизированного порошка тиреоидного гормона и частиц твердого носителя. В предпочтительном варианте осуществления лекарственным тиреоидным гормоном является левотироксин, лиотиронин или их фармацевтически приемлемые соли. Невосстанавливающий сахар может быть выбран из сахарозы, трегалозы, рафинозы, стахиозы и вербаскозы. Невосстанавливающий сахароспирт может быть выбран из маннита и изомальтита.

В соответствии с настоящим изобретением препарат содержит 5-500 или 10-400 мкг лекарственного тиреоидного гормона и 99,995-99,950 или 99,990-99,600 мг твердого носителя. Соответственно, количество лекарственного тиреоидного гормона составляет 0,005-0,5% или 0,01-0,4% в пересчете на сухую порошкообразную композицию, тогда как количество твердого носителя составляет 99,500-99,995% или 99,600-99,990% в пересчете на сухую порошкообразную композицию.

В соответствии с настоящим изобретением сухие порошкообразные композиции получают по методике геометрического разбавления. Сначала микронизированный лекарственный тиреоидный гормон помещают в изолятор, где отвешивают его необходимое количество и смешивают с равным количеством твердого носителя. Содержащую два порошка смесь растирают и тонко измельчают до обеспечения полного смешивания. Затем, добавляют количество оставшегося носителя, равное количеству содержащейся в ступке смеси, и процедуру растирания повторяют. Эту процедуру повторяют до тех пор, пока со смесью не объединяют все количество носителя. Готовую сухую смесь хранят в герметизированном сосуде из желтого стекла и анализируют ее на однородность и содержание левотироксина.

Настоящее изобретение дополнительно описано с помощью приведенных ниже неограничивающих типичных примеров.

Пример 1

В этом примере описан способ получения сухой порошкообразной композиции, содержащей левотироксин натрия и трегалозу. Получение сухой порошкообразной композиции проводили во вращающемся баке, помещенном в изолятор. Гидрат левотироксина натрия в количестве 0,100 мг и трегалозу в

количестве 0,100 мг помещали в бак и перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,200 мг носителя и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,400 мг трегалозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,800 мг трегалозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 1,600 мг трегалозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 3,200 мг трегалозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 13,333 мг трегалозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 33,333 мг трегалозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 46,934 мг трегалозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Готовую сухую смесь хранили в герметизированных сосудах из желтого стекла и анализировали ее однородность (однородность смеси) и содержание левотироксина. Однородность смеси исследовали путем определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) содержания левотироксина в образцах, отобранных в 10 разных участках бака. Исследование стабильности проводили при длительном хранении (в течение 18 месяцев) при нормальных условиях ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ / $60 \pm 5\%$ относительной влажности (ОВ)), проводя измерения через промежутки времени, равные 6 месяцев.

20 Пример 2

В этом примере описан способ получения сухой порошкообразной композиции, содержащей левотироксин натрия и рафинозу. Получение сухой порошкообразной композиции проводили во вращающемся баке, помещенном в изолятор. Гидрат левотироксина натрия в количестве 0,100 мг и рафинозу в количестве 0,100 мг помещали в бак и перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,200 мг носителя и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,400 мг рафинозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,800 мг рафинозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 1,600 мг рафинозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 3,200 мг рафинозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 13,333 мг рафинозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 33,333 мг

рафинозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 46,934 мг рафинозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Готовую сухую смесь хранили в герметизированных сосудах из желтого стекла и анализировали ее однородность (однородность смеси) и содержание левотироксина. Однородность смеси исследовали путем определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) содержания левотироксина в образцах, отобранных в 10 разных участках бака. Исследование стабильности проводили при длительном хранении (в течение 18 месяцев) при нормальных условиях ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ / $60 \pm 5\%$ ОВ), проводя измерения через промежутки времени, равные 6 месяцев.

Пример 3

В этом примере описан способ получения сухой порошкообразной композиции, содержащей левотироксин натрия и маннит. Получение сухой порошкообразной композиции проводили во вращающемся баке, помещенном в изолятор. Гидрат левотироксина натрия в количестве 0,100 мг и маннит в количестве 0,100 мг помещали в бак и перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,200 мг носителя и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,400 мг маннита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,800 мг маннита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 1,600 мг маннита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 3,200 мг маннита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 13,333 мг маннита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 33,333 мг маннита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 46,934 мг маннита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Готовую сухую смесь хранили в герметизированных сосудах из желтого стекла и анализировали ее однородность (однородность смеси) и содержание левотироксина. Однородность смеси исследовали путем определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) содержания левотироксина в образцах, отобранных в 10 разных участках бака. Исследование стабильности проводили при длительном хранении (в течение 18 месяцев) при

нормальных условиях ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\pm 5\%$ ОВ), проводя измерения через промежутки времени, равные 6 месяцев.

Пример 4

В этом примере описан способ получения сухой порошкообразной композиции, содержащей левотироксин натрия и изомальтит. Получение сухой порошкообразной композиции проводили во вращающемся баке, помещенном в изолятор. Гидрат левотироксина натрия в количестве 0,100 мг и изомальтит в количестве 0,100 мг помещали в бак и перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,200 мг носителя и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,400 мг изомальтита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,800 мг изомальтита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 1,600 мг изомальтита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 3,200 мг изомальтита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 13,333 мг изомальтита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 33,333 мг изомальтита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 46,934 мг изомальтита и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Готовую сухую смесь хранили в герметизированных сосудах из желтого стекла и анализировали ее однородность (однородность смеси) и содержание левотироксина. Однородность смеси исследовали путем определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) содержания левотироксина в образцах, отобранных в 10 разных участках бака. Исследование стабильности проводили при длительном хранении (в течение 18 месяцев) при нормальных условиях ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\pm 5\%$ ОВ), проводя измерения через промежутки времени, равные 6 месяцев.

В сравнительном примере (Пример 5) получали сухую порошкообразную композицию, содержащую левотироксин натрия и обычно используемый для ингаляции носитель - моногидрат лактозы, с использованием способа, предлагаемого в настоящем изобретении. В этом случае получение сухой порошкообразной композиции проводили во вращающемся баке, помещенном в изолятор. Гидрат левотироксина натрия в количестве 0,100 мг и моногидрат лактозы в количестве 0,100 мг помещали в бак и перемешивали при 15 об/мин в

течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,200 мг носителя и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,400 мг моногидрата лактозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 0,800 мг моногидрата лактозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 1,600 мг моногидрата лактозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 3,200 мг моногидрата лактозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 13,333 мг моногидрата лактозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 33,333 мг моногидрата лактозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Затем в бак добавляли 46,934 мг моногидрата лактозы и смесь перемешивали при 15 об/мин в течение 10 мин. Готовую сухую смесь хранили в герметизированных сосудах из желтого стекла и анализировали ее однородность (однородность смеси) и содержание левотироксина. Однородность смеси исследовали путем определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) содержания левотироксина в образцах, отобранных в 10 разных участках бака. Исследование стабильности проводили при длительном хранении (в течение 18 месяцев) при нормальных условиях ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ / $60 \pm 5\%$ ОВ), проводя измерения через промежутки времени, равные 6 месяцев.

Таблица 1. Сухие порошкообразные композиции, описанные в Примерах 1-5

Ингредиент (средний размер частиц)	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
Гидрат левотироксина натрия (2,39 мкм)	0,100 мг	0,100 мг	0,100 мг	0,100 мг	0,100 мг
Трегалоза (64 мкм)	99,900 мг	—	—	—	—
Рафиноза (88 мкм)	—	99,900 мг	—	—	—
Маннит (100 мкм)	—	—	99,900 мг	—	—
Изомальтит (41 мкм)	—	—	—	99,900 мг	—
Моногидрат лактозы (48 мкм)	—	—	—	—	99,900 мг

Специалист в данной области техники способен осуществить получение сухих порошкообразных смесей, содержащих лекарственный тиреоидный гормон при разных концентрациях, с использованием процедур, описанных в Примерах 1-4, и путем смешивания с соответствующими количествами выбранного носителя.

Однородность смеси исследовали путем определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) содержания

левотироксина в образцах, отобранных в 10 разных участках бака. Все композиции являлись однородными, это показывает что композиции являются подходящими для применения для ингаляции.

Таблица 2. Однородность содержащих левотироксин натрия сухих порошкообразных композиций (100 мкг/100 мг)

Образец	Содержание левотироксина (%)				
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
1	102,2	104,8	99,1	99,2	102,5
2	101,5	104,1	100,2	99,2	103,3
3	99,9	103,9	98,8	97,9	103,5
4	101,9	104,9	99,5	97,8	102,1
5	102,2	104,7	98,2	97,1	103,0
6	102,8	105,2	99,2	97,2	103,0
7	101,8	105,4	98,9	101,1	103,7
8	102,3	105,9	98,7	101,5	103,1
9	102,5	104,8	99,5	101,5	103,0
10	101,7	105,3	99,2	100,9	102,6
Среднее	101,9	104,9	99,1	99,3	103,0
SD	0,80	0,60	0,54	1,78	0,48
RSD	0,78	0,57	0,55	1,79	0,47

где SD: стандартное отклонение, RSD: относительное стандартное отклонение

Содержащие левотироксин натрия сухие порошкообразные композиции, полученные в Примерах 1-4, в течение 18 месяцев хранили в герметизированных сосудах из желтого стекла при нормальных условиях, а именно при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и при относительной влажности $60 \pm 5\%$, и исследовали стабильность сухого порошка путем определения содержания левотироксина (%) и содержания примесей. Результаты исследования стабильности сопоставляли с результатами, полученными при исследовании соответствующей сухой порошкообразной композиции, содержащей левотироксин натрия и моногидрат лактозы (сравнительный Пример 5), которую хранили при таких же температуре и относительной влажности.

После хранения при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и при относительной влажности $60 \pm 5\%$, в течение 18 месяцев содержание левотироксина натрия в сухой порошкообразной композиции, содержащей левотироксин натрия и трегалозу, уменьшилось на 3,2%, этот результат существенно лучше результата, полученного для сухой порошкообразной композиции, содержащей левотироксин и моногидрат лактозы, в которой содержание левотироксина натрия уменьшилось на 13,6%.

Таблица 3. Исследование стабильности содержащих левотироксин натрия сухих порошкообразных композиций

Содержащая левотироксин натрия сухая порошкообразная композиция		Содержание левотироксина (%)			
		Условия хранения: 25±2°C / 60±5% ОВ			
Пример	Носитель	t = 0	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Пример 1	Трегалоза	101,9	100,6	99,9	98,7
Пример 2	Рафиноза	104,9	103,8	102,7	101,1
Пример 3	Маннит	99,1	97,3	96,3	94,9
Пример 4	Изомальтит	99,3	98,4	96,4	94,7
Пример 5	Моногидрат лактозы	103,0	96,6	93,9	89,4

5 Исследование содержания примесей в содержащих левотироксин сухих порошкообразных композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, после хранения при 25±2°C / 60±5% ОВ в течение 18 месяцев подтверждало превосходство содержащих левотироксин натрия сухих порошкообразных композиций, содержащих такие носители, как трегалоза, рафиноза, маннит и
10 изомальтит, по сравнению с композицией содержащей моногидрат лактозы. Композиция, содержащая моногидрат лактозы, обладала высоким выраженным в процентах содержанием неизвестных примесей (4,4%), вероятно вследствие образования аддукта левотироксина с лактозой.

15 Таблица 4. Содержание примесей в содержащих левотироксин натрия сухих порошкообразных композициях при хранении в течение 18 месяцев при 25±2°C / 60±5% ОВ

Примесь	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
Лиотиронин (%)	0,17	0,16	0,21	0,24	0,82
TETRAC* (%)	0,08	0,10	0,11	0,15	0,19
T4-бензойная кислота** (%)	0,09	0,11	0,13	0,19	0,25
Суммарное количество других неизвестных примесей (%)	0,58	0,64	0,78	0,91	4,4
Суммарное количество примесей (%)	0,92	1,01	1,23	1,49	5,66

*TETRAC - 3,3',5,5'-тетранодотируоксусная кислота

** T4-бензойная кислота - 3,3',5,5'-тетранодотиромуравьиная кислота

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сухая порошкообразная фармацевтическая композиция для ингаляции, содержащая микронизированный порошок тиреоидного гормона со средним
5 размером частиц от 1 до 10 мкм и частицы твердого носителя с размером в диапазоне от 20 до 400 мкм, где частицы носителя получены из невосстанавливающего сахара или сахароспиртов.
2. Сухая порошкообразная фармацевтическая композиция для ингаляции по
10 п. 1, где композиция состоит из микронизированного порошка тиреоидного гормона и частиц твердого носителя.
3. Сухая порошкообразная фармацевтическая композиция для ингаляции по п. 1 или п. 2, где лекарственным тиреоидным гормоном является левотироксин,
15 лиотиронин или их фармацевтически приемлемая соль.
4. Сухая порошкообразная фармацевтическая композиция для ингаляции по любому из предыдущих пунктов, где невосстанавливающий сахар выбран из сахарозы, трегалозы, рафинозы, стахиозы и вербаскозы, и невосстанавливающий
20 сахароспирт выбран из маннита и изомальтита.
5. Сухая порошкообразная фармацевтическая композиция для ингаляции по любому из п.п. 1-4, где композиция содержит от 0,005% до 0,5% мас./мас. лекарственного тиреоидного гормона.
25
6. Сухая порошкообразная фармацевтическая композиция для ингаляции по любому из п.п. 1-5, где композиция содержит от 99,500% до 99,995% мас./мас. носителя.
- 30 7. Сухая порошкообразная фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где после хранения при 25°C и относительной влажности 60% в течение 18 месяцев в указанной композиции не происходит уменьшение содержания лекарственного тиреоидного гормона, превышающее 5%.