

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040563**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.06.24

(21) Номер заявки

201892350

(22) Дата подачи заявки

2017.04.14(51) Int. Cl. **A61K 9/72** (2006.01)**A61K 9/12** (2006.01)**A61K 31/704** (2006.01)**A61P 1/16** (2006.01)**A61P 31/12** (2006.01)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ НА ОСНОВЕ
ИЗОГЛИЦИРРИЗИНАТА МАГНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ**

(31) **201610237175.3**(32) **2016.04.15**(33) **CN**(43) **2019.06.28**(86) **PCT/CN2017/080583**(87) **WO 2017/177966 2017.10.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:

**Гу Хунмэй, Ван Шаньчунь, Чжан
Сицюань, Хуан Лэй, Сюй Хунцзян,
Сун Вэй, Дун Пин, Сунь Чжунин,
Чжан Ин, Чэнь Дэян (CN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) ZHANG, Mingfa et al.: "Effects of Licorice and its Extracts on Respiratory System", DRUGS & CLINIC, volume 25, number 4, 30 April 2010 (30.04.2010), ISSN: 1674-5515, pages 262-265, particularly page 262, right column, paragraph 2 and page 263, right column, paragraph 2

DING, Nan et al.: "Research on the Comparison Between the Epimerides of 18 α -Glycyrrhizic Acid and 18 β -Glycyrrhizic Acid", CHINESE JOURNAL OF MODERN APPLIED PHARMACY, volume 28, number 13, 31 May 2011 (31.05.2011), ISSN: 1007-7693, pages 1312-1314, particularly page 1312, left column, paragraph 1

LI, Yanli et al.: "Clinical Application of Isoglycyrrhizinate Magnesium Injection", PRACTICAL PHARMACY AND CLINICAL REMEDIES, volume 14, number 6, 30 June 2011 (30.06.2011), pages 521-522, particularly page 521, right column, paragraph 2

CN-A-101396368

CN-A-101023953

(57) Настоящее изобретение принадлежит к области медицины и относится к препарату для ингаляции на основе изоглицирризината магния и его применению для лечения хронического обструктивного заболевания легких или для устранения мокроты; при этом жидкий препарат для использования в ингаляторе дополнительно содержит средство для обеспечения изотоничности, средство для регулирования pH и воду для инъекции, при этом его pH составляет 6,0-8,0, где ингалятор представляет собой ингалятор непрерывного действия или дозированный ингалятор; при этом порошок для ингаляции содержит микронизированный изоглицирризинат магния и один или более фармацевтически приемлемых носителей, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой лактозу; и при этом размер частиц изоглицирризината магния составляет 0,5-10 мкм, фармацевтически приемлемый носитель представляет собой измельченную лактозу, просеянную лактозу или смесь просеянной лактозы и мелкодисперсной лактозы, где распределение частиц по размеру для измельченной лактозы находится в диапазоне от 1 до 350 мкм, распределение частиц по размеру для просеянной лактозы находится в диапазоне от 1 до 200 мкм и распределение частиц по размеру для мелкодисперсной лактозы находится в диапазоне от 1 до 60 мкм.

B1**040563****040563****B1**

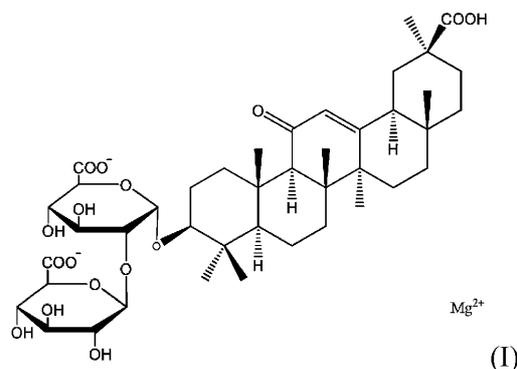
Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент Китая № 201610237175.3, поданной 15 апреля 2016 г., и ее содержание включено посредством ссылки во всей своей полноте в текст данной заявки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение принадлежит к области медицины и относится к препарату для ингаляции на основе изоглицирризиновой кислоты или ее соли и, в частности, относится к препарату для ингаляции на основе изоглицирризината магния и его применению при получении лекарственных средств для лечения заболеваний дыхательной системы.

Предпосылки к созданию изобретения



Солодка является широко используемым лекарственным растением, а основным его активным ингредиентом являются разновидности глицирризиновой кислоты, а именно 18β-глицирризиновая кислота и 18α-глицирризиновая кислота (также известная как изоглицирризиновая кислота). В патенте Китая ZL02111693.8 раскрыто новое соединение изоглицирризинат магния (со структурой, показанной в формуле I, с молекулярной массой 845), причем большое количество фармакологических и биохимических исследований подтвердило, что оно может очевидным образом предотвращать повышение уровня трансаминазы в сыворотке крови животных, уменьшать дегенерацию клеток печени, некроз и инфильтрацию воспалительных клеток и способствовать регенерации гепатоцитов в животных моделях с повреждением печени, индуцированным различными гепатотоксическими агентами (например, острое повреждение печени у крыс, индуцированное D-галактозамином, хроническое повреждение печени и цирроз печени у крыс, индуцированные четыреххлористым углеродом, и иммунное повреждение печени у черных мышей, индуцированное Gal/FCA), и эффективность изоглицирризината магния в отношении противодействия повреждению печени была очевидным образом выше, чем у глицирризиновой кислоты, встречающейся в природе.

Солодка обладает обширными фармакологическими эффектами. В традиционной китайской медицине считается, что солодка и ее экстракты обладают многими эффектами, такими как стимуляция деятельности сердца, устранение мокроты, облегчение кашля, облегчение астмы, защита легких, антибактериальный и противовирусный эффект широкого спектра действия и т.д. Значительное внимание уделяется исследованиям фармакодинамики ее активных ингредиентов и новых лекарственных форм.

В патенте Китая ZL200410041923.8 раскрыты препарат в виде геля на основе изоглицирризината магния и его применение в получении лекарственных средств для лечения псориаза, хронического атопического дерматита, контактного дерматита и других аллергических кожных заболеваний. В патенте Китая ZL200510106108.X раскрыты препарат на основе изоглицирризината магния для внутривенного введения и его применение в получении лекарственных средств для лечения заболевания печени; в патенте Китая ZL200510106109.4 раскрыты препарат на основе изоглицирризината магния для перорального применения и его применение в получении лекарственных средств для лечения заболевания печени, экземы, дерматита, псориаза и крапивницы; в патенте Китая ZL200510106110.7 раскрыты препарат на основе изоглицирризината магния для наружного применения и его применение в лекарственных средствах для лечения псориаза, хронического атопического дерматита, контактного дерматита и других аллергических дерматологических заболеваний; в патенте Китая ZL200610098077.2 раскрыты лиофилизированный порошок на основе изоглицирризината магния для инъекции и способ его получения.

Вирусный гепатит является инфекционным заболеванием с патологическими изменениями печени, вызванными различными вирусами гепатита. Основными клиническими проявлениями являются потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в области верхней части живота, боль в печени и усталость. У некоторых пациентов может наблюдаться желтуха, лихорадка и увеличение печени с сопутствующим повреждением печени. Хронический вирусный гепатит представляет собой случай заболевания, при котором вирусный гепатит длится полгода или более. Изоглицирризинат магния является клинически пригодным для лечения хронического вирусного гепатита и снижения нарушений функции печени, но соблюдение пациентом режима лечения является плохим, поскольку его следует вводить внутривенно. Ступенчатая тера-

пия, также известная как "переходная терапия", представляет собой новый способ лечения, предложенный американскими и европейскими учеными в 1980-х гг., который предусматривает, что при лечении заболеваний с использованием лекарственных средств парентеральное введение (внутривенная инъекция) используют на начальной стадии в течение 2-3 дней с последующей заменой на пероральное введение, после того как клинические симптомы в целом стабилизированы и улучшены. Хотя внутривенное капельное введение используется для своевременного лечения пациентов, которым нельзя осуществлять введение перорально, это неизбежно приведет к соответствующим побочным реакциям, таким как инфузионная реакция, сосудистая стимуляция и флебит, вызывая боль у пациентов. Ступенчатая терапия может сократить время внутривенного введения и уменьшить частоту возникновения побочных реакций, связанных с инфузией, что может значительно сократить время госпитализации пациентов, сэкономить расходы отдельных лиц и медицинских учреждений, сберечь ограниченные экономические ресурсы и сократить связанные с этим социально-трудовые потери, вызванные госпитализацией пациентов. В настоящее время клинически рекомендуемая ступенчатая терапия для хронического гепатита относительно проста и общепринятым способом является внутривенная инфузия препарата для инъекции на основе изоглицирризината магния плюс пероральное введение капсулы глицирризината диаммония. Поскольку клетки печени не являются единственными клетками-хозяевами вируса гепатита, существует проблема низкой биодоступности при использовании препарата на основе глицирризината диаммония для лечения вирусного гепатита, и необходимо увеличивать дозировку для достижения желаемого терапевтического эффекта, однако риск побочных эффектов лекарственного средства также одновременно увеличивается. Следовательно, существует острая необходимость поиска лучшего фармацевтического препарата на основе изоглицирризината магния и обеспечения ступенчатой терапии для лечения хронического вирусного гепатита, характеризующейся высокой биодоступностью.

Препарат для ингаляции означает препарат, который доставляет лекарственное средство с помощью определенного устройства в виде аэрозоля в дыхательный тракт и/или легкие для оказания местного или системного воздействия. Свойства самого лекарственного средства также оказывают большее влияние на процесс абсорбции. Доза мелкодисперсных частиц является важным параметром для оценки эффективности препаратов для ингаляции. Контроль аэродинамического размера частиц порошка, изменение свойств поверхности и регулирование типа и размера носителя могут увеличить дозу мелкодисперсных частиц и степень осаждения в легких, тем самым увеличивая биодоступность. Что касается препарата для ингаляции в виде сухого порошка, если частицы лекарственного средства обладают высокой гигроскопичностью, то во время получения лекарственного средства и его хранения с большой степенью вероятности будут возникать агрегация, увеличение частиц лекарственного средства и стратификация, тем самым влияя на количество осаждения частиц лекарственного средства в легких и дополнительно влияя на эффективность. Кроме того, лекарственное средство с правильной растворимостью в дыхательной системе (как, например, в продуктах секреции органов дыхания или альвеолярной жидкости) абсорбируется лучше; абсорбция лекарственного средства в легком представляет собой пассивную диффузию, и липидорастворимость молекулы лекарственного средства играет важную роль в этом процессе. Большинство липидорастворимых лекарственных средств абсорбируется двухслойной липидной мембраной альвеолярных эпителиальных клеток, поэтому лекарственное средство с более высоким коэффициентом распределения масло/вода может поглощаться быстрее; эффект абсорбции лекарственного средства в легком также связан с молекулярной массой, при этом большинство лекарственных средств с малыми молекулами поглощаются через поры альвеолярных эпителиальных клеток, так что лекарственные средства с меньшей молекулярной массой, как правило, абсорбируются быстрее. Ранее не сообщалось о применении изоглицирризината магния, полученного в виде препарата для ингаляции, для лечения заболеваний, при этом молекулярная масса изоглицирризината магния является умеренной, поэтому его получение в виде препарата для ингаляции может представлять собой трудную задачу.

Хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) является распространенным и часто возникающим заболеванием дыхательной системы, характеризующимся полностью не обратимым и постоянным ограничением воздушного потока. С прогрессивным развитием ограничения воздушного потока увеличивается хроническая воспалительная реакция дыхательных путей и легких, вызванная вредными частицами или газами, и острые обострения и осложнения часто влияют на тяжесть общего заболевания пациентов. Сообщается, что заболеваемость и смертность от COPD с каждым годом возрастают, и в настоящее время оно является четвертой ведущей причиной смерти в мире, серьезно угрожая здоровью людей, и стало важной проблемой общественного здравоохранения из-за его тяжелого социального и экономического бремени. Начало COPD может проявляться как стабильная фаза и фаза острого приступа. Лечение COPD в стабильной фазе включает лечение лекарственными средствами и немедикаментозное лечение. Основными лекарственными препаратами являются бронхолитики, глюкокортикоиды, отхаркивающие средства (муколитические средства), антиоксиданты, иммуномодуляторы, вакцины и т.д., а долгосрочные регулярные глюкокортикоиды для ингаляции являются более подходящими для пациентов, страдающих от тяжелой формы COPD (III степень) и очень тяжелой формы COPD (IV степень) (FEV1 <50% от расчетного); это лечение может снизить частоту острых приступов и улучшить качество жизни. Немедикаментозное лечение включает в себя обучение и ведение, осуществление контроля за-

грязнения на рабочем месте или окружающей среды, кислородную терапию, реабилитационную терапию и хирургическое лечение, в то время как его целью является облегчение симптомов, улучшение состояния здоровья, повышение иммунитета, предотвращение прогрессирования заболевания, сокращение количества острых приступов, уменьшение смертности, повышение выносливости и улучшение качества жизни. Тем не менее исследования подтвердили, что современное лечение не может устранить долгосрочную тенденцию снижения функции легких у пациентов, страдающих от COPD, особенно чувствуется недостаток эффективной профилактики и лечения прогрессирующего снижения функции легких в стабильной фазе, а долгосрочное применение глюкокортикоидов и агонистов β_2 -рецепторов неизбежно приводит к некоторым побочным эффектам. Таким образом, все же необходимо найти лучшие лекарственные средства и препараты для лечения COPD.

Кашель, мокрота и астма являются тремя распространенными симптомами, связанными с дыхательной системой, которые одновременно присутствуют и взаимодействуют друг с другом, что не только причиняет боль пациентам, но и угрожает их жизни. Отхаркивающее средство представляет собой лекарственное средство, которое может прореживать мокроту, уменьшать вязкость и облегчать откашливание. В то же время оно ускоряет мукоцилиарное движение слизистой оболочки дыхательных путей, улучшает функцию переноса мокроты, ослабляет раздражение слизистой оболочки дыхательных путей, косвенно снимает кашель и астму и способствует осуществлению контроля вторичных инфекций.

Учитывая увеличение применения аэрозольной ингаляционной терапии при заболеваниях дыхательной системы, особенно в устранении мокроты и лечении распространенных заболеваний, таких как астма, COPD и т.п., рынок препаратов для ингаляции является достаточно перспективным. В настоящее время не сообщалось о применении препаратов для ингаляции на основе глицирризиновой кислоты в получении лекарственных средств для устранения мокроты и лечения хронического обструктивного заболевания легких.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния для лечения хронического обструктивного заболевания легких, где препарат для ингаляции представляет собой жидкий препарат для использования в ингаляторе или порошок для ингаляции, при этом жидкий препарат для использования в ингаляторе содержит средство для обеспечения изотоничности, средство для регулирования pH и воду для инъекции, при этом его pH составляет 6,0-8,0, где ингалятор представляет собой ингалятор непрерывного действия или дозированный ингалятор; при этом порошок для ингаляции содержит микронизированный изоглицирризинат магния и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Препарат для ингаляции согласно настоящему изобретению представляет собой порошок для ингаляции, содержащий микронизированный изоглицирризинат магния и один или более фармацевтически приемлемых носителей, где размер частиц микронизированного изоглицирризината магния составляет 0,5-10 мкм. Предпочтительно размер частиц микронизированного изоглицирризината магния составляет 0,5-5 мкм.

Фраза "размер частиц изоглицирризината магния составляет 0,5-10 мкм", как используется в настоящем изобретении, означает, что размер частиц большей части изоглицирризината магния (активный фармацевтический ингредиент, API) находится в диапазоне 0,5-10 мкм, и, кроме того, распределение частиц по размеру изоглицирризината магния ограничено $X_{10} \geq 0,5$ мкм, $X_{80} \leq 10$ мкм.

Показатель " X_{10} " в настоящем изобретении относится к размеру частиц с распределением 10%, т.е. объемное содержание частиц с размером частиц меньше, чем данный, составляет 10% от общего числа частиц; " X_{50} " относится к размеру частиц с распределением 50%, т.е. объемное содержание частиц с размером частиц меньше, чем данный, составляет 50% от общего числа частиц; " X_{80} " относится к размеру частиц с распределением 80%, т.е. объемное содержание частиц с размером частиц меньше, чем данный, составляет 80% от общего числа частиц; " X_{90} " относится к размеру частиц с распределением 90%, т.е. объемное содержание частиц с размером частиц меньше, чем данный, составляет 90% от общего числа частиц.

"Фармацевтически приемлемый носитель" согласно настоящему изобретению выбран из лактозы, маннита, трегалозы или глицина, предпочтительно лактозы, более предпочтительно измельченной лактозы, просеянной лактозы или смеси просеянной лактозы и мелкодисперсной лактозы, где распределение частиц по размеру измельченной лактозы находится в диапазоне от 1 до 350 мкм, предпочтительно с распределением частиц по размеру $X_{50} < 30-110$ мкм; распределение частиц по размеру просеянной лактозы находится в диапазоне от 1 до 200 мкм, предпочтительно с распределением частиц по размеру $X_{50} < 35-115$ мкм; распределение частиц по размеру мелкодисперсной лактозы находится в диапазоне от 1 мкм до 60 мкм, предпочтительно с распределением частиц по размеру $X_{90} < 45$ мкм.

Термин "измельченная лактоза", используемый в настоящем изобретении, относится к лактозе, которая механически измельчается до разной степени измельчения, а распределение частиц по размеру варьирует в зависимости от разных сортов измельченной лактозы; более конкретно распределение частиц по размеру находится в диапазоне от 1 до 350 мкм, с распределением частиц по размеру $X_{50} < 30-110$ мкм.

Термин "просеянная лактоза", используемый в настоящем изобретении, относится к лактозе, которая может иметь относительно узкое распределение частиц по размеру в результате просеивания; более конкретно распределение частиц по размеру находится в диапазоне от 1 до 200 мкм, с распределением частиц по размеру $X_{50} < 35-115$ мкм. Термин "мелкодисперсная лактоза", используемый в настоящем изобретении, включает микронизированную лактозу и тонкоизмельченную лактозу с узким распределением частиц по размеру; более конкретно распределение частиц по размеру микроизмельченной лактозы находится в диапазоне от 1 до 60 мкм, с распределением частиц по размеру $X_{90} < 45$ мкм.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения вышеуказанный микронизированный изоглицирризинат магния и носители смешивают вместе и загружают в капсулу или блистер. В дополнительном варианте осуществления каждая капсула или блистер содержит 1-50 мг микронизированного изоглицирризината магния и 0-50 мг лактозы. Предпочтительно каждая капсула или блистер содержит 1-30 мг микронизированного изоглицирризината магния и 1-40 мг лактозы.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения порошок для ингаляции согласно настоящему изобретению дополнительно содержит одну или более фармацевтически приемлемых добавок.

Термин "фармацевтически приемлемая добавка", используемый в настоящем изобретении, включает одну или более добавок, выбранных из поверхностно-активных веществ, смазывающих средств и ароматизирующих средств.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая добавка представляет собой поверхностно-активное вещество, такое как фосфолипид, полоксамер.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая добавка представляет собой смазывающее средство, такое как стеарат магния, микронизированный силикагель, тальковый порошок.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая добавка представляет собой ароматизирующее средство, в том числе природные ароматизирующие средства и синтетические ароматизаторы. Природное ароматизирующее средство представляет собой, к примеру, масло перечной мяты, масло из апельсиновой кожуры, масло корицы, масло из мяты колосистой, мятную воду, сложную апельсиновую настойку; синтетический ароматизатор представляет собой, к примеру, банановый ароматизатор, ананасовый ароматизатор и апельсиновый ароматизатор.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения количество изоглицирризината магния составляет от 0,1 до 5 мг/мл, предпочтительно от 0,1 до 2,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления количество изоглицирризината магния составляет от 0,1 до 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления количество изоглицирризината магния составляет от 0,5 до 2,5 мг/мл.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения средство для обеспечения изотоничности представляет собой одно или более средств, выбранных из глюкозы, хлорида натрия, хлорида калия, маннита, предпочтительно хлорид натрия.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения средство для регулирования pH представляет собой одно или более средств, выбранных из гидроксида натрия, гидроксида аммония, хлористоводородной кислоты, карбоната натрия, бикарбоната натрия, разбавленной серной кислоты, лимонной кислоты, цитрата натрия, уксусной кислоты, винной кислоты, ацетата натрия или динатрия гидрофосфата, предпочтительно гидроксид аммония или гидроксид натрия.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения pH составляет 6,5-7,0.

Предпочтительно жидкий препарат для использования в ингаляторах предусмотрен в виде упаковки с однократной дозой, и емкость упаковки с однократной дозой составляет 1, 2 или 5 мл. Предпочтительно размер составляет 2 мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения препарат для ингаляции представляет собой жидкий препарат для использования в ингаляторах, предусмотренный в виде многодозовой упаковки, и емкость многодозовой упаковки составляет 10, 20 или 30 мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий препарат для использования в ингаляторах содержит ароматизирующее средство, в том числе природные ароматизирующие средства и синтетические ароматизаторы. Природное ароматизирующее средство представляет собой, к примеру, масло перечной мяты, масло апельсиновой кожуры, масло корицы, масло из мяты колосистой, мятную воду, сложную апельсиновую настойку; синтетический ароматизатор представляет собой, к примеру, банановый ароматизатор, ананасовый ароматизатор и апельсиновый ароматизатор.

Одной целью настоящего изобретения является обеспечение режима дозирования для препарата для ингаляции на основе изоглицирризиновой кислоты или ее соли, где указанный режим предусматривает частоту введения указанного препарата для ингаляции субъекту, выбранную из следующего: до трех раз в день, до двух раз в день, до одного раза в день и до одного раза в два дня, предпочтительно до двух раз в день.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено применение препарата для ингаляции на основе изоглицирризиновой кислоты или ее соли в получении отхаркивающего средства, где отхарки-

вающее средство представляет собой лекарственное средство, которое может способствовать прореживанию мокроты, снижению вязкости и может облегчать откашливание, где изоглицирризиновая кислота или ее соль выбрана из изоглицирризината магния; при этом препарат для ингаляции представляет собой жидкий препарат для использования в ингаляторе или порошок для ингаляции; при этом жидкий препарат для использования в ингаляторе дополнительно содержит средство для обеспечения изотоничности, средство для регулирования pH и воду для инъекции, при этом его pH составляет 6,0-8,0, где ингалятор представляет собой ингалятор непрерывного действия или дозированный ингалятор; и при этом порошок для ингаляции содержит микронизированный изоглицирризинат магния и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения количество изоглицирризината магния составляет от 0,1 до 5 мг/мл, предпочтительно от 0,2 до 2,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления количество изоглицирризината магния составляет от 0,2 до 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления количество изоглицирризината магния составляет от 0,5 до 2,5 мг/мл.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения средство для обеспечения изотоничности представляет собой одно или более средств, выбранных из глюкозы, хлорида натрия, хлорида калия, маннита, предпочтительно хлорида натрия.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения средство для регулирования pH представляет собой одно или более средств, выбранных из гидроксида натрия, гидроксида аммония, хлористоводородной кислоты, карбоната натрия, бикарбоната натрия, разбавленной серной кислоты, лимонной кислоты, цитрата натрия, уксусной кислоты, винной кислоты, ацетата натрия или динатрия гидрофосфата, предпочтительно гидроксида аммония или гидроксида натрия.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения pH составляет 6,5-7,0.

Предпочтительно жидкий препарат для использования в ингаляторах предусмотрен в виде упаковки с однократной дозой и емкость упаковки с однократной дозой составляет 1, 2 или 5 мл. Предпочтительно размер составляет 2 мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения препарат для ингаляции предусмотрен в виде жидкого препарата для использования в ингаляторах в виде многодозовой упаковки и емкость многодозовой упаковки составляет 10, 20 или 30 мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий препарат для использования в ингаляторах содержит ароматизирующее средство, в том числе природное ароматизирующее средство и синтетический ароматизатор. Природное ароматизирующее средство представляет собой, к примеру, масло перечной мяты, масло апельсиновой кожуры, масло корицы, масло из мяты колосистой, мятную воду, сложную апельсиновую настойку; синтетический ароматизатор представляет собой, к примеру, банановый ароматизатор, ананасовый ароматизатор и апельсиновый ароматизатор.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения анализ выведения фенолового красного у мыши используют для оценки влияния препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на трахейную секрецию мышей.

Химическим названием термина "изоглицирризиновая кислота" является (18 α ,20 β)-20-карбокситетрагидро-3H-пираноглюкуроновая кислота.

Химическим названием термина "изоглицирризинат магния" является (18 α ,20 β)-20-карбокситетрагидро-3H-пираноглюкуронат магния, его структура показана в формуле I. Термин дополнительно включает его гидраты, такие как тетрагидрат.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что изоглицирризинат магния со средней молекулярной массой может быть получен в виде препарата для ингаляции, который имеет высокую скорость опорожнения и высокую долю мелкодисперсных частиц, а введение посредством ингаляции может приводить к быстрому попаданию изоглицирризина магния в кровоток в легком, тем самым поступая в кровообращение для оказания системного воздействия. По сравнению с обычными препаратами для перорального применения биодоступность препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния значительно улучшена, поэтому дозировка и риск возникновения токсических побочных эффектов могут быть снижены; по сравнению с инъекцией биодоступность препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния является эквивалентной, однако пациенту нужно лишь осуществлять активный или пассивный прием препарата для ингаляции, что значительно снижает боль, вызванную инъекцией, и улучшает соблюдение пациентом режима лечения. Следовательно, препарат для ингаляции согласно настоящему изобретению чрезвычайно подходит для ступенчатого применения вместе с инъекционным раствором, а боль и затраты на лечение, вызванные инъекцией, снижаются, обеспечивая при этом эффективность.

В животной модели хронического обструктивного заболевания легких у крыс, индуцированного вдыханием сигаретного дыма, препарат для ингаляции на основе изоглицирризината магния может облегчить клинические симптомы крыс, страдающих от COPD, ингибировать инфильтрацию воспалительными факторами нейтрофилов у крыс, страдающих от COPD, значительно снизить воспаление легких, улучшить состояние бронхиальной стенки, уменьшить секрецию бронхиальной слизи и улучшить течение

ние эмфиземы, в то время как эксперимент доказал, что он оказывает значительный эффект на лечение COPD. В то же время эффективность различных способов введения изоглицирризината магния отличается, а способ аэрозольной ингаляции (0,4 мг/мл жидкого препарата изоглицирризината магния для использования в ингаляторах, 30 мин) оказывает самое значительное влияние на снижение воспаления.

В животной модели хронического обструктивного заболевания легких у мышей, индуцированного липополисахаридом (LPS), по сравнению с модельной группой в каждой группе с введением дозы, получающей препарат для ингаляции на основе изоглицирризината магния, значительно снижается количество лейкоцитов в бронхиальном дыхательном пути мышей. В случае введения препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния в виде жидкого препарата для использования в ингаляторах два раза в день терапевтический эффект в группах с низкой дозой и средней дозой сопоставим с терапевтическим эффектом в группе положительного контроля, а терапевтический эффект в группе с высокой дозой несколько слабее, чем в группах с низкой дозой и средней дозой. Кроме того, терапевтический эффект при введении изоглицирризината магния два раза в день выше, чем при введении один раз в день при той же дозе.

Методика анализа с использованием выведения фенолового красного у мыши использовалась для оценки влияния препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на трахейную секрецию у мышей, и было установлено, что выведение фенолового красного при введении путем аэрозольной ингаляции в течение 15 мин (0,2 мг/мл жидкого препарата на основе изоглицирризината магния для использования в ингаляторах) значительно увеличивается по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано ниже в сочетании с конкретными примерами. Следует понимать, что данные примеры предусмотрены исключительно для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Способы анализа, которые не указывают конкретные условия в следующих примерах, могут быть осуществлены при обычных условиях или при условиях, рекомендованных изготовителем. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое известно специалистам в данной области техники.

Примеры

Пример 1. Порошок для ингаляции на основе изоглицирризината магния.

Изоглицирризинат магния микронизировали с получением образцов со следующими диапазонами различных размеров частиц.

Размер частиц активного ингредиента	X ₁₀ /мкм	X ₅₀ /мкм	X ₉₀ /мкм
Большой размер частиц	1,47	5,75	17,24
Средний размер частиц	1,38	5,08	12,64
Малый размер частиц	0,58	2,03	5,69

Пример 1a.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (большой размер частиц)	1 г
Лактоза А	2 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям общего правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопеи".

Пример 1b.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (средний размер частиц)	1 г
Лактоза А	2 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям общего правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопей".

Пример 1с.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (малый размер частиц)	1 г
Лактоза А	2 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям общего правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопей".

Сравнение ключевых показателей качества.

Показатель качества	Пример 1а	Пример 1b	Пример 1с
Скорость опорожнения	99%	99%	99%
Доля мелкодисперсных частиц	13%	20%	32%

Доза мелкодисперсных частиц являлась важным параметром для оценки эффективности препарата для ингаляции. Размер частиц изоглицирризината магния оказывал существенное влияние на долю мелкодисперсных частиц, являющихся ключевым показателем качества порошка для ингаляции. Следовательно, размер частиц изоглицирризината магния контролировали в пределах диапазона 0,5-10 мкм. Доля мелкодисперсных частиц составляла >15%, согласуясь с нормами фармакопей.

Пример 2. Порошок для ингаляции на основе изоглицирризината магния.

Сравнивали влияния лактозы различных типов и различных размеров на ключевые показатели качества порошка для ингаляции на основе изоглицирризината магния.

Тип лактозы	Описание	размер частиц/мкм
Лактоза А	просеянная лактоза с узким распределением частиц по размеру	X ₁₀ : 30-60; X ₅₀ : 70-110; X ₉₀ : 110-150
Лактоза В		X ₁₀ : 7-22; X ₅₀ : 40-70; X ₉₀ : 80-120
Лактоза С	измельченная лактоза со строго контролируемым средним размером частиц	X ₁₀ : 5-15; X ₅₀ : 50-100; X ₉₀ : 120-160
Лактоза D	измельченная лактоза с широким распределением частиц по размеру	40%-60% < 45; 75%-100% < 100; 90%-100% < 150; 99,5%-100% < 315
Лактоза Е	тонкоизмельченная лактоза с узким распределением частиц по размеру	90%-100% < 45; 98%-100% < 63; 100% < 150
Лактоза F	микронизированная лактоза	X ₅₀ < 5; X ₉₀ < 10

Примечание. Обычный диапазон размеров частиц лактозы D составляет: X₁₀ - 1-10 мкм; X₅₀ - 30-50 мкм; X₉₀ - 70-150 мкм.

Пример 2а.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (малый размер частиц)	1 г
Лактоза В	2 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям обще-

го правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопей".

Пример 2b.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (малый размер частиц)	1 г
Лактоза С	2 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям общего правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопей".

Пример 2с.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (малый размер частиц)	1 г
Лактоза D	2 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям общего правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопей".

Пример 2d.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (малый размер частиц)	1 г
Лактоза E	2 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям общего правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопей".

Пример 2e.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (малый размер частиц)	1 г
Лактоза A	1,5 г
Лактоза F	0,5 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям общего правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопеи".

Пример 2f.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния (малый размер частиц)	1 г
Лактоза В	1,5 г
Лактоза F	0,5 г
Количество препарата	100 капсул

Процесс получения.

1. Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и предусмотренное количество лактозы.

2. Затем просеивали и смешивали.

3. Капсулы заполняли при норме 30 мг/капсула, и каждая капсула содержала 10 мг изоглицирризината магния.

4. Ключевые показатели качества порошка для ингаляции определяли согласно требованиям общего правила 0111 в части четвертой "Китайской фармакопеи".

Сравнение ключевых показателей качества.

Показатели качества	Пример 2a	Пример 2b	Пример 2c	Пример 2d	Пример 2e	Пример 2f
Скорость опорожнения	99%	97%	97%	90%	97%	98%
Доля мелкодисперсных частиц	35%	40%	46%	48%	43%	45%

Различные типы и различные размеры частиц лактозы существенно влияли на ключевые показатели качества порошка для ингаляции. Доля мелкодисперсных частиц в образце, полученном посредством только просеянной лактозы и активного ингредиента, была ниже, но доля мелкодисперсных частиц может быть значительно увеличена при добавлении определенного количества мелкодисперсной лактозы при получении образца. Доля мелкодисперсных частиц образца, полученного посредством измельченной лактозы и активного ингредиента, была выше.

Пример 3. Жидкий препарат изоглицирризината магния для использования в ингаляторах.

Рецептура.

Изоглицирризинат магния	10 г
Хлорид натрия	18 г
Гидроксид аммония	в достаточном количестве
Вода для инъекции	до 2000 мл
Количество препарата	1000 препаратов

Процесс получения.

Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и хлорида натрия и добавляли в 1800 мл воды для инъекции, перемешивали до полного растворения. Затем добавляли гидроксид аммония для доведения значения pH раствора до 6,5-7,0 и к полученному раствору добавляли воду для инъекции с получением 2000 мл, фильтровали и стерилизовали, заполняли упаковку по 2 мл в каждую с получением жидкого препарата для использования в ингаляторах, содержащего 10 мг изоглицирризината магния.

Основные показатели технической оценки.

Момент времени	0 день	Ускоренное старение течение 1 месяца	Ускоренное старение в течение 2 месяцев	Ускоренное старение в течение 3 месяцев	Долгосрочное хранение в течение 3 месяцев
Доля мелкодисперсных частиц	38%	38%	39%	37%	38%

Пример 4. Жидкий препарат изоглицирризината магния для использования в ингаляторах.
Рецептура.

Изоглицирризинат магния	5 г
Хлорид натрия	18 г
Гидроксид аммония	в достаточном количестве
Вода для инъекции	до 2000 мл
Количество препарата	1000 препаратов

Процесс получения.

Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и хлорида натрия и добавляли в 1800 мл воды для инъекции, перемешивали до полного растворения. Затем добавляли гидроксид аммония для доведения значения pH раствора до 6,5-7,0 и к полученному раствору добавляли воду для инъекции с получением 2000 мл, фильтровали и стерилизовали, заполняли упаковку по 2 мл в каждую с получением жидкого препарата для применения в ингаляторе, содержащего 5 мг изоглицирризината магния.

Основные показатели технической оценки.

Момент времени	0 день	Ускоренное старение в течение 1 месяца	Ускоренное старение в течение 2 месяцев	Ускоренное старение в течение 3 месяцев	Долгосрочное хранение в течение 3 месяцев
Доля мелкодисперсных частиц	39%	38%	36%	37%	40%

Пример 5. Жидкий препарат изоглицирризината магния для использования в ингаляторах.
Рецептура.

Изоглицирризинат магния	1 г
Хлорид натрия	18 г
Гидроксид аммония	в достаточном количестве
Вода для инъекции	до 2000 мл
Количество препарата	1000 препаратов

Процесс получения.

Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и хлорида натрия и добавляли в 1800 мл воды для инъекции, перемешивали до полного растворения. Затем добавляли гидроксид аммония для доведения значения pH раствора до 6,5-7,0 и к полученному раствору добавляли воду для инъекции с получением 2000 мл, фильтровали и стерилизовали, заполняли упаковку по 2 мл в каждую с получением жидкого препарата для применения в ингаляторе, содержащего 1 мг изоглицирризината магния.

Основные показатели технической оценки.

Момент времени	0 день	Ускоренное старение в течение 1 месяца	Ускоренное старение в течение 2 месяцев	Ускоренное старение в течение 3 месяцев	Долгосрочное хранение в течение 3 месяцев
Доля мелкодисперсных частиц	42%	38%	39%	39%	40%

Пример 6. Жидкий препарат изоглицирризината магния для использования в ингаляторах.
Рецептура.

Изоглицирризинат магния	0,4 г
Хлорид натрия	18 г
Гидроксид аммония	в достаточном количестве
Вода для инъекции	до 2000 мл
Количество препарата	1000 препаратов

Процесс получения.

Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и хлорида натрия и добавляли в 1800 мл воды для инъекции, перемешивали до полного растворения. Затем добавляли гидроксид аммония для доведения значения pH раствора до 6,5-7,0 и к полученному раствору добавляли воду для инъек-

ции с получением 2000 мл, фильтровали и стерилизовали, заполняли упаковку по 2 мл в каждую с получением жидкого препарата для применения в ингаляторе, содержащего 0,4 мг изоглицирризината магния.

Основные показатели технической оценки.

Момент времени	0 день	Ускоренное старение в течение 1 месяца	Ускоренное старение в течение 2 месяцев	Ускоренное старение в течение 3 месяцев	Долгосрочное хранение в течение 3 месяцев
Доля мелкодисперсных частиц	40%	39%	37%	41%	38%

Пример 7. Жидкий препарат изоглицирризината магния для использования в ингаляторах. Рецепттура.

Изоглицирризинат магния	0,2 г
Хлорид натрия	18 г
Гидроксид аммония	в достаточном количестве
Вода для инъекции	до 2000 мл
Количество препарата	1000 препаратов

Процесс получения.

Брали предусмотренное количество изоглицирризината магния и хлорида натрия и добавляли в 1800 мл воды для инъекции, перемешивали до полного растворения. Затем добавляли гидроксид аммония для доведения значения pH раствора до 6,5-7,0 и к полученному раствору добавляли воду для инъекции с получением 2000 мл, фильтровали и стерилизовали, заполняли упаковку по 2 мл в каждую с получением жидкого препарата для применения в ингаляторе, содержащего 0,2 мг изоглицирризината магния.

Основные показатели технической оценки.

Момент времени	0 день	Ускоренное старение в течение 1 месяца	Ускоренное старение в течение 2 месяцев	Ускоренное старение в течение 3 месяцев	Долгосрочное хранение в течение 3 месяцев
Доля мелкодисперсных частиц	40%	43%	42%	39%	40%

Пример 8. Фармакокинетическая оценка после ингаляционного/внутрижелудочного введения крысам.

Восемь здоровых самцов крыс SD весом 223-252 г ежедневно в установленное время кормили гранулированным кормом стандартного состава для крыс. Крыс подвергали голоданию в течение 16 ч перед экспериментом и повторно кормили через 4 ч после введения. Питьевая вода находилась в свободном доступе до, после и во время эксперимента. Крыс случайным образом разделяли на две группы по 4 крысы в каждой группе, и каждой крысе вводили ингаляционным путем однократную дозу жидкого препарата изоглицирризината магния для использования в ингаляторах (2,5 мг/мл) и внутрижелудочно вводили препарат для ингаляции на основе изоглицирризината магния (5,0 мг/мл, количество изоглицирризиновой кислоты составляло 4,486 мг/мл) соответственно. Каждой крысе в группе с введением ингаляционным путем давали 200 мкл жидкого препарата изоглицирризината магния для использования в ингаляторах (фактическая доза, получаемая крысой, составляла 2,24-2,49 мг/кг). Доза в группе с внутрижелудочным введением составляла 10,0 мг/кг. Из венозного сплетения глазного дна брали 0,2-0,3 мл крови перед введением (0 ч) и через 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 ч после введения. EDTA-K2 использовали для антикоагуляции и плазму центрифугировали. Затем точно отмеряли 50 мкл, добавляли 10 мкл раствора внутреннего стандарта для центрифугирования на вортексе и перемешивали, затем добавляли 200 мкл метанола и перемешивали на высокоскоростном вортексе в течение 3 мин, центрифугировали в течение 10 мин (4°C, 13000 об/мин). Собирали надосадочную жидкость и 100 мкл этой жидкости переносили в 96-луночный планшет. Добавляли 50 мкл сверхчистой воды, перемешивали на вортексе, использовали LC-MS/MS для обнаружения и записывали хроматограмму.

Фармакокинетические результаты введения ингаляционным путем жидкого препарата изоглицирризината магния для использования в ингаляторах и введения внутрижелудочно инъекции изоглицирризиновой кислоты были следующими.

Группа	Ингаляционным путем			Внутрижелудочно		
	N=4			N=4		
Размер образца						
Параметры РК	Среднее	SD	RSD%	Среднее	SD	RSD%
Доза (мг/кг)	2,4	0,1		10	0	
С _{max} (мкг/л)	3113	712	22,9%	27,3	17,2	63,0%
AUC(0-t) (мкг*ч./л)	14567	6427	44,1%	89,8	105	118%
AUC(0-∞) (мкг*ч./л)	14593	6427	44,0%	102	102	100%
MRT(0-t) (ч.)	3,52	1,09	31,0%	2,35	1,58	67,1%
t _{1/2} z(ч.)	2,13	0,69	32,3%	1,88	1,47	78,4%
T _{max} (ч.)	0,81	0,80	98,5%	1,75	2,84	162%
CLz/F (л/ч./кг)	0,195	0,103	53,0%	162	90,1	55,7%
С _{max} /доза	1315	306	23,3%	2,73	1,72	63,0%
AUC(0-t)/доза	6108	2577	42,2%	8,98	10,5	118%
относительное F%	68052%					

Кроме того, фармакокинетические параметры введения ингаляционным путем сравнивали со средними фармакокинетическими параметрами введения внутривенно, описанными в литературе, и результаты были следующими.

Группа	Ингаляционный путь (N=4)	Внутривенно (N=6)
Доза (мг/кг)	2,37±0,13	30,0
С _{max} (мкг/л)	3113±712	354500
AUC(0-t) (мкг*ч./л)	14567±6427	209591
AUC(0-∞) (мкг*ч./л)	14593±6427	212295
MRT(0-t) (ч.)	3,52±1,09	1,71
t _{1/2} z(ч.)	2,13±0,69	2,06
T _{max} (ч.)	0,81±0,8	0,0833
CLz/F (л/ч./кг)	0,195±0,103	141,3
С _{max} /доза	1315±306	11817
AUC(0-t)/доза	6108±2577	6986
Относительное F%	87%	

По сравнению с введением внутрижелудочно относительная биодоступность изоглицирризината магния при введении ингаляционным путем крысам достигала 68052%. По сравнению с введением внутривенно биодоступность изоглицирризината магния при введении ингаляционным путем крысам составляла 87%. Следовательно, введение ингаляционным путем может значительно улучшить биодоступность изоглицирризината магния по сравнению с введением внутрижелудочно, а биодоступность изоглицирризината магния при введении ингаляционным путем в основном равна таковой при введении внутривенно.

Пример 9. Фармакодинамический эксперимент с препаратом для ингаляции на основе изоглицирризината магния для крыс, страдающих от хронического обструктивного заболевания легких.

9.1. Экспериментальная методика.

После моделирования модели хронического обструктивного заболевания легких, вызванного вдыханием сигаретного дыма, самцов крыс SD случайным образом разделяли на 6 групп в зависимости от массы тела: группа инстиляции в трахею высокой дозы (1,67 мг/мл изоглицирризината магния, 100 мкл/крыса), группа инстиляции в трахею низкой дозы (1,67 мг/мл, 25 мкл/крыса), группа аэрозольной ингаляции, модельная группа и группа холостого контроля, 10 крыс в каждой группе. В интервенционный период, за исключением того что контрольная группа и модельная группа получали нормальный физиологический раствор, другие группы подвергали последовательному введению каждый день на протяжении 15 дней. В течение периода введения группы, подлежащие введению, по-прежнему продолжали стимулировать дымом после 30 мин введения и каждый день записывали психическое состояние, дыхание, активность, блеск шерстки, увеличение массы у крыс. Через 12 ч после последнего введения из глаза крысы брали цельную кровь для определения количества лейкоцитов и сравнения классов клеток. Крыс умерщвляли, трахею и легкие обнажали посредством торакотомии, а морфологию легких и трахеи наблюдали невооруженным глазом. Правое легкое лигировали на правой основной ветви, а левое легкое промывали нормальным физиологическим раствором объемом 2 мл×3 раза. Объем извлечения составлял приблизительно 80%. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BALF) получали для определения количества лейкоцитов и сравнения классов (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и моноциты). Наконец, правое легкое крысы фиксировали 10% формалином и окрашивали с помощью HE, повреждение легких наблюдали под микроскопом и оценивали патологические поражения. Все баллы суммировали и рассчитывали средний балл для каждого животного в каждой группе (среднее±SD).

Показатели балльной оценки:

- 1) если присутствовали слизь и клеточная обструкция в полости мелких дыхательных путей;
- 2) если присутствовала некротическая эрозия у эпителия мелких дыхательных путей;
- 3) если присутствовала метаплазия бокаловидных клеток эпителия мелких дыхательных путей;
- 4) если присутствовала плоскоклеточная метаплазия в эпителиальных клетках мелких дыхательных путей;
- 5) если присутствовала инфильтрация воспалительных клеток в стенках мелких дыхательных путей;
- 6) если присутствовала гиперплазия грубоволокнистой соединительной ткани в стенках мелких дыхательных путей;
- 7) если присутствовала гиперплазия гладких мышц в стенках мелких дыхательных путей;
- 8) если присутствовала пигментация в стенках мелких дыхательных путей; и
- 9) если присутствовала эмфизема легких.

Оценка поражения: в соответствии с диапазоном поражений от легкого до тяжелого ее количество определяли как небольшое или очень малое количество для "0,5 балла", умеренное или небольшое количество для "1 балла", умеренное или большее количество для "2 балла", тяжелое или достаточное количество для "3 баллов", очень тяжелое или большое количество для "4 баллов" и никаких очевидных повреждений для "0 баллов".

9.2. Экспериментальные результаты.

Полученные экспериментальные данные выражали в виде среднего \pm SD. Для анализа различий между группами использовали однофакторный ANOVA в сочетании с апостериорным анализом (способ LSD). Статистическую значимость выражали как величину P со значением менее 0,05. Модельную группу сравнивали с группой холостого контроля, $p < 0,05$, $p < 0,01$; каждую группу, подлежащую введению изоглицирризината магния, сравнивали с модельной группой (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

9.2.1. Влияние препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на массу тела крыс, страдающих от COPD.

Экспериментальные результаты (табл. 1) показали, что после успешного моделирования COPD прирост массы крыс в каждой группе, подлежащей введению, был медленным по сравнению с приростом в группе холостого контроля, и существовала значительная разница по сравнению с группой холостого контроля ($p < 0,01$). После 16 дней введения по сравнению с модельной группой масса крыс в группе инстиляции в трахею высокой дозы, группе инстиляции в трахею низкой дозы и группе аэрозольной ингаляции изоглицирризината магния медленно возрастала, причем прирост массы в группе аэрозольной ингаляции был больше и каждая группа при этом отличалась от группы холостого контроля ($p < 0,01$).

Таблица 1

Влияние изоглицирризината магния на массу тела крыс, страдающих от COPD

Группа	Доза	Количество животных	Масса тела	
			Исходная масса	Конечная масса
Группа холостого контроля	0,9% NS	5	395,40 \pm 16,50	460,60 \pm 22,68
Модельная группа	0,9% NS	10	316,30 \pm 20,06 ^{##}	343,00 \pm 22,93 ^{##}
Группа инстиляции в трахею высокой дозы	1,67 мг/мл, 100 мкл	10	324,6 \pm 12,22 ^{**}	358,20 \pm 16,17 ^{**}
Группа инстиляции в трахею низкой дозы	1,67 мг/мл, 25 мкл	10	317,60 \pm 24,23 ^{**}	350,80 \pm 27,79 ^{**}
Группа аэрозольной ингаляции	0,4 мг/мл, 30 мин	9	319,22 \pm 10,43 ^{**}	360,11 \pm 18,84 ^{**}

9.2.2. Влияние препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на общие симптомы крыс, страдающих от COPD.

Экспериментальные результаты показали, что крысы в группе холостого контроля имели нормальную активность, чувствительные реакции, наличие телесного жира и отсутствие таких симптомов, как кашель, чихание и одышка. После моделирования модельной группы у крыс появилась тенденция к постоянному лежанию, отсутствию живости, вялости, сожмуриванию глаз, группировке, неустойчивой ходьбе, замедлению прироста массы и серовато-желтому меху, вместе с такими последующими симптомами, как кашель, чихание и одышка. После введения в трахею высокой дозы и низкой дозы изоглицир-

ризината магния и аэрозольной ингаляции симптомы крыс в каждой группе были снижены по сравнению с модельной группой, при этом снижение симптомов в группе аэрозольной ингаляции изоглицирризината магния было гораздо более очевидным, чем у других групп.

9.2.3. Влияние препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на количество лейкоцитов и сравнение классов клеток у крыс, страдающих от COPD.

Экспериментальные результаты (табл. 2) показали, что количество нейтрофилов и процентное содержание нейтрофилов в крови крыс в модельной группе были увеличены в разной степени и демонстрировали достоверное отличие ($p < 0,05$ или $p < 0,01$). Вышеизложенное предполагало, что крысы, страдающие от COPD, имели воспалительную реакцию, в основном характеризующуюся инфильтрацией нейтрофилов после моделирования. С фармакологической точки зрения группа введения в трахею высокой дозы, группа введения в трахею низкой дозой и группа аэрозольной ингаляции способны к значительному ингибированию воспалительных факторов, в основном нейтрофилов и их процентного содержания в крови крыс, страдающих от COPD, и эффект был очевиден ($p < 0,05$ или $p < 0,01$). Эффективность изоглицирризината магния в группе аэрозольной ингаляции была самой высокой (0,4 мг/мл, 30 мин). Результаты сравнения эффективности лекарственного средства были следующими: группа аэрозольной ингаляции изоглицирризината магния > группа инстиляции в трахею высокой дозы > группа инстиляции в трахею низкой дозы.

Таблица 2
Влияние изоглицирризината магния на количество лейкоцитов и сравнение классов клеток в крови крыс, страдающих от COPD

Группа	Доза	Количество животных	(среднее \pm SD)		
			Количество лейкоцитов (10/мкл)	Количество нейтрофилов (10/мкл)	Процентное содержание нейтрофилов (%)
Группа холостого контроля	-	5	1399,00 \pm 167,15	130,33 \pm 14,01	9,40 \pm 1,97
Модельная группа	-	10	1277,50 \pm 141,21	208,50 \pm 44,83 [#]	16,39 \pm 3,63 [#]
Группа инстиляции в трахею высокой дозы	1,67 мг/мл, 100 мкл	10	1395,13 \pm 270,32	153,25 \pm 40,12 [*]	11,31 \pm 3,55 [*]
Группа инстиляции в трахею низкой дозы	1,67 мг/мл, 25 мкл	10	1135,13 \pm 155,73	155,13 \pm 26,25 [*]	13,80 \pm 2,24 [*]
Группа аэрозольной ингаляции	0,4 мг/мл, 30 мин	9	1123,33 \pm 170,54	123,67 \pm 23,24 ^{**}	11,05 \pm 1,61 ^{**}

9.2.4. Влияние препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на количество лейкоцитов и сравнение классов клеток в BALF крыс, страдающих от COPD.

Экспериментальные результаты (табл. 3) показали, что количества лейкоцитов и нейтрофилов, а также процентное содержание нейтрофилов в BALF крыс в модельной группе были увеличены в разной степени ($p < 0,05$ или $p < 0,01$). Вышеизложенное предполагало, что легкие крыс, страдающих от COPD, имели воспалительную реакцию, в основном характеризующуюся инфильтрацией нейтрофилов. С точки зрения эффективности лекарственного средства группа аэрозольной ингаляции изоглицирризината магния характеризуется снижением количества нейтрофилов и их процентного содержания.

Таблица 3

Влияние изоглицирризината магния на количество лейкоцитов и сравнение классов клеток в BALF крыс, страдающих от COPD

Группа	Доза	Количество животных	(среднее±SD)		
			Количество лейкоцитов (10/мкл)	Количество нейтрофилов (10/мкл)	Процентное содержание нейтрофилов (%)
Группа холостого контроля	-	5	55,67±9,87	21,67±5,69	38,57±3,59
Модельная группа	-	10	155,38±31,99 [#]	62,38±27,62 [#]	39,18±12,36
Группа инстилляций в трахею высокой дозы	1,67 мг/мл, 100 мкл	10	184,38±32,15	89,88±21,57 [*]	48,89±9,69
Группа инстилляций в трахею низкой дозы	1,67 мг/мл, 25 мкл	10	172,50±26,52	66,38±25,46	38,08±12,86
Группа аэрозольной ингаляции	0,4 мг/мл, 30 мин	9	170,33±55,17	57,83±20,78	38,83±21,02

9.2.5. Влияние препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на патологию крыс, страдающих от COPD.

Экспериментальные результаты (табл. 4) показали, что ткань легких крыс в группе холостого контроля состояла из альвеол, внутрилегочных бронхиальных ветвей и интерстициальных тканей с четкой структурой без эмфиземы с минимальной инфильтрацией воспалительных клеток и гиперплазией бокаловидных клеток. Основными поражениями в легочной ткани крыс в модельной группе были интерстициальная пневмония, отек вокруг периваскулярной ткани с инфильтрацией воспалительных клеток, увеличение числа бокаловидных клеток в бронхиальной стенке легкого, дегенерация и некроз клеток бронхиальной стенки, а также небольшое количество экссудата в просвете бронхов, где эмфизема и инфильтрация воспалительных клеток были особенно очевидны ($p < 0,01$ или $p < 0,05$). Группа введения в трахею высокой дозы, группа введения в трахею низкой дозы и группа аэрозольной ингаляции изоглицирризината магния характеризуются значительным уменьшением воспаления легких, улучшением функции бронхиальной стенки, уменьшением секреции бронхиальной слизи и улучшением течения эмфиземы. В том числе группа аэрозольной ингаляции изоглицирризината магния (0,4 мг/мл, 30 мин) имела наиболее выраженное уменьшение воспаления и инфильтрации.

Таблица 4

Влияние изоглицирризината магния на патологию крыс, страдающих от COPD

Группа	Доза	Количество животных	Общий балл	Балл по отношению к патологии (среднее±SD)		
				Эмфизема	Инфильтрация воспалительных клеток	Секреция бронхиальной слизи
Группа холостого контроля	-	5	0,50±0,60	0,000±0,000	0,200±0,274	0,100±0,224
Модельная группа	-	10	2,20±0,80 [#]	0,450±0,369 [#]	1,100±0,615 [#]	0,550±0,438
Группа инстилляций и в трахею высокой дозы	1,67 мг/мл, 100 мкл	10	0,90±0,52 [*]	0,300±0,422	0,450±0,550 [*]	0,050±0,158 ^{**}
Группа инстилляций и в трахею низкой дозы	1,67 мг/мл, 25 мкл	10	0,80±0,50 [*]	0,150±0,337	0,400±0,394 ^{**}	0,200±0,350
Группа аэрозольной ингаляции	0,4 мг/мл, 30 мин	9	0,89±0,65 [*]	0,222±0,441	0,389±0,333 ^{**}	0,278±0,363

Пример 10. Фармакодинамический эксперимент с препаратом для ингаляции на основе изоглицирризината магния на мышах, страдающих от хронического обструктивного заболевания легких.

10.1. Экспериментальная методика.

90 Самцов мышей ICR весом 18-22 г разделяли на 9 групп, включающих группу холостого контроля, модельную группу, группу с низкой дозой (0,5 мг/мл, один раз в день), группу со средней дозой (1,5 мг/мл, один раз в день), группу с высокой дозой (5,0 мг/мл, один раз в день), группу с низкой дозой (0,5 мг/мл, два раза в день), группу со средней дозой (1,5 мг/мл, два раза в день), группу с высокой дозой (5,0 мг/мл, два раза в день) препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния и группу положительного контроля (арформотерол). После анестезии мышей в их трахею инстиллировали 30 мкл липополисахарида (LPS) для моделирования. После моделирования в течение 30 мин 10 мл лекарственного средства вводили при помощи распыляющего ингаляционного устройства, и время распыления составляло 30 мин. Через 6 ч после моделирования при помощи LPS группе с низкой дозой (0,5 мг/мл, два раза в день), группе со средней дозой (1,5 мг/мл, два раза в день), группе с высокой дозой (5,0 мг/мл, два раза в день) и группе положительного контроля непрерывно вводили 10 мл лекарственных средств при помощи распыляющего ингаляционного устройства. Через 24 ч после моделирования мышей анестезировали и их легочные ткани промывали. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BALF) отбирали для измерения количества воспалительных клеток. Некоторое количество легочных тканей брали для окрашивания HE, а патологический срез использовали для обнаружения изменений в отношении воспалительных клеток.

Таблица 5.1
Влияние липополисахарида на воспалительные клетки (WBC) в бронхиальных дыхательных путях

Группа	WBC (10 ⁹ /л)	Соотношение по возрастанию (%)
Группа холостого контроля	0,1350±0,0778	-
Модельная группа	0,7971±0,1931	490,48

Таблица 5.2
Влияние препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на воспалительные клетки (WBC) в бронхиальных дыхательных путях

Группа	WBC (10 ⁹ /л)	Соотношение по убыванию (%)
Модельная группа	0,7971±0,1931	-
Группа положительного контроля, два раза в день	0,5310±0,1424	33,39
Группа с низкой дозой, два раза в день	0,5644±0,1599	29,19
Группа со средней дозой, два раза в день	0,5350±0,1277	32,89
Группа с высокой дозой, два раза в день	0,6710±0,1723	15,82
Группа с низкой дозой, один раз в день	0,6511±0,2319	18,32
Группа со средней дозой, один раз в день	0,6622±0,1895	16,93
Группа с высокой дозой, один раз в день	0,6730±0,1665	15,57

10.2. Экспериментальные результаты.

Экспериментальные результаты (табл. 5.1) показали, что большое количество воспалительных клеток (лейкоцитов, WBC) продуцировалось в бронхиальном дыхательном пути мышей в модельной группе, индуцированной с помощью липополисахарида, характеризующаяся усилением на 490% по сравнению с группой холостого контроля, свидетельствуя об успешном индуцировании COPD. Гистопатологическое исследование структуры ткани легких у мышей показало, что модельная группа проявляла явную воспалительную реакцию, инфильтрация воспалительных клеток была очевидной, экссудированные воспалительные клетки обнаруживали в альвеолярных и соединительных тканях альвеолярной перегородки. В частности, нейтрофилы явным образом задерживались и агрегировались вокруг легочных кровеносных

сосудов и бронхов всех уровней.

Экспериментальные результаты (табл. 5.2) показали, что в модельном тесте на мышах, страдающих от COPD, индуцированного липополисахаридом, количество лейкоцитов в каждой группе с введением дозы препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния значительно отличалось от количества лейкоцитов в модельной группе. В том числе, терапевтические эффекты в группе с низкой дозой (сниженное количество WBC до 29%) и группе со средней дозой (сниженное количество WBC до 33%) препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния, вводимого два раза в день, были сопоставимы с терапевтическим эффектом в группе положительного контроля (сниженное количество WBC до 33%), и терапевтический эффект в группе с высокой дозой был немного слабее, чем в группе с низкой дозой и в группе со средней дозой. Эффект изоглицирризината магния, вводимого два раза в день, был сильнее, чем при введении один раз в день при той же дозе. Кроме того, гистопатологическое исследование показало, что в каждой группе с введением дозы препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния явной воспалительной реакции обнаружено не было.

Пример 11. Влияние препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на секрецию дыхательных путей.

11.1. Экспериментальная методика.

50 Самцов мышей ICR весом приблизительно 21 г случайным образом разделяли на 5 групп: контрольная группа 1 (нормальный физиологический раствор, NS), контрольная группа 2 (нормальный физиологический раствор, NS), группа положительного контроля (хлорид аммония, 1 г/кг), группа 1 с лекарственным средством (0,2 мг/мл жидкого препарата изоглицирризината магния для использования в ингаляторах, распыление в течение 30 мин), группа 2 с лекарственным средством (0,2 мг/мл жидкого препарата изоглицирризината магния для использования в ингаляторах, распыление в течение 15 мин). Мышам в контрольной группе 1 и группе положительного контроля вводили внутривенно соответствующие лекарственные средства (0,1 мл/10 г), мышам в контрольной группе 2 и 1 с лекарственным средством производили аэрозольное введение посредством ингалятора в течение 30 мин, тогда как мышам в группе 2 с лекарственным средством - в течение 15 мин. Частота введения составляла один раз в день в течение 6 последовательных дней. Перед 6-м введением мышей лишали пищи в течение 16-18 ч, разрешая принимать только питьевую воду. Через 30 мин введения интраперитонеально вводили 0,2 мл/10 г 1% физиологического раствора фенолового красного, а через 30 мин мышей умерщвляли путем смещения шейных позвонков. Подождя какое-то время, пока кровь у мышей не коагулировалась, кожу шеи разрезали без наличия явного кровотечения (чтобы избежать смешения фенолового красного в крови с лаважем), трахею отделяли, интубировали (иглу № 6 с гладким наконечником для шприца вставляли в трахею приблизительно на 3 мм от гортани с фиксацией посредством лигирования шелковой нитью) и соединяли со шприцем, а затем 0,6 мл 5% NaHCO₃ медленно вводили в трахею, затем осторожно производили отсасывание, повторяли 3 раза и 3 порции промывной жидкости объединяли и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 5 мин с получением надосадочной жидкости.

11.2. Показатели обнаружения и способы расчета.

Получение стандартной кривой для фенолового красного.

Взвешивали 1,95 мг фенолового красного и растворяли путем добавления 5% NaHCO₃ до 3,9 мл и полученный раствор, содержащий 0,5 мг/мл фенолового красного, использовали в качестве исходного раствора. Брали 0,1 мл исходного раствора и к нему добавляли 3,9 мл 5% NaHCO₃ с достижением концентрации 12,5 мкг/мл, которую последовательно разбавляли до 10, 7,5, 5, 2,5, 1,25 и 0,625 мкг/мл. Стандартную кривую фенолового красного получали колориметрическим измерением значения оптической плотности (OD) при длине волны 546 нм с использованием считывающего устройства для микропланшетов.

Значение OD образца при длине волны 546 нм измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшетов, а количество фенолового красного в образце рассчитывали по стандартной кривой фенолового красного.

11.3. Экспериментальные результаты.

Полученные экспериментальные данные выражали в виде $\bar{X} \pm S$, а статистическую значимость выражали величиной P со значением менее 0,05. В том числе каждую группу с лекарственным средством сравнивали с контрольной группой 2, ^{ΔΔ}P < 0,01. Результаты экспериментов показаны в табл. 6.

Значительно увеличилось количество выведения фенолового красного в группе 2 с лекарственным средством (0,2 мг/мл жидкого препарата изоглицирризината магния для использования в ингаляторах, распыление в течение 15 мин) по сравнению с контрольной группой 2.

Таблица 6

Влияние препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния на трахейную секрецию у мышей ($\bar{X} \pm S$)

Группа	Доза	Способ введения	Количество животных	Величина выведения фенолового красного (мкг/мл)
Контрольная группа 1 (NS)	-	внутрижелудочно 6 дн.	9	0,3962±0,1715
Контрольная группа 2 (NS)	-	аэрозольная ингаляция 30 мин *6 дн.	10	0,3723±0,1801
Группа положительно о контроля (хлорид аммония)	1,0 г/кг/дн.*6 дн.	внутрижелудочно 6 дн.	9	0,5924±0,3781
Группа 1 с лекарственным средством	Приблизительно 6 мг/кг/дн.*6 дн.	аэрозольная ингаляция 30 мин *6 дн.	7	0,5381±0,2307
Группа 2 с лекарственным средством	Приблизительно 6 мг/кг/дн.*6 дн.	аэрозольная ингаляция 15 мин *6 дн.	10	0,6926±0,1792 ^{△△}

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение препарата для ингаляции на основе изоглицирризината магния для лечения хронического обструктивного заболевания легких, где препарат для ингаляции представляет собой жидкий препарат для использования в ингаляторе или порошок для ингаляции,

при этом жидкий препарат для использования в ингаляторе дополнительно содержит средство для обеспечения изотоничности, средство для регулирования рН и воду для инъекции, при этом его рН составляет 6,0-8,0, где ингалятор представляет собой ингалятор непрерывного действия или дозированный ингалятор,

при этом порошок для ингаляции содержит микронизированный изоглицирризинат магния и один или более фармацевтически приемлемых носителей, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой лактозу,

при этом размер частиц изоглицирризината магния составляет 0,5-10 мкм, фармацевтически приемлемый носитель представляет собой измельченную лактозу, просеянную лактозу или смесь просеянной лактозы и мелкодисперсной лактозы, где распределение частиц по размеру для измельченной лактозы находится в диапазоне от 1 до 350 мкм, распределение частиц по размеру для просеянной лактозы находится в диапазоне от 1 до 200 мкм и распределение частиц по размеру для мелкодисперсной лактозы находится в диапазоне от 1 до 60 мкм.

2. Применение препарата для ингаляции на основе изоглицирризиновой кислоты или ее соли в качестве отхаркивающего средства, где изоглицирризиновая кислота или ее соль представляет собой изоглицирризинат магния и где препарат для ингаляции представляет собой жидкий препарат для использования в ингаляторе или порошок для ингаляции,

при этом жидкий препарат для использования в ингаляторе дополнительно содержит средство для обеспечения изотоничности, средство для регулирования рН и воду для инъекции, при этом его рН составляет 6,0-8,0, где ингалятор представляет собой ингалятор непрерывного действия или дозированный ингалятор,

при этом порошок для ингаляции содержит микронизированный изоглицирризинат магния и один или более фармацевтически приемлемых носителей, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой лактозу,

при этом размер частиц изоглицирризината магния составляет 0,5-10 мкм, фармацевтически приемлемый носитель представляет собой измельченную лактозу, просеянную лактозу или смесь просеянной лактозы и мелкодисперсной лактозы, где распределение частиц по размеру для измельченной лактозы находится в диапазоне от 1 до 350 мкм, распределение частиц по размеру для просеянной лактозы находится в диапазоне от 1 до 200 мкм и распределение частиц по размеру для мелкодисперсной лактозы находится в диапазоне от 1 до 60 мкм.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что количество изоглицирризината магния составляет от 0,1 до 5 мг/мл.

4. Применение по п.3, отличающееся тем, что количество изоглицирризината магния составляет от 0,1 до 2,5 мг/мл.

5. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что средство для обеспечения изотоничности пред-

ставляет собой одно или более средств, выбранных из группы, состоящей из глюкозы, хлорида натрия, хлорида калия и маннита.

6. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что средство для регулирования рН представляет собой одно или более средств, выбранных из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида аммония, хлористоводородной кислоты, карбоната натрия, бикарбоната натрия, разбавленной серной кислоты, лимонной кислоты, цитрата натрия, уксусной кислоты, винной кислоты, ацетата натрия или динатрия гидрофосфата.

7. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что рН составляет 6,5-7,0.

8. Применение по п.1 или 2, где порошок для ингаляции отличается тем, что размер частиц изоглицирризината магния составляет 0,5-5 мкм.

9. Применение по п.1 или 2, где порошок для ингаляции отличается тем, что распределение частиц по размеру для измельченной лактозы составляет $X_{50}<30-110$ мкм, распределение частиц по размеру для просеянной лактозы составляет $X_{50}<35-115$ мкм и распределение частиц по размеру для мелкодисперсной лактозы составляет $X_{90}<45$ мкм.

