

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290698** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.06.20

(22) Дата подачи заявки
2020.09.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

(54) **МИКРОЧАСТИЦЫ, ПОДОБНЫЕ МЯЧИКАМ ДЛЯ ГОЛЬФА, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЛЁГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **BE2019/5603**

(32) **2019.09.10**

(33) **BE**

(86) **PCT/EP2020/075416**

(87) **WO 2021/048322 2021.03.18**

(71) Заявитель:

**АКВИЛОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС
(BE)**

(72) Изобретатель:

**Маес Поль, Катальдо Дидье, Бигацци
Вильям, Эввар Брижитт (BE)**

(74) Представитель:

Можайский М.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к микрочастицам, подобным мячикам для гольфа, получаемым путём распыления наносuspензий наночастиц или растворов для ингаляторов для сухого порошка, для применения при лечении и профилактике лёгочных заболеваний.

A1

202290698

202290698

A1

МИКРОЧАСТИЦЫ, ПОДОБНЫЕ МЯЧИКАМ ДЛЯ ГОЛЬФА, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЛЁГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к микрочастицам, подобным мячику для гольфа, полученным распылением наносuspензий наночастиц или растворов для сухих порошковых ингаляторов, для применения при лечении и профилактике заболеваний, в частности, лёгочных заболеваний.

Уровень техники

Ингаляционная терапия широко применяется для лечения инфекций нижних дыхательных путей. В частности, вдыханием активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) через ингаляторы для сухих порошков можно лечить рак легких и воспаление легких. Существует множество сухих порошковых систем: лактозные носители с микронизированными АФИ на поверхности носителя, гранулы микронизированных и агломерированных АФИ или пористые частицы. Например, существующие составы сухих порошков могут разносить во всем объеме легких только около 30% АФИ. При этом наиболее широко используемым носителем является лактоза, а новые носители находятся в стадии изучения. Например, сообщается, что раффиноза обладает эффективностью аэролизации, сравнимой с традиционным лактозным носителем.

Патент EP 2785326, принадлежащий Университету Северной Каролины, раскрывает искусственно созданные частицы лактозы с инженерной геометрией, которые имеют различные формы и размеры и поверхностный заряд и которые могут включать лекарственные средства и/или другие биоматериалы для адресной доставки, такой как доставка в легкие. Частицы также могут иметь ряд физических характеристик, таких как фенестрации, ворсинки, асимметрия и поверхностная шероховатость, а также заряд, который влияет на взаимодействие с клетками и тканями. Примеры инженерных (искусственно созданных) форм: тороид, "вертолет", "цветочная пыльца"; гантель, бумеранг.

Патент CN 106924193, принадлежащий Сунвэню, раскрывает носитель ингалятора сухого порошка лактозы с высокой пористостью, а также способ перенасыщенного синтеза и его применение. Носитель представляет собой пористые сухие порошкообразные частицы в форме цветка с шероховатой поверхностью благодаря высокопористой системе нанопор.

Патент WO 2004052334, принадлежащий Окпала, раскрывает способ внесения изменений в морфологические, химические или физические характеристики частицы, чтобы способствовать, например, образованию волосков и пор на поверхности частицы. В этом документе указывается, что, вопреки общей тенденции предшествующего уровня техники, такие шероховатые поверхности в данном изобретении являются предпочтительными, и поддерживается идея шероховатости поверхности частиц, обеспечиваемой выступами, волосками и/или порами.

Циклодекстрины упоминаются как одни из подходящих вспомогательных веществ.

Патент EP 1906919, принадлежащий Бёрингер Ингельхайм, раскрывает высушенные распылением частицы лактазы для вдыхания с массовым соотношением формотерола и будесонида 1:20. Частицы для вдыхания описываются как неагломерированный, дискретный, мелкий, белый, легко диспергируемый порошок, состоящий, в основном, из частиц тороидальной формы диаметром менее 5 микрон. Циклодекстрины упоминаются как одни из подходящих вспомогательных веществ.

Патент AU 2006200277, принадлежащий Нектар Терапевтикс, раскрывает частицы лактозы с очень низкой объемной плотностью, что снижает минимальную массу порошка, которым можно заполнить контейнер с единичной дозой ингалятора для сухого порошка, и устраняет необходимость в частицах-носителях. Составы основаны на полимерных материалах и поверхностно-активных веществах и могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, придающие жесткость, такие как декстроза, маннит, D-манноза, сорбит, сорбоза, лактоза, мальтоза, сахароза, трегалоза, раффиноза, крахмалы, циклодекстрины и мальтодекстрины.

Источник Линтингр и др., «Контроль морфологии частиц при распылительной сушке коллоидных суспензий». Софт Мэтгер, Королевское Химическое Общество, 2016г., 12 (36), стр.7435-7444, раскрывает распыленные частицы в форме пончиков или сдутых воздушных шаров и рекомендует морфологию мятой бумаги или полые сферы для более глубокого накопления в легких.

Циклодекстрины часто используются в качестве вспомогательных веществ для повышения растворимости в воде таких АФИ, как будесонид.

Например, патент EP 3151836, принадлежащий Льежскому университету и Полю Маесу, раскрывает применение циклодекстрина в сочетании с кортикостероидом будесонидом для лечения и профилактики воспалительных заболеваний бронхов.

Патент EP 1799231, принадлежащий Льежскому университету, предлагает прямое введение циклодекстринов для лечения воспалительного заболевания бронхов.

Циклодекстрины использовались для компенсации гигроскопических свойств новых носителей, таких как раффиноза, которые рассматриваются как альтернатива преимущественно используемым лактозным носителям.

Например, источник Чжао и др. (2018). «Циклодекстрин-раффинозный бинарный, с низкой плотностью, хорошей текучестью, носитель ингалятора сухого порошка: антигигроскопичность и улучшение характеристик аэролизации. Экспертное заключение по доставке лекарств», Изд: 10.1080/17425247.2018.1450865, раскрывает циклодекстрин-раффинозные бинарные носители, полученные распылительной сушкой для уменьшения вызываемого гигроскопичностью агломерирования раффинозных носителей. Циклодекстрин используется в качестве антигигроскопического вспомогательного вещества. В нем говорится, что добавление HPBCD в составы для ингаляторов сухого порошка может препятствовать доступу влаги к раффинозе, преодолевая гигроскопичность и связанное с этим агломерирование. Полученные распылительной сушкой частицы по Чжао описаны как структура ядро-оболочка, образованная ядром из раффинозы и оболочкой из циклодекстрина, и выглядят как микроструктура, похожая на ююбу, с шероховатой поверхностью при сканирующей электронной микроскопии.

Однако в данном описании речь идет только о системе циклодекстрин-раффинозный бинарный носитель.

Источник Дюфур и др. Инт. Дж. Фарм. 2015 Ноябрь 30; 495(2): 869-78, далее упоминаемый как Дюфур 2015, оценивает аэродинамическое поведение полученного распылительной сушкой порошка будесонида/HPBCD по сравнению с составом, содержащим будесонид и лактозу в качестве носителя, и влияние формы сдутого воздушного шара, как показано на Фиг.1В, на аэродинамические свойства полученного распылительной сушкой порошка. В нем утверждается, что более высокая вдыхаемая фракция будесонида и более низкая проницаемость через эпителий легких представляют интерес для лечения воспаления, связанного с астмой. Поверхностные выемки микрочастиц, показанные в Дюфур 2015, показаны на сравнительной Фиг.1А и характеризуются повышенным сдутием. Средняя глубина поверхностных выемок (1) составляет 40% или даже 45% или более по сравнению со средним максимальным диаметром микрочастиц по Дюфур 2015, показанным на Фиг.1А. Фракция мелкодисперсных частиц (ФМЧ) составляет 44,05%. Повышенное сдутие микрочастиц по Дюфур 2015 неблагоприятно влияет на стабильность полета и траекторию полета таких микрочастиц в дыхательной системе. Более того, повышенное сдутие по Дюфур увеличивает липкость микрочастиц и снижает текучесть.

Таким образом, существует потребность в простой и еще более эффективной системе носителя с точки зрения обеспечения однородного и гомогенного накопления АФИ во всем объеме легких млекопитающих. В частности, необходимы системы носителя с улучшенной стабильностью полета, фракцией мелкодисперсных частиц и меньшей липкостью по сравнению с описанными в Дюфур 2015.

Краткое изложение изобретения.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что распылительная сушка улучшенных составов циклодекстрина непосредственно приводит к получению микрочастиц, подобных мячику для гольфа, которые могут обеспечить улучшенное и равномерное накопление активного фармацевтического ингредиента или активных фармацевтических ингредиентов во всем объеме легких для лечения и профилактики любого заболевания, в частности, рака легкого, воспаления легких или других легочных заболеваний. В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что как фракция мелкодисперсных частиц, так и аэродинамическая стабильность составов циклодекстрина, полученных распылительной сушкой, могут быть дополнительно улучшены за счет формы, подобной мячику для гольфа. Кроме того, фракция мелкодисперсных частиц среди всех микрочастиц согласно настоящему изобретению увеличена по сравнению с 44,05% в Дюфур 2015 до 50% или более. Кроме того, микрочастицы по настоящему изобретению менее липкие, чем частицы в Дюфур 2015.

Соответственно, настоящее изобретение относится к микрочастицам, в частности к сферическим микрочастицам, для применения при лечении и профилактике респираторных заболеваний, содержащим носитель или носители и активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты, причём

- a. микрочастицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр 0,1 мкм или более и 5 мкм или менее, или диаметр 0,1 мкм или более и 10 мкм или менее;
- b. микрочастицы имеют структуру ядро-оболочка, при этом носитель образует оболочку, а активный фармацевтический ингредиент образует ядро;
- c. микрочастицы имеют по существу сферическую форму с выемками на поверхности, как у мячиков для гольфа, которые можно идентифицировать с использованием сканирующей электронной микроскопии;
- d. средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 5% или более и 30% или менее по сравнению со средним максимальным диаметром микрочастиц;
- e. выемки занимают 50% поверхности или более по сравнению с общей поверхностью микрочастиц; и, необязательно,

f. фракция мелкодисперсных частиц составляет 50% или более.

Еще в одном варианте осуществления изобретения выемки на поверхности расположены по существу симметрично.

Еще в одном варианте осуществления носитель выбран из носителя или носителей, выбранных из группы, включающей α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD), 2-гидроксипропил- γ -циклодекстрин (HPGCD), сульфобутилэфир- β -циклодекстрин (SBEBCD) и метил- β -циклодекстрин (MBCD).

Еще в одном варианте осуществления носитель представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Еще в одном варианте осуществления носитель присутствует в количестве 90% по массе или более по отношению к общей массе микрочастицы.

Еще в одном варианте осуществления носитель присутствует в количестве 95% по массе или более по отношению к общей массе микрочастицы.

Еще в одном варианте осуществления активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты выбраны из группы, включающей кортикостероиды, бронходилататоры, антибиотики или противовоспалительные соединения или их комбинации.

Еще в одном варианте осуществления активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты представляют собой будесонид или формотерол или их комбинацию.

Еще в одном варианте осуществления молярное соотношение активного фармацевтического ингредиента и носителя составляет 1:1.

Еще в одном варианте осуществления микрочастицы дополнительно содержат аминокислоты.

Еще в одном варианте осуществления микрочастицы дополнительно содержат лейцин.

Еще в одном варианте микрочастицы получают распылительной сушкой.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение микрочастиц по изобретению для доставки активного фармацевтического ингредиента через дыхательную систему или легочную систему.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение микрочастиц, содержащих носитель или носители и активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты, для доставки активного фармацевтического ингредиента через дыхательную систему или легочную систему, причём

- a. микрочастицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр 0,1 мкм или более и 5 мкм или менее;
- b. микрочастицы имеют структуру ядро-оболочка, при этом носитель образует оболочку, а активный фармацевтический ингредиент образует ядро;
- c. микрочастицы имеют выемки на поверхности, как у мячиков для гольфа, которые можно идентифицировать с использованием сканирующей электронной микроскопии;
- d. средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 5% или более и 30% или менее по сравнению со средним максимальным диаметром D микрочастиц; и
- e. выемки занимают 50% поверхности или более по сравнению с общей поверхностью микрочастиц; и, необязательно,
- f. фракция мелкодисперсных частиц составляет 50% или более среди всех микрочастиц.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение микрочастиц по изобретению для доставки активного фармацевтического ингредиента через дыхательную систему или легочную систему, причём активный фармацевтический ингредиент представляет собой активный фармацевтический ингредиент для лечения или профилактики астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочного фиброза, пневмонии и рака легких.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение микрочастиц для лечения или профилактики астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочного фиброза, пневмонии и рака легких.

Еще одним аспектом изобретения является способ лечения заболевания, в частности, респираторного заболевания, включающий носитель или носители и активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты, при этом

- a. микрочастицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр 0,1 мкм или более и 5 мкм или менее;
- b. микрочастицы имеют структуру ядро-оболочка, при этом носитель образует оболочку, а активный фармацевтический ингредиент образует ядро;
- c. микрочастицы имеют выемки на поверхности, как у мячиков для гольфа, которые можно идентифицировать с использованием сканирующей электронной микроскопии;
- d. средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 5% или более и 30% или менее по сравнению со средним максимальным диаметром D микрочастиц; и
- e. выемки занимают 50% поверхности или более по сравнению с общей поверхностью микрочастиц;

при этом микрочастицы вводят путём вдыхания в количестве, эффективном для уменьшения, стабилизации или положительного воздействия на симптомы заболевания, в

частности, респираторного заболевания, предпочтительно, не вызывая побочных эффектов, ограничивающих лечение, таких как эффекты, выбранные из группы, включающей клиренс почек, печеночную недостаточность, выраженную повышенными уровнями трансаминазы, и хрипы после введения, по сравнению с пациентами, которых не лечили микрочастицами по изобретению.

Еще в одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению заболевание представляет собой респираторное заболевание, выбранное из группы, включающей астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), легочный фиброз, пневмонию и рак легких.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ приготовления микрочастиц по настоящему изобретению, включающий этапы:

- а. смешивание носителя или носителей и активного фармацевтического ингредиента или активных фармацевтических ингредиентов с получением наносuspензии или раствора.
- б. распылительная сушка наносuspензии или раствора, полученных на этапе а.

Подробное описание изобретения

Другие характеристики и преимущества настоящего изобретения видны из подробного нижеследующего описания со ссылками на чертежи и примеры.

Частицы по настоящему изобретению получают распылением или распылительной сушкой жидкого состава.

Соответственно, настоящее изобретение относится к микрочастицам, в частности, к сферическим микрочастицам для применения при лечении и профилактике респираторных заболеваний, содержащим носитель или носители и активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты, причём

- а. микрочастицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр 0,1 мкм или более, предпочтительно 0,5 мкм или более;

Еще в одном варианте осуществления микрочастицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр 10 микрон или менее, предпочтительно 5 микрон или менее, еще более предпочтительно 3 микрона или менее, или диаметр 0,1 микрона или более, предпочтительно 1 микрон или более и еще более предпочтительно 3 микрона или более и 10 микрон или менее, предпочтительно 7 микрон или менее, еще более предпочтительно 5 микрон или менее;

- б. микрочастицы имеют структуру ядро-оболочка, при этом носитель образует оболочку, а активный фармацевтический ингредиент образует ядро; и

с. микрочастицы имеют по существу сферическую форму с выемками на поверхности, как у мячиков для гольфа, которые можно идентифицировать с использованием сканирующей электронной микроскопии.

d. средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 5% или более и 30% или менее по сравнению со средним максимальным диаметром D микрочастиц; и

e. выемки занимают 50% поверхности или более по сравнению с общей поверхностью микрочастиц; необязательно,

f. выемки на поверхности расположены по существу симметрично; необязательно

g. фракция мелкодисперсных частиц составляет 50% или более.

Выемки на поверхности, как у мячиков для гольфа, представляют собой области на поверхности сферических микрочастиц, которые сдуты, как, например, область (1) поверхности, показанная на Фиг.2А и Фиг.2В. Выемки на поверхности, как у мячиков для гольфа, имеют преимущество в виде повышенного и равномерного накопления при вдыхании, например, с использованием ингалятора для сухого порошка. Соответственно, микрочастицы по настоящему изобретению выглядят как мячики для гольфа при сканирующей электронной микроскопии.

В терминах настоящего изобретения «по существу сферический» означает по существу геометрически круглую форму, в частности, по существу круглый шар, подобный, например, показанному на Фиг.2А и 2В. Возможны некоторые отклонения, поскольку сферические микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой. В частности, сферические микрочастицы по изобретению напоминают мячики для гольфа. В то время как мячик для гольфа может быть получен точным литьем, микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой. Следовательно, неизбежны отклонения от сферической формы, неравномерные выемки на поверхности, а также отклонения от симметрии, связанные с микронизацией наносuspensions путем распыления или распылительной сушки.

Средняя максимальная глубина d измеряется с использованием изображений, полученных сканирующей электронной микроскопией (СЭМ). Среднее значение можно, например, оценить путем измерения 5, 10, 15, 20, 25, 50 или даже 100 микрочастиц и вычисления среднего арифметического. На Фиг.7 в качестве примера упрощенно показано, как может быть измерена максимальная глубина выемки (1) на поверхности.

Между двумя противоположными граничными точками выемки на поверхности проведена первая линия (2). Вторая линия (3), проведенная параллельно первой линии (2), проходит через самую глубокую точку выемки (1) на поверхности. На третьем этапе

оценивается максимальная глубина d . Возможны некоторые отклонения, поскольку микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой.

Средний максимальный диаметр D измеряют с использованием изображений, полученных сканирующей электронной микроскопией, предпочтительно, с использованием приборов Philips XL30 ESEM или FEI Quanta 600 после металлизации слоем Au (~50 нм). Среднее значение можно, например, оценить путем измерения 5, 10, 15, 20, 25, 10 или даже 100 микрочастиц и вычисления среднего арифметического. На Фиг.9 в качестве примера упрощенно показано, как может быть измерена максимальная глубина выемки (1) на поверхности. Между двумя противоположными точками микрочастицы проведены две линии (4) и (5) при условии, что не учитываются выемки на поверхности, и берется гипотетическая поверхность без выемок. На втором этапе оценивается максимальное расстояние D . Возможны некоторые отклонения, поскольку микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой.

Еще в одном варианте осуществления средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 30% или менее, предпочтительно, 25% или менее, еще более предпочтительно, 20% или менее, еще более предпочтительно, 15% или менее по сравнению с максимальным диаметром D микрочастицы, измеренным с использованием сканирующего электронного микроскопа. Возможны некоторые отклонения, поскольку микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой.

Еще в одном варианте осуществления средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 5% или более, предпочтительно, 7,5% или более, еще более предпочтительно, 10% или менее, еще более предпочтительно, 12,5% или более по сравнению с максимальным диаметром D микрочастицы, измеренным с использованием сканирующего электронного микроскопа. Возможны некоторые отклонения, поскольку сферические микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой.

Еще в одном варианте осуществления средняя поверхность выемок (1) составляет 50% или более, предпочтительно, 60% или более, еще более предпочтительно, 70% или более по сравнению с общей поверхностью микрочастицы, измеренной с использованием сканирующего электронного микроскопа. Возможны некоторые отклонения, поскольку сферические микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой.

Среднюю поверхность выемок измеряют с использованием изображений, полученных сканирующей электронной микроскопией. Среднее значение можно, например, оценить путем измерения 5, 10, 15, 20, 25, 10 или даже 100 микрочастиц и

вычисления среднего арифметического. Фиг.9 в качестве примера упрощенно иллюстрирует выемку (1) на черной поверхности (б).

Еще в одном варианте осуществления поверхность выемок (1) составляет 95% или менее, предпочтительно, 90% или менее, еще более предпочтительно, 80% или менее по сравнению с общей поверхностью микрочастицы, измеренной с использованием сканирующего электронного микроскопа. Возможны некоторые отклонения, поскольку микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой.

Еще в одном варианте осуществления фракция мелкодисперсных частиц по отношению к описанному ниже остаточному количеству составляет 50% или более, предпочтительно, 55% или более, еще более предпочтительно, 60% или более, еще более предпочтительно, 65% или более, еще более предпочтительно, 70% или более, еще более предпочтительно, 75% или более и еще более предпочтительно, 80% или более. В наиболее предпочтительном варианте осуществления фракция мелкодисперсных частиц составляет 85% или более и еще более предпочтительно, 90% или даже 95% или более. Возможны некоторые отклонения, поскольку микрочастицы по настоящему изобретению получают распылительной сушкой.

Еще в одном варианте осуществления фракцию мелкодисперсных частиц (ФМЧ) среди всех микрочастиц по настоящему изобретению измеряют с использованием Импактора Нового Поколения с тремя повторами. Предпочтительно, характер накопления в легких порошка, полученного во время распылительной сушки, определяют в лабораторных условиях с использованием Импактора Нового Поколения (ИНП). Устройство, представляющее собой ингалятор для сухого порошка, присоединяют к индукционному порту с использованием мундштука, имитирующего рот. ИНП разделен на 8 ступеней, характеризующихся тем, что диаметр пор охватывает диапазон размеров частиц от 0,206 мкм до 12,8 мкм. Насос, подключенный к ИНП, позволяет регулировать давление и расход. Двенадцать капсул, содержащих известную массу порошка, прокалывают устройством типа Aerolizer® и освобождают от содержимого. Оно проходит через ИНП со скоростью потока 100 мл/мин в течение 2,4 секунды. После введения этих двенадцати капсул порошок, накопившийся на каждом уровне, извлекают с использованием растворителя метанол/вода (в объёмном соотношении 65/35) и анализируют с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Общая масса, измеренная после каждого теста в горле и на ступенях с 1 по 8, определяется как извлечённая масса (ИМ). Масса мелкодисперсных частиц (ММЧ) определяется как общая масса в диапазоне от 0 мкм до 5 мкм. Фракция мелкодисперсных частиц рассчитывается как частное от деления ММЧ на ИМ, выраженное в процентах.

Еще в одном варианте осуществления носитель выбран из носителя или носителей, выбранных из группы, включающей α -циклодекстрин, β -циклодекстрин и γ -циклодекстрин или их фармацевтически приемлемые производные, например, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина (HPBCD), 2-гидроксипропил- γ -циклодекстрина (HPGCD), сульфобутилэфир- β -циклодекстрина (SBEBCD) и метил- β -циклодекстрина (MBCD).

Еще в одном варианте осуществления носитель представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Еще в одном варианте осуществления носитель не содержит никакой циклодекстрин-раффинозы.

Еще в одном варианте осуществления носитель присутствует в количестве 80% по массе или более, предпочтительно, 85% по массе или более, еще более предпочтительно, 90% по массе или более и еще более предпочтительно, 95% по массе и еще более предпочтительно, 97,5% по массе или более отношению к общей сухой массе микрочастицы.

Еще в одном варианте осуществления носитель присутствует в количестве 99% по массе или более по отношению к общей массе микрочастицы.

Еще в одном варианте осуществления активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты выбраны из группы, включающей кортикостероиды, противовоспалительные соединения и их комбинации.

Еще в одном варианте осуществления активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты представляют собой будесонид или формотерол или их комбинацию.

Еще в одном варианте осуществления активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве 0,01% по массе или более, предпочтительно, 0,1% по массе или более, еще более предпочтительно, 0,5% по массе или более и еще более предпочтительно, 0,75% по массе и еще более предпочтительно, 0,90% по массе или более по отношению к общей сухой массе микрочастицы.

Еще в одном варианте осуществления активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве 5% по массе или менее, предпочтительно, 2,5% по массе или менее, еще более предпочтительно, 1% по массе или менее по отношению к общей сухой массе микрочастицы.

Еще в одном варианте осуществления активный фармацевтический ингредиент не присутствует. В этом варианте микрочастицы сформированы из носителя, в частности, из

циклодекстринового носителя и, в частности, из циклодекстринового носителя, не содержащего раффинозу.

Еще в одном варианте осуществления молярное соотношение активного фармацевтического ингредиента и носителя составляет 1:1.

Еще в одном варианте осуществления микрочастицы дополнительно содержат аминокислоты.

Еще в одном варианте осуществления микрочастицы дополнительно содержат лейцин.

Еще в одном варианте микрочастицы получают распылительной сушкой.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение микрочастиц по изобретению для доставки активного фармацевтического ингредиента через дыхательную систему или легочную систему. Неожиданно было обнаружено, что морфология частиц, в первую очередь, отвечает за эффективную доставку любого активного фармацевтического ингредиента через дыхательную систему, в частности легочную систему. Следовательно, активная фармацевтическая композиция также может быть предназначена для лечения других заболеваний, помимо респираторных.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение микрочастиц по изобретению для доставки активного фармацевтического ингредиента через дыхательную систему или легочную систему, причём активный фармацевтический ингредиент представляет собой активный фармацевтический ингредиент для лечения или профилактики астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочного фиброза, пневмония и рака легких.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение микрочастиц для лечения или профилактики астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочного фиброза, пневмонии и рака легких.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ приготовления микрочастиц по любому из предшествующих пунктов, включающий следующие этапы:

а. смешивание носителя или носителей и активного фармацевтического ингредиента или активных фармацевтических ингредиентов с водой или другими подходящими полярными растворителями и, необязательно, другими ингредиентами с получением наносuspензии или раствора,

б. распылительная сушка наносuspензии или раствора, полученного на этапе а.

Раствор или наносuspензию по изобретению получают путем смешивания с полярным растворителем, предпочтительно с водой.

Жидкий состав для распыления или распылительной сушки может содержать вспомогательное вещество или вспомогательные вещества. В предпочтительном варианте осуществления вспомогательное вещество выбрано из группы, включающей лактозу, маннит, раффинозу, мальтодекстрин и циклодекстрины, в частности HPBCD и их комбинации.

Еще в одном варианте осуществления процесса распылительной сушки по настоящему изобретению АФИ, в частности будесонид и формотерол, и вспомогательное вещество или вспомогательные вещества растворяют или суспендируют.

Параметры процесса распыления по настоящему изобретению могут широко варьироваться. Могут быть выбраны любые параметры, обеспечивающие структуру, подобную мячику для гольфа, по настоящему изобретению.

Температура газа обычно составляет от 100°C до 200°C, предпочтительно, от 110°C до 150°C и более предпочтительно, от 115°C до 145°C.

Скорость подачи жидкости может варьироваться в широких пределах и обычно составляет от 200 до 500 мл/ч, предпочтительно от 350 до 450 мл/ч, еще более предпочтительно, от 375 до 450 25 мл/ч.

Еще в одном варианте осуществления сопло блока распыления выбрано так, чтобы обеспечить возможность микронизации за счет образования микрочастиц размером от 0,1 до 5 микрон.

Полученные частицы обладают физико-химическими свойствами, позволяющими осуществлять равномерное и гомогенное накопление активного фармацевтического ингредиента или активных фармацевтических ингредиентов во всем объеме легкого с повышенными скоростями доставки.

Форма мячика для гольфа может быть решена с использованием стандартных двух- и трехмерных технологий, например рентгеновской микротомографии. Подходящие устройства имеются в продаже под торговой маркой Skyscan 1172.

Другой подходящей технологией является средовой сканирующий электронный микроскоп (ESEM) XL30 FEI с контролем переменного давления и рентгеновским микроанализом.

Двумерную морфологию частиц по настоящему изобретению также можно оценить с использованием трансмиссионной электронной микроскопии.

Равномерное накопление частиц по настоящему изобретению может быть далее оценено, например, с использованием технологии функциональной респираторной визуализации (ФРВ), осуществляемой, например, в компании Fluidida, с использованием, например, компьютерной томографии (КТ).

Чертежи

Фиг.1А представляет собой известное из Дюфур 2015 сравнительное изображение формы «сдутого шара», полученное с использованием сканирующего электронного микроскопа (СЭМ-изображение).

Фиг.1В представляет собой известное из Чжао 2018 сравнительное СЭМ-изображение похожих на ююбу циклодекстрин-раффинозных бинарных носителей.

Фиг.2А представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастицы, подобной мячику для гольфа, по настоящему изобретению, содержащей будесонид и носитель гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Фиг.2В представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению, содержащих будесонид и носитель гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Фиг.3 представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению, содержащих будесонид, носитель гидроксипропил- β -циклодекстрин и 1% по массе лейцина.

Фиг.4 представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению, содержащих будесонид, носитель гидроксипропил- β -циклодекстрин и 2% по массе лейцина.

Фиг.5 представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению, содержащих будесонид, носитель гидроксипропил- β -циклодекстрин и 5% по массе лейцина.

Фиг.6 представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению, содержащих будесонид, носитель гидроксипропил- β -циклодекстрин и формотерол.

Фиг.7 представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению, содержащих будесонид, носитель гидроксипропил- β -циклодекстрин, формотерол и 2% по массе лейцина.

Фиг.8 представляет собой упрощенную схематическую иллюстрацию измерения максимальной глубины выемки на поверхности микрочастицы, подобной мячику для гольфа, по настоящему изобретению.

Фиг.9 представляет собой упрощенную схематическую иллюстрацию измерения максимального диаметра микрочастицы, подобной мячику для гольфа, по настоящему изобретению.

Фиг.10А представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению в соответствии с Примером 20.

Фиг.10В представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению в соответствии с Примером 21.

Фиг.10С представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению в соответствии с Примером 22.

Фиг.11 представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению в соответствии с Примером 1.

Фиг.12 представляет собой СЭМ-изображение варианта осуществления микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по настоящему изобретению в соответствии с Примером 2.

Фиг.13 представляет собой СЭМ-изображение Сравнительного примера 1.

Фиг.14 представляет собой СЭМ-изображение Сравнительного примера 2.

На Фиг.15 показано накопление, полученное с использованием Импактора Нового Поколения (ИНП-накопление), будесонида из Примеров 1 и 2, Сравнительных примеров 1 и 2 и Симбикорт®.

На Фиг.16 показано ИНП-накопление формотерола из Примеров 1 и 2, Сравнительных примеров 1 и 2 и Симбикорт®.

На Фиг.17 показана фракция мелкодисперсных частиц из Примеров 1 и 2, Сравнительных примеров 1 и 2 и Симбикорт®.

Фиг.18 представляет собой СЭМ-изображение микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, в соответствии с Примером 3, также называемых JT OPT.

Фиг.19 представляет собой СЭМ-изображение микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, в соответствии с Примером 4, также называемых AQU.

Фиг.20 представляет собой СЭМ-изображение менее сдутых шариков в соответствии со Сравнительным примером 3, также называемых FIPd3 2%.

Фиг.21 представляет собой СЭМ-изображение менее сдутых шариков в соответствии со Сравнительным примером 4, также называемых FIPd3 5%.

Фиг.22 представляет собой оценку накопления будесонида в легких, полученную в лабораторных условиях с использованием прибора ИНП из Примеров 3 и 4 и Сравнительных примеров 3 и 4 с тремя повторами.

Фиг.23 представляет собой оценку накопления формотерола в легких, полученную в лабораторных условиях с использованием прибора ИНП из Примеров 3 и 4 и Сравнительных примеров 3 и 4 с тремя повторами.

На Фиг.24 и 25 показаны фракции мелкодисперсных частиц (ФМЧ), полученные для четырех порошков с использованием прибора ИНП. ФМЧ рассчитывалась по отношению к общей массе порошка или по отношению к извлечённой массе (ИМ = порошок в горле, предварительном сепараторе и на всех ступенях) $n=3$.

На Фиг.26 показана корреляция между фракцией мелкодисперсных частиц (ФМЧ - по отношению к ИМ) и количеством выемок на поверхности, также называемым количеством ямок, наблюдаемых на СЭМ-изображениях из Примеров 3 и 4 и Сравнительных примеров 3 и 4.

На чертежах одинаковые ссылочные номера присвоены одному и тому же или аналогичному элементу.

Примеры

Примеры 1 и 2

В Примере 1, также называемом НРbCD JT, показаны микрочастицы в соответствии с изобретением, содержащие гидроксипропил- β -циклодекстрин (НРbCD) в качестве носителя и будесонид и формотерол в качестве активных фармацевтических ингредиентов. 99,29% по массе от сухой массы составляет НРbCD и 0,71(% по массе) от сухой массы раствора - активный фармацевтический ингредиент. 97% по массе активного фармацевтического ингредиента составляет будесонид и 3% по массе активного фармацевтического ингредиента составляет формотерол.

Микрочастицы Примера 1 получены распылительной сушкой с 10% по массе НРbCD от сухой массы, диаметром сопла 0,5 мм, внутренней температурой 160°C, скоростью насоса 50 об/мин и давлением газа в сопле 2,25 бар. СЭМ показан на Фиг.11.

В примере 2, также называемом НРbCD 100, показаны микрочастицы, полученные распылительной сушкой жидкости с 10% НРbCD, диаметром сопла 0,4 мм, внутренней температурой 140 °C, скоростью насоса 200 об/мин и давлением газа в сопле 4 бар. СЭМ показан на Фиг.12.

Сравнительные примеры 1 и 2

Менее сдутые шарики Сравнительного примера 1 - также называемого НРbCD AQ June 2020 2% - получены распылительной сушкой жидкости с 2% НРbCD, диаметром

сопла 0,2 мм, внутренней температурой 160°C, скоростью насоса 200 об/мин и давлением газа в сопле 4 бар. СЭМ показан на Фиг.13.

Менее сдутые шарики Сравнительного примера 2 - также называемого HPbCD AQ June 2020 5% - получены распылительной сушкой жидкости с 5% HPbCD, диаметром сопла 0,2 мм, внутренней температурой 100°C, скоростью насоса 200 об/мин и давлением газа в сопле 4 бар. СЭМ показан на Фиг.14.

На Фиг.15 и 16 показано описанное ниже ИНП-накопление с тремя повторами. Частицы, подобные мячикам для гольфа, по изобретению действуют лучше, чем Symbicort® с одной стороны и чем менее сдутые шарики с другой стороны. Накопление в устройстве (диспозитивное) выше у Symbicort®. Накопление в глубоких отделах легких (ступени 2, 3, 4, 5) лучше благодаря использованию микрочастиц, подобных мячикам для гольфа, по изобретению в соответствии с Примерами 1 и 1 по сравнению с менее сдутыми шариками из сравнительных примеров 1 и 2.

На Фиг.17 показана фракция мелкодисперсных частиц (ФМЧ) будесонида и формотерола из Примеров 1 и 2 и Сравнительных примеров 1 и 2, а также Symbicort®.

Примеры 3 и 4 и Сравнительные примеры 3 и 4

Активными фармацевтическими ингредиентами были будесонид и формотерол с различными содержаниями носителя гидроксипропил-β-циклодекстрина, составляющими 2, 5 и 10% по массе от содержания твердого вещества, и различными условиями распылительной сушки в зависимости от размера сопла, температуры и давления.

Химикаты и растворы

HPbCD (KLEPTOSE HPB — молярное замещение = 0,63) был предоставлен Roquette (Лестрем, Франция). Будесонид Ph.Eur. 8.3 микронизированный был получен от Crystal Pharma, а формотерола fumarata дегидрат микронизированный был получен от CНЕМО Industriale chimica.

Количественное определение будесонида и формотерола

Для количественного определения будесонида и формотерола применялась высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с использованием ВЭЖХ Agilent серии 1100, УФ-детектора, работающего при 243 нм, и с колонкой 3 мм×50 мм, 3,5 мкм C18 (X Bridge ВЕН C18). Подвижная фаза состояла из ацетатно-аммиачного буфера с рН10/метанол в следующем градиентном режиме (0 мин - 55/45 (в объемном соотношении); 1 мин - 55/45 (в объемном соотношении); 2 мин - 35/65 (в объемном

соотношении); 7 мин - 35/65 (в объёмном соотношении); 8 мин - 55/45 (в объёмном соотношении); 20 мин - 55/45 (в объёмном соотношении)) при скорости потока 0,7 мл/мин. Колонку нагревали до 30°C, а пробоотборник – до 10°C.

Процесс был полностью подтвержден на основе полной ошибки в качестве критерия принятия решения. Пределы приемлемости были установлены на уровне 10%. Все результаты подтверждения были рассчитаны с использованием программного обеспечения e-noval (Arlenda, Льеж, Бельгия).

HPBCD - раствор будесонида - формотерола

Перед распылением растворы, содержащие два активных ингредиента, будесонид и формотерол, готовились следующим образом. Концентрация HPBCD составляла 2,5 или 10% (г/100 мл). Вспомогательные вещества (99,29% по массе) сначала взвешивали и разбавляли водой miQ (системы Milli-Q®). После полного растворения этот раствор делили пополам и помещали в нагревательную ванну с перемешиванием (37°C). Активные ингредиенты (0,71% по массе) добавляли по отдельности в один из двух растворов вспомогательных веществ и растворяли при магнитном перемешивании при 37°C в течение 2 часов. Будесонид присутствовал в растворе в количестве 97%, а формотерол - в количестве 3%. После полного растворения два раствора объединяли перед распылением.

Распылительная сушка

Использовалась распылительная сушилка procept 4M8-Trix Formatrix (Procept, Зелзате, Бельгия) с двухжидкостным соплом. Четыре разных порошка были получены из разных растворов и с разными параметрами процесса:

Таблица 1*. Параметры процесса производства

	AQU	HPd3 2%	HPd3 5%	JT OPT
Содержание твёрдого вещества (масса/масса)%	5	2	5	10
Давление газа в циклоне (бар)	0,75	0,75	0,75	0,75
Поток газа на входе (м ³ /мин)	0,4	0,4	0,4	0,4
Температура на входе (°C)	140	100	100	160
Скорость насоса (об/мин)	200	200	200	100
Давление газа в сопле (бар)	4	4	4	2,25
Диаметр сопла (мм)	0,4	0,2	0,2	0,6

Измерение распределения частиц по размерам

Для оценки вдыхаемой фракции (1-5 мкм) порошков, полученных по плану эксперимента, использовали лазерный дифрактометр Mastersizer 2000, соединенный с устройством подачи порошка Scirocco Malvern, Великобритания. Давление рассеяния было 4 бара, а время измерения 10 с. На каждый образец использовали приблизительно 150 мг порошка для получения требуемого затемнения 0,5-5%.

Сканирующая электронная микроскопия

Структуру частиц наблюдали с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) Philips XL30 ESEM или FEI Quanta 600 после металлизации слоем Au (~50 нм). Были выполнены репрезентативные микроснимки, и для каждого порошка была отобрана дюжина частиц для измерения их диаметра и количественной оценки их структуры с точки зрения количества и глубины поверхностных впадин, также называемых ямками.

Термогравиметрический анализ

Остаточное содержание влаги в образцах исследовали сразу после распылительной сушки с использованием TGA 7 (Perkin Elmer, Норуолк, штат Коннектикут). Образцы

порошка массой от 3 до 12 мг загружали в платиновую кювету для образцов и нагревали от 25 до 150°C со скоростью 10°C/мин.

Насыпная плотность и плотность после утряски

Насыпная плотность и плотность после утряски были получены в соответствии с процедурой Ph. Eur. 2.9.34 [15]. Из-за небольшого количества образца использовали осмоленный градуированный цилиндр объемом 10 мл. Насыпной объем, использовавшийся для расчета насыпной плотности, считывали непосредственно с цилиндра.

Насыпная плотность (г/мл) = (масса порошка) / (насыпной объем порошка)

Плотность после утряски получали путем механического постукивания по градуированному мерному цилиндру, содержащему образец порошка [15]. Плотность после утряски считывалась после 1250 ударов, соответствовавших 5 мин, при высоте утряски 3 мм. Фиксировали среднее значение трех повторов, а также наблюдавшиеся различия между экспериментами.

Плотность после утряски (г/мл) = (масса порошка) / (объем порошка после утряски)

Также следующим образом рассчитывали индекс Карра (%) = ((начальный объем (мл) - конечный объем (мл)) / конечный объем (мл)) * 100

Также следующим образом рассчитывали коэффициент Хауснера = начальный объем (мл) / конечный объем (мл).

Аэролизация порошка в лабораторных условиях

Характер накопления в легких порошка, полученного во время распылительной сушки, определялся в лабораторных условиях с использованием Импактора Нового Поколения (ИНП). Устройство, представлявшее собой ингалятор для сухого порошка, присоединяли к индукционному порту с использованием мундштука, имитировавшего рот. ИНП был разделен на 8 ступеней, характеризовавшихся тем, что диаметр пор, охватывал диапазон размеров частиц от 0,206 мкм до 12,8 мкм. Насос, подключенный к ИНП, позволял регулировать давление и расход. Двенадцать капсул, содержащих известную массу порошка, прокалывали устройством типа Aerolizer® и освобождали от содержимого. Оно проходило через ИНП со скоростью потока 100 мл/мин в течение 2,4 секунды. После введения этих двенадцати капсул порошок, накопившийся на каждом уровне, извлекали с использованием растворителя метанол/вода (в объемном соотношении 65/35) и анализировали с использованием ВЭЖХ. Общую массу, измеренную после каждого теста в горле и на ступенях с 1 по 8, определяли как

извлечённая масса (ИМ). Массу мелкодисперсных частиц (ММЧ) определяли как общую массу в диапазоне от 0 мкм до 5 мкм. Фракцию мелкодисперсных частиц рассчитывали как частное от деления ММЧ на ИМ, выраженное в процентах.

Результаты

Характеристики порошка

Таблица 2*. Оценка свойств порошков

Свойства порошка	AQU	HPd3 2%	HPd3 5%	JT OPT
Выход продукта (%)	75,05	74	71,2	83,2
Размер частицы (d _{0,5})	2,57	1,79	3,65	2,15
Индекс Карра (%)	68,1	50,9	62,5	36,9
Содержание воды (%)	7,2	5,51	7,37	4,49

Морфология порошка

Морфологию всех порошков анализировали с использованием СЭМ. Каждый порошок был просканирован. Были выбраны изображения, наиболее репрезентативные для всей совокупности порошков. Порошки имеют разную морфологию. В то время как в Примерах 3 и 4, с так называемыми порошками JT OPT и AQU, более 50% поверхности занимали выемки или ямки, Сравнительные примеры 3 и 4, с так называемыми HPd3 2% и HPd3 5%, демонстрируют меньшее количество выемок на поверхности. Эти различия обусловлены различными параметрами процесса распыления.

Морфологию всех порошков анализировали с использованием СЭМ. Каждый порошок Примеров 3 и 4 и Сравнительных примеров 3 и 4 был просканирован. Репрезентативные СЭМ-изображения показаны на Фиг.18, 19 (Примеры 3 и 4) и сравнительных Фиг.20, 21 (Сравнительные примеры 3 и 4).

Таблица 3*. Оценка порошков с точки зрения количества ямок на основе СЭМ-изображений.

Свойства порошка	AQU	HPd3 2%	HPd3 5%	JT OPT
Количество ямок	10	6	8	13

Накопление в легких порошков в лабораторных условиях

На Фиг.22 и 23 показана оценка порошков по Примерам 3 и 4 и Сравнительным примерам 3 и 4.

На Фиг.24 и 25 показана фракция мелкодисперсных частиц (ФМЧ), полученная для четырех порошков в соответствии с Примерами 3 и 4 и Сравнительными примерами 3 и 4 с использованием прибора ИНП. ФМЧ рассчитывалась по отношению к общей массе порошка или по отношению с извлечённой массе (ИМ = порошок в горле, предварительном сепараторе и на всех ступенях) $n=3$.

Выводы

Вследствие различного содержания твердого вещества в растворах, полученных распылительной сушкой, и различных параметров процесса распыления в соответствии с Примерами 3 и 4 и Сравнительными примерами 3 и 4 получены порошки микрочастиц НРВCD, содержащие будесонид и формотерол, с различной морфологией.

Между порошками по Примерам 3 и 4 и Сравнительным примерам 3 и 4 были обнаружены различия по накоплению в легких. При одинаковом размере частиц или содержании воды морфологические различия между порошками по Примерам 3 и 4 и Сравнительным примерам 3 и 4 объясняют различные характеристики накопления в легких.

Примеры с 13 по 27

Микрочастицы с АФИ будесонид (BD) - гидроксипропил- β -циклодекстрин (НРВCD) и циклодекстрины были получены распылительной сушкой. Будесонид использовали в количестве 106 мкг в 15 мг порошка, полученного распылительной сушкой. Были проведены испытания следующих комбинаций:

- Будесонид- НРВCD (тест 14)
- Будесонид-НРВCD + 5% L-лейцин (тест 15)
- Будесонид-НРВCD + 10% L-лейцин (тест 13)

Порошок будесонид-формотерол-НРВCD с 106 мкг будесонида и 3 мкг формотерола в 15 мг порошка:

- Будесонид-формотерол-НРВCD (тест 16)
- Будесонид-формотерол-НРВCD + 5% L-лейцин (тест 19)

Сравнительный пример: Miflonide® (Novartis), содержащий 230 мкг будесонида.

Испытанные составы и распределение их частиц по размерам приведены в Табл.1. Параметры распылительной сушки приведены в Табл.2.

Подобные мячикам для гольфа микрочастицы из Табл.1, полученные распылительной сушкой в соответствии с условиями процесса, приведёнными в Табл.2, затем оценивали на предмет их аэродинамических свойств с использованием Импактора Нового Поколения (ИНП) в соответствии с рекомендациями Европейской фармакопеи и Фармакопеи США; результаты этого приведены в Табл.4-6. Для испытаний использовали Aerolizer®. Использовали стандартные реагенты ВЭЖХ: метанол и вода по системе Milli-Q®.

Был собран ИНП и использован предварительный сепаратор для Miflonide®, так как состав содержит лактозу. С использованием регулятора и расходомера, подключенного к входному патрубку, расход регулировали так, чтобы в приборе обеспечивался устойчивый режим $100 \pm 5\%$ л/мин. Циркуляция воздуха была остановлена. На конце впускного патрубка был установлен адаптер. Из ингалятора было выпущено определенное количество доз согласно инструкции по применению:

- Для будесонид-НРВСД и будесонид-формотерол-НРВСД (15 мг порошков): 10 доз
- Miflonide® с 230 мкг будесонида: 5 доз

Затем включали насос, закрывали электромагнитный клапан и ингалятор помещали в адаптер. Выброс порошка в устройство осуществлялся открытием электромагнитного клапана на 2,4 секунды (4 л воздуха). Капсулу помещали в колбу. Объемы приведены в Табл.3 ниже.

Ингалятор и мундштук-адаптер отсоединяли от индукционного порта ИНП. Активный ингредиент извлекали из ингалятора и мундштука в ту же колбу (объем см. в Табл.3 ниже) с использованием смеси метанол/вода 65/35.

Активные ингредиенты из индукционного порта извлекали в колбу с использованием смеси метанол/вода 65/35. Для Miflonide® активные ингредиенты извлекали в колбу из предварительного сепаратора. Объемы приведены в Табл.3А ниже.

Затем открывали ИНП и извлекали содержимое из восьми чашек для сбора:

- в каждую чашку добавляли 10 мл смеси метанол/вода 65/35 и осторожным встряхиванием каждой чашки содержимое перемешивали до полного растворения. Каждый раствор помещали в разные колбы (объем см. в Табл.3А ниже);
- извлекали «заднюю сторону» каждой насадки путем установки корпуса уплотнения вертикально с использованием двух опор;

- сопла 1-8 ступеней промывали 1010 мл смеси метанол/вода 65/35, раствор помещали в соответствующую колбу и дополняли смесью до метки. После перемешивания и обработки ультразвуком в течение 15 минут раствор анализировали с использованием ВЭЖХ.

Масса мелкодисперсных частиц (ММЧ), масс-медианный аэродинамический диаметр (ММАД) и стандартное геометрическое отклонение GSD рассчитывали с использованием программного обеспечения CITDAS (Copley). Фракцию мелкодисперсных частиц (ФМЧ), которая составляет 15 процентов ММЧ от номинальной массы, рассчитывали вручную.

Настоящее изобретение не ограничивается описанными вариантами осуществления, и без выхода за пределы объема прилагаемой формулы изобретения могут иметь место другие варианты.

Таблица 1. Составы и распределение частиц по размерам

Пример	Состав	% Будесонид	% Формотерол	% Лейцин	% HPBCD	Содержание твёрдого вещества (масса/масса)%	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)	СПП N	%Фрак<5 мкм(%)
13	Будесонид-HPBCD-10%Лейцин	0,01	0,00	0,01	0,89	0,05	0,53	2,29	5,06	1,98	89,67
14	Будесонид-HPBCD	0,01	0,00	0,00	0,99	0,05	0,56	2,28	5,11	1,99	89,40
15	Будесонид-HPBCD-5%Лейцин	0,01	0,00	0,05	0,94	0,05	0,53	2,16	4,83	1,99	91,45
16 и 17	Будесонид-HPBCD-Формотерол	0,01	0,00	0,00	0,99	0,05	0,58	2,37	5,04	1,88	89,76
19	HPBCD-0,0040% Формотерол	0,01	0,00	0,05	0,94	0,05	0,54	2,29	5,05	1,97	89,75
20	Будесонид-HPBCD	0,01	0,00	0,00	0,99	0,05	0,57	2,32	5,23	2,01	88,70
21	Будесонид-HPBCD-5%Лейцин	0,01	0,00	0,05	0,94	0,05	0,60	2,52	5,44	1,92	87,08
22	Будесонид-HPBCD-1%Лейцин	0,01	0,01	0,01	0,99	0,05	0,59	2,44	5,42	1,98	87,23
24	Будесонид-Формотерол-HPBCD-2%Лейцин	0,01	0,00	0,02	0,97	0,05	0,61	2,40	5,36	1,98	87,89
25	Будесонид-HPBCD-2%Лейцин	0,01	0,00	0,02	0,97	0,05	0,58	2,39	5,41	2,02	87,59
26	Будесонид-HPBCD	0,01	0,00	0,00	0,99	0,05	0,58	2,19	4,82	1,94	91,47
27	Будесонид-HPBCD-5%Лейцин	0,01	0,00	0,05	0,94	0,05	0,53	2,16	4,85	1,99	91,23

Таблица 2. Параметры распылительной сушки для примеров из Табл.1

Пример	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	24	25	26	27
АФИ	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD Form	BD	BD	BD	BD Form	BD	BD	BD
Композиция	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD	HPBCD
Лейцин	10%	/	5%	/	/	/	5%	/	5%	1%	2%	2%	0%	5%
Растворитель	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода
Содержание твёрдого вещества	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,45%	5,00%	5,00%	5,00%
Температура (°C)	120	120	120	120	120	120	120	140	140	140	140	140	140	140
Температура вне камеры (°C)	57	57	57	56	52	53	53	57	57	57	56	54	57	56
Температура перед циклоном (°C)	44	44	44	43	43	42	44	52	52	51	54	53	55	54
Циклон	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый	Малый
Падение давления в циклоне (мбар)	82	82	82	82	82	82	82	82	82	84	84	84	84	84
Расход воздуха (м³/мин)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Охлаждающий воздух (л/мин)	146	146	146	146	146	146	146	0	0	0	0	0	0	0
Двухжидкостное сопло (мм)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Воздушное сопло	14	14	14	14	14	14	14	20	20	20	20	20	20	20
Насадка для США (кГц)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Амплитуда (Вт)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Скорость распыления (г/мин)	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	10	10	10	10	10	10	10
Скорость насоса (об/мин)	66	66	66	66	66	66	66	160	160	160	160	160	160	160
Тип трубок (ID) прочный	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Общее количество образца (г)	200,00	97,70	99,90	50,00	547,00	497,00	99,00	1399,60	1396,00	923,40	1092,00	1196,30	1204,00	1206,00
Извлечённое количество твёрдого вещества (г)	8,45	4,33	4,09	1,83	23,45	21,56	4,42	65,47	63,67	42,12	52,83	52,55	55,09	54,22
Общее количество твёрдого вещества (г)	10	4,89	5,00	2,50	27,35	24,85	4,95	69,98	69,80	46,17	59,61	59,82	57,60	60,30
Извлечение вещества (%)	84,5	89	82	73	86	87	89	94	91	91	89	88	96	90

Таблица 3А. Объёмы колбы, используемые для каждого извлечения

	Будесонид- HPBCD или Будесонид-формотерол-HPBCD	Miflonide®
Капсулы/Устройство/Мундштук	50 мл	50 мл
Индукционный порт	50 мл	50 мл
Предварительный сепаратор	-	100 мл
Ступень 1	25 мл	25 мл
Ступень 2	25 мл	25 мл
Ступень 3	25 мл	25 мл
Ступень 4	25 мл	25 мл
Ступень 5	25 мл	25 мл
Ступень 6	25 мл (объединены)	25 мл (объединены)
Ступень 7		
Ступень 8		

Таблица 3В. Эффективный предел отсеечения (ECD) при 100 л/мин или каждой ступени указан в таблице ниже

ECD (мкм) при 100 л/мин	Масса будесонида, накопленная за выброс (мкг)	Аккумулятивная масса будесонида, накопленная за выброс (мг)	Аккумулятивная масса (%)
$d_7 = 0,24$	масса, извлечённая на ступени 8, m_8	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7/c)*100$
$d_6 = 0,40$	масса, извлечённая на ступени 7, m_7	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6/c)*100$
$d_5 = 0,72$	масса, извлечённая на ступени 6, m_6	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5/c)*100$
$d_4 = 1,31$	масса, извлечённая на ступени 5, m_5	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4/c)*100$
$d_3 = 2,18$	масса, извлечённая на ступени 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c)*100$
$d_2 = 3,42$	масса, извлечённая на ступени 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c)*100$
$d_1 = 6,17$	масса, извлечённая на ступени 2, m_2	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1/c)*100$
	масса, извлечённая на ступени 1, ингалятор, мундштук, индукционный порт, m	$c = c_1 + m$	100

Таблица 4. Сравнительный пример и примерные варианты осуществления изобретения и их ИПП-накопление

	Сравнительный пример Miflonide®			Будесонид-HPBCD (пример 14)			Будесонид-HPBCD (пример 20)		
	Недоступно			Недоступно			0,64		
Средний % Будесонида	Недоступно			Недоступно			0,64		
мкг Будесонида	230,00	230,00		106,00	106,00		96,69	96,31	
Общая масса (мкг)	1150,00	1150,00		1060,00	1060,00		966,89	963,14	
	ИПП 1	ИПП 2	Среднее	ИПП 1	ИПП 2	Среднее	ИПП 1	ИПП 2	Среднее
	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг
Капсула/Устройство/Мундштук	256,60	277,80	267,20	97,75	51,30	74,53	191,15	173,60	182,38
Индукционный порт	138,15	161,10	149,63	93,95	108,80	101,38	72,35	82,25	77,30
Предварительный сепаратор	476,65	524,00	500,33						
Ступень 1	19,48	26,48	22,98	51,00	48,35	49,68	60,43	57,18	58,80
Ступень 2	29,20	47,85	38,53	139,53	135,83	137,68	138,08	144,10	141,09
Ступень 3	42,78	68,53	55,65	147,33	131,28	139,30	147,03	158,85	152,94
Ступень 4	50,30	71,38	60,84	110,83	111,33	111,08	104,18	112,28	108,23
Ступень 5	23,63	26,20	24,91	79,15	87,25	83,20	57,90	56,90	57,40
Ступень 6, 7, 8	14,03	16,65	15,34	92,15	99,48	95,81	73,18	69,73	71,45
Извлечение (%)	91,37	106,08	98,73	76,57	72,98	74,78	87,32	88,76	88,04
ММАД (мкм)	3,08	3,33	3,21	2,37	2,25	2,31	2,58	2,59	2,58
GSD	2,26	2,10	2,18	2,00	2,08	2,04	1,99	1,09	1,96
ММЧ (<5 мкм) (мкг)	26,63	37,33	31,98	53,35	53,09	53,22	48,34	50,42	49,38
ФМЧ (<5 мкм) (мкг)	11,58	16,23	13,90	50,33	50,08	50,21	50,00	52,35	51,17
ФМЧ от извлечённой массы (%)	25,34	30,60	28,17	65,73	68,63	67,14	57,26	58,98	58,12

Таблица 5. Дополнительные примерные варианты осуществления изобретения и их ИПП-накопление

	Будесонид-HPBCD (пример 26)			Будесонид-HPBCD+10%Лейцин (пример 13)			Будесонид-HPBCD+5%Лейцин (пример 15)		
	Средний % Будесонида	0,66		Недоступно			Недоступно		
мкг Будесонида	99,81	100,55		106,00	106,00		106,00	106,00	
Общая масса (мкг)	998,13	1005,47		1060,00	1060,00		1060,00	1060,00	
	NGI 1	NGI 2	Среднее	NGI 1	NGI 2	Среднее	NGI 1	NGI 2	Среднее
	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг
Капсула/Устройство/Мундштук	138,35	142,10	140,23	59,30	53,85	56,58	66,60	56,95	61,78
Индукционный порт	86,85	105,90	96,38	124,10	103,25	113,68	88,25	82,20	85,23
Предварительный сепаратор									
Ступень 1	50,05	66,15	58,10	54,28	49,20	51,74	41,03	39,70	40,36
Ступень 2	154,50	152,15	153,33	141,65	139,00	140,33	133,23	116,53	124,88
Ступень 3	144,30	143,80	144,05	128,45	114,08	121,26	123,03	102,35	112,69
Ступень 4	90,15	98,88	94,51	86,33	83,50	84,91	116,08	97,15	106,61
Ступень 5	74,10	76,60	75,35	69,83	61,73	65,78	92,68	82,73	87,70
Ступень 6, 7, 8	99,20	87,98	93,59	93,55	112,23	102,89	109,35	126,85	118,10
Извлечение (%)	83,91	86,88	85,39	71,46	67,63	69,54	72,66	66,46	69,56
ММАД (мкм)	2,49	2,54	2,52	2,48	2,38	2,43	2,09	1,93	2,01
GSD	1,94	2,03	1,99	2,01	2,06	2,04	2,14	2,32	2,23
ММЧ (<5 мкм) (мкг)	52,36	51,86	52,11	48,30	47,51	47,90	54,21	49,68	51,94
ФМЧ (<5 мкм) (мкг)	52,46	51,58	52,02	45,56	44,82	45,19	51,14	46,87	49,00
ФМЧ от извлечённой массы (%)	62,52	59,37	60,91	63,76	66,27	64,98	70,38	70,52	70,45

Таблица 6. Дополнительные примерные варианты осуществления изобретения и их ИПП-накопление

	Будесонид- HPBCD+5%Лейцин (пример 21)			Будесонид- HPBCD+5%Лейцин (пример 27)			Будесонид- HPBCD+2%Лейцин (пример 25)			Будесонид- HPBCD+1%Лейцин (пример 22)		
Средний % Будесонида	0,64			0,65			0,67			0,66		
мкг Будесонида	96,16	96,10		99,49	100,28		99,96	100,45		102,18	100,34	
Общая масса (мкг)	961,60	961,03		994,93	1002,78		999,63	1000,49		1021,84	1003,40	
	NGI 1	NGI 2	Среднее	NGI 1	NGI 2	Среднее	NGI 1	NGI 2	Среднее	NGI 3	NGI 4	Среднее
	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг	в мкг
Капсула/Устройство/Мундштук	168,65	154,60	161,63	125,45	136,50	130,98	136,10	156,20	146,15	160,55	169,25	164,90
Индукционный порт	80,20	81,90	81,05	131,85	76,25	104,05	65,70	88,40	77,05	70,95	74,95	72,95
Предварительный сепаратор												
Ступень 1	58,05	64,63	61,34	70,70	62,10	66,40	70,95	61,18	66,05	85,46	70,63	78,04
Ступень 2	164,90	158,53	161,71	140,73	143,45	142,09	163,53	154,88	159,20	154,53	145,65	150,09
Ступень 3	146,75	144,83	145,79	121,68	129,93	125,80	130,18	119,78	124,98	129,80	128,58	129,19
Ступень 4	85,15	79,95	82,55	97,43	92,15	94,79	80,05	86,28	83,16	83,50	74,58	79,04
Ступень 5	53,13	55,63	54,38	75,85	77,65	76,75	71,25	72,00	71,63	68,68	65,88	67,28
Ступень 6, 7, 8	77,93	74,38	76,15	77,85	104,40	91,13	112,38	89,20	100,79	92,73	95,98	94,35
Извлечение (%)	86,81	84,75	85,78	84,58	82,01	83,30	83,04	82,42	82,73	82,81	82,27	82,54
ММАД (мкм)	2,76	2,79	2,78	2,54	2,42	2,48	2,60	2,57	2,59	2,71	2,64	2,67
GSD	1,87	1,91	1,89	2,14	2,10	2,12	2,05	2,03	2,04	2,12	2,07	2,10
ММЧ (<5 мкм) (мкг)	48,51	47,08	47,80	47,46	50,94	49,20	51,32	48,12	49,72	48,54	47,05	47,79
ФМЧ (<5 мкм) (мкг)	50,45	48,99	49,72	47,71	50,80	49,25	51,34	47,90	49,62	47,50	46,89	47,20
ФМЧ от извлечённой массы (%)	58,11	57,81	57,96	56,40	61,94	59,14	61,83	58,12	59,97	57,36	57,00	57,18

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Микрочастицы или сферические микрочастицы для применения при лечении и профилактике респираторных заболеваний, содержащие носитель или носители и активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты, причём

a. микрочастицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр от 0,1 мкм или более до 5 мкм или менее;

b. микрочастицы имеют структуру ядро-оболочка, при этом носитель образует оболочку, а активный фармацевтический ингредиент образует ядро;

c. микрочастицы имеют выемки на поверхности, как у мячиков для гольфа, которые можно идентифицировать с использованием сканирующей электронной микроскопии;

d. средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 5 % или более и 30 % или менее по сравнению со средним максимальным диаметром D микрочастиц; и

e. выемки занимают 50% поверхности или более по сравнению с общей поверхностью микрочастиц; и, необязательно,

f. фракция мелкодисперсных частиц составляет 50% или более среди всех микрочастиц.

2. Микрочастицы по п.1, средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности которых составляет 25% или менее по сравнению с максимальным диаметром микрочастицы.

3. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности которых составляет 10% или более по сравнению с максимальным диаметром D микрочастицы.

4. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, выемки которых занимают 70% поверхности или более по сравнению с общей поверхностью микрочастиц.

5. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, в которых носитель выбран из группы, включающей α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD), 2-гидроксипропил- γ -циклодекстрин (HPGCD), сульфобутилэфир- β -циклодекстрин (SBEBCD) и метил- β -циклодекстрин (MBCD).

6. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, в которых носитель представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

7. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, в которых носитель присутствует в количестве 90% по массе или более по отношению к общей массе микрочастицы.

8. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, в которых активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты выбраны из группы, включающей кортикостероиды, бронходилататоры, антибиотики или противовоспалительные соединения или их комбинации.

9. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, в которых активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты представляют собой будесонид или формотерол или их комбинацию.

10. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, в которых молярное соотношение активного фармацевтического ингредиента и носителя составляет 1:1.

11 . Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащие аминокислоты.

12. Микрочастицы по любому из предыдущих пунктов, которые получают распылительной сушкой.

13. Применение микрочастиц, содержащих носитель или носители и активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты, для доставки активного фармацевтического ингредиента через дыхательную систему или легочную систему, причём

а. микрочастицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр от 0,1 мкм или более до 5 мкм или менее;

б. микрочастицы имеют структуру ядро-оболочка, при этом носитель образует оболочку, а активный фармацевтический ингредиент образует ядро;

с. микрочастицы имеют выемки на поверхности, как у мячиков для гольфа, которые можно идентифицировать с использованием сканирующей электронной микроскопии;

- d. средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 5 % или более и 30 % или менее по сравнению со средним максимальным диаметром D микрочастиц;
- e. выемки занимают 50% поверхности или более по сравнению с общей поверхностью микрочастиц; и, необязательно,
- f. фракция мелкодисперсных частиц составляет 50% или более среди всех микрочастиц.

14. Применение по п.13, в котором активный фармацевтический ингредиент представляет собой активный фармацевтический ингредиент для лечения или профилактики астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочного фиброза, пневмонии и рака легких.

15. Способ лечения заболевания, в частности респираторного заболевания, включающий носитель или носители и активный фармацевтический ингредиент или активные фармацевтические ингредиенты, причём

- a. микрочастицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр от 0,1 мкм или более до 5 мкм или менее;
- b. микрочастицы имеют структуру ядро-оболочка, при этом носитель образует оболочку, а активный фармацевтический ингредиент образует ядро;
- c. микрочастицы имеют выемки на поверхности, как у мячиков для гольфа, которые можно идентифицировать с использованием сканирующей электронной микроскопии;
- d. средняя максимальная глубина d выемок (1) на поверхности составляет 5 % или более и 30 % или менее по сравнению со средним максимальным диаметром D микрочастиц; и
- e. выемки занимают 50% поверхности или более по сравнению с общей поверхностью микрочастиц;

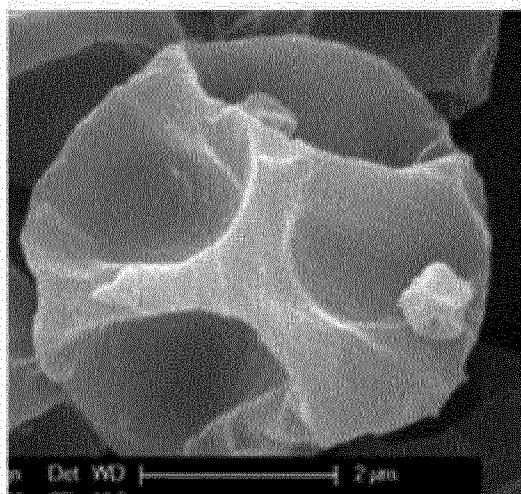
при этом микрочастицы вводят путём вдыхания в количестве, эффективном для уменьшения, стабилизации или положительного воздействия на симптомы заболевания, в частности, респираторного заболевания, предпочтительно, не вызывая побочных эффектов, ограничивающих лечение, таких как эффекты, выбранные из группы, включающей клиренс почек, печеночную недостаточность, выраженную повышенными уровнями трансаминазы, и хрипы после введения, по сравнению с пациентами, которых не лечили микрочастицами по изобретению. Еще в одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению заболевание представляет собой респираторное заболевание, выбранное из группы, включающей астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), легочный фиброз, пневмонию и рак легких.

16. Способ изготовления микрочастиц по любому из предыдущих пунктов.

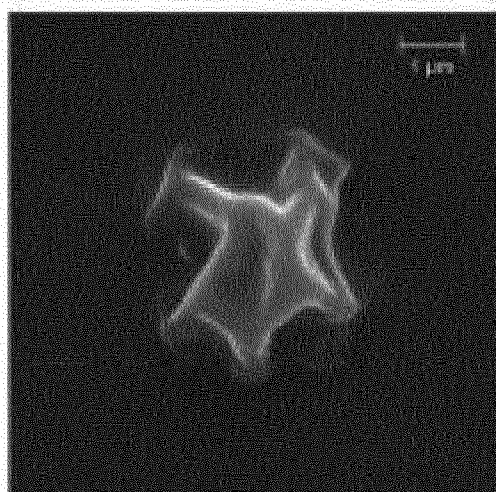
включающий этапы:

а. смешивание носителя или носителей и активного фармацевтического ингредиента или активных фармацевтических ингредиентов и полярного растворителя для получения наносuspензии или раствора;

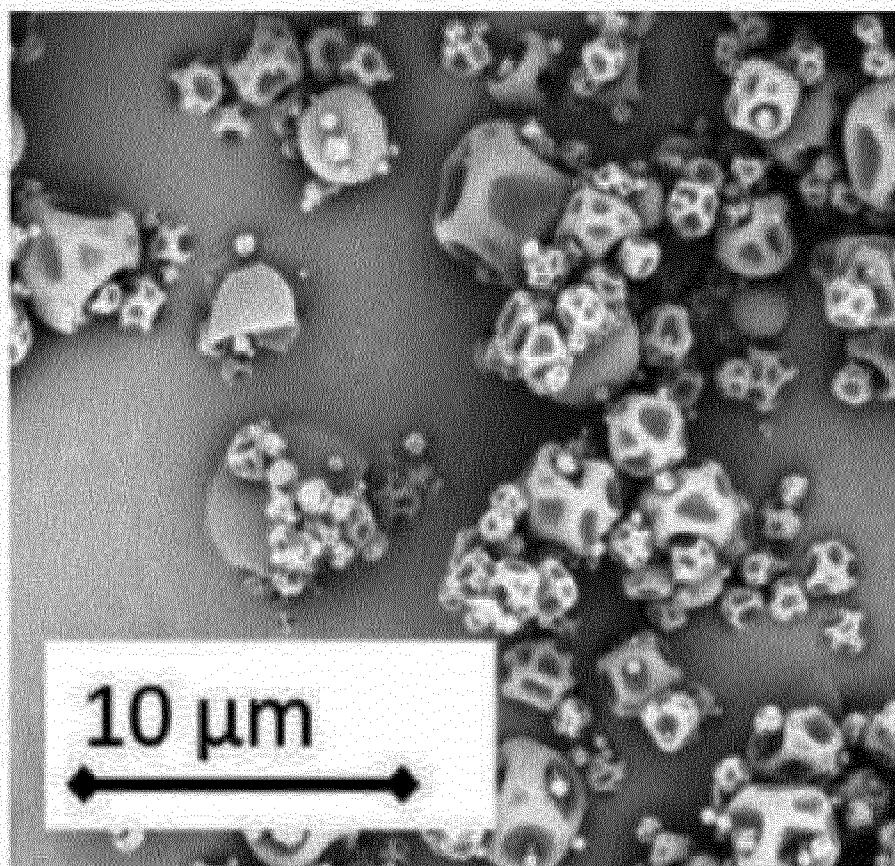
б. распылительная сушка наносuspензии или раствора, полученных на этапе а.



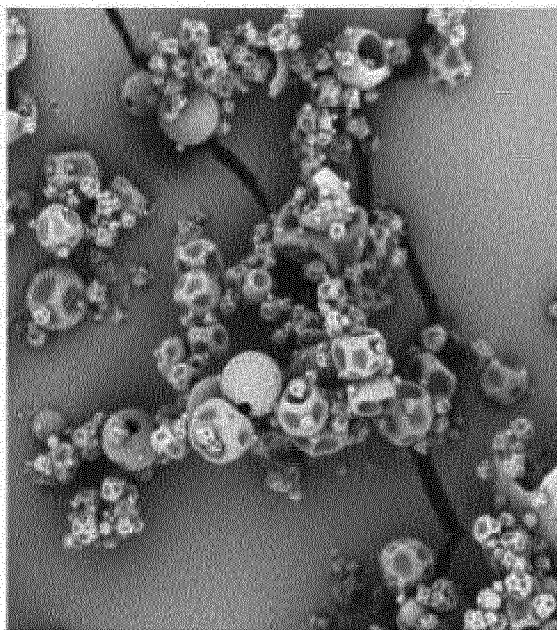
Фиг.1А



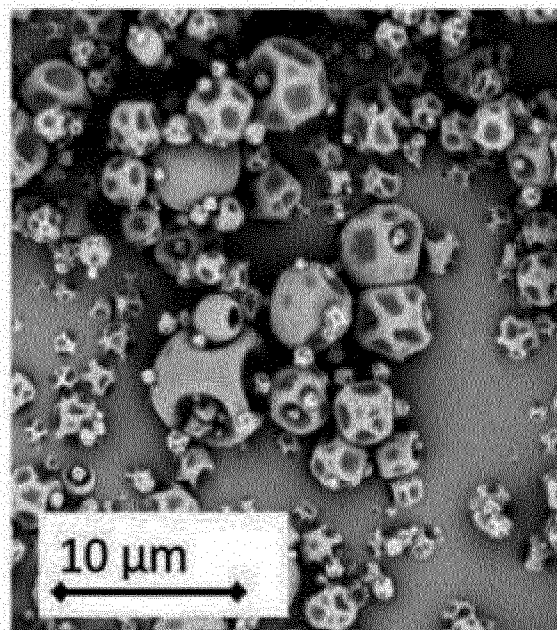
Фиг.1В



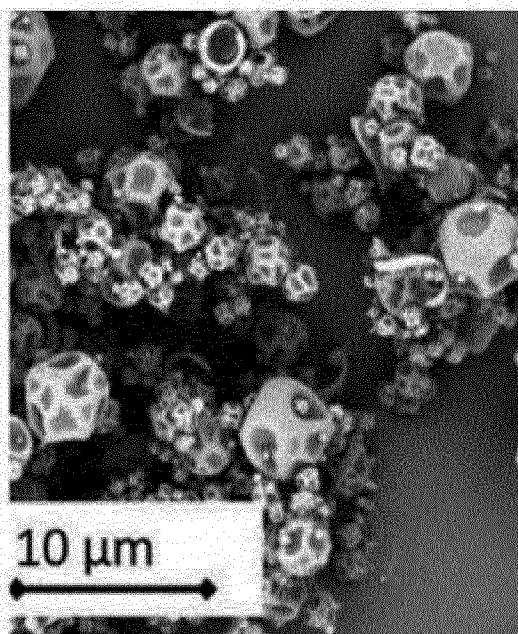
Фиг.2



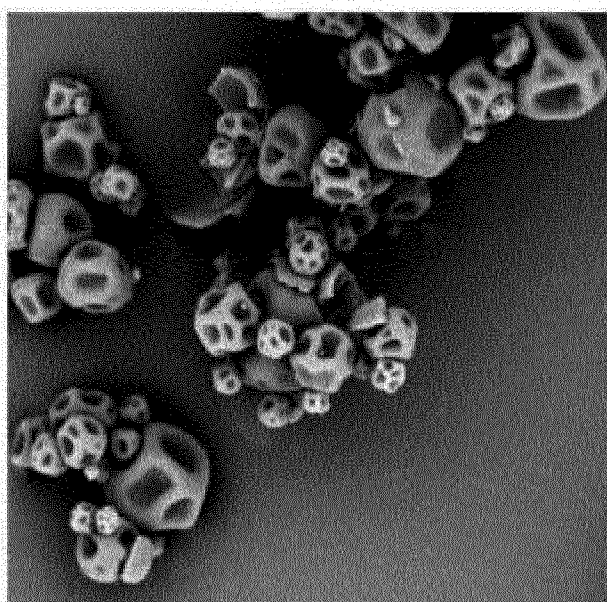
Фиг.3



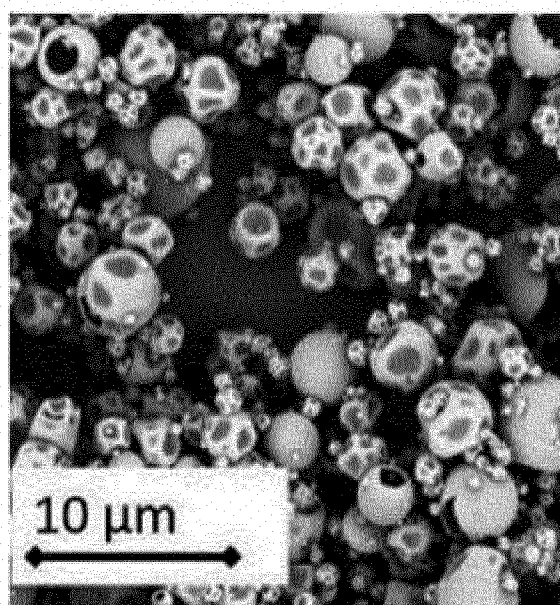
Фиг.4



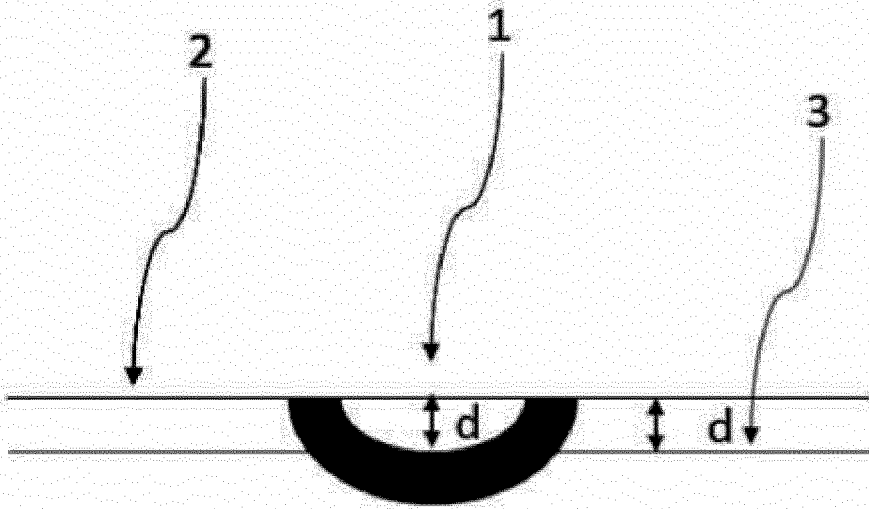
Фиг.5



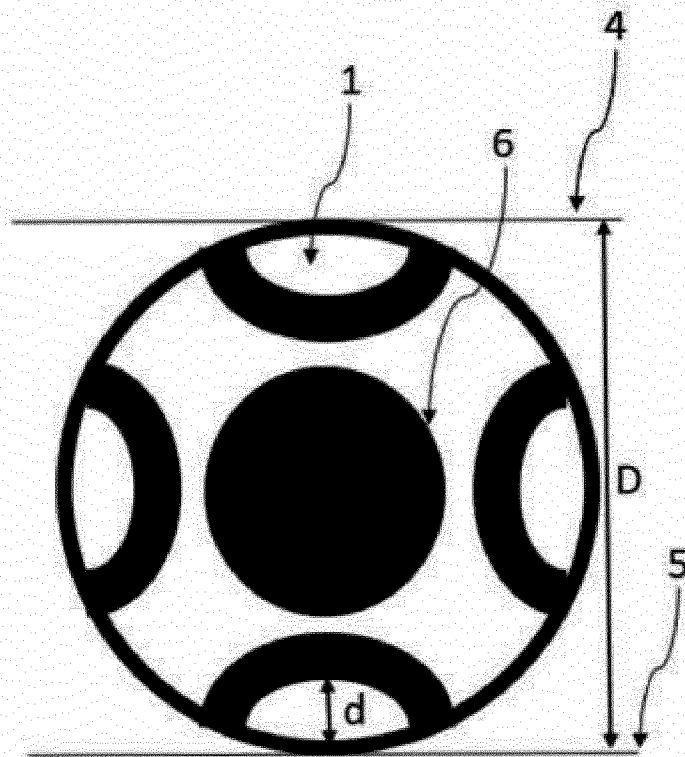
Фиг.6



Фиг.7

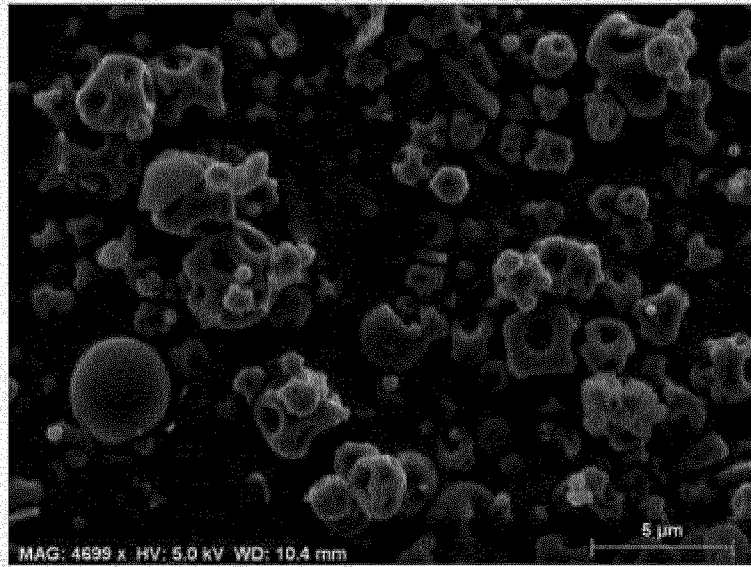


Фиг.8

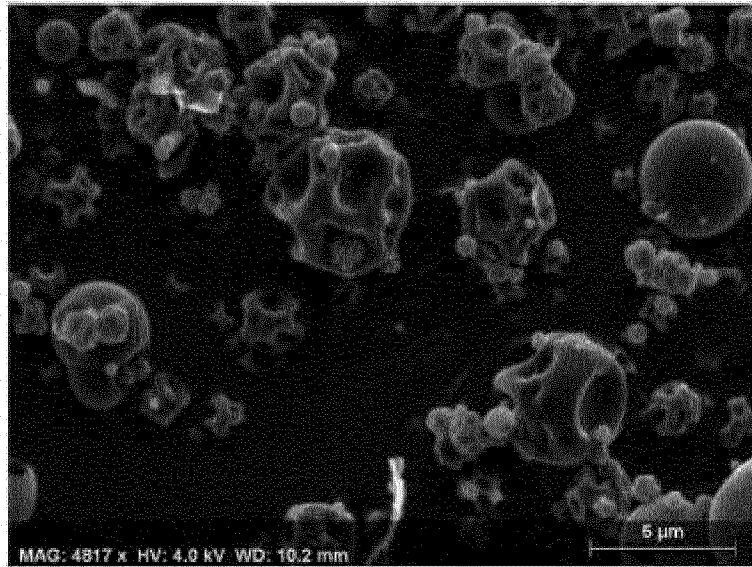


Фиг.9

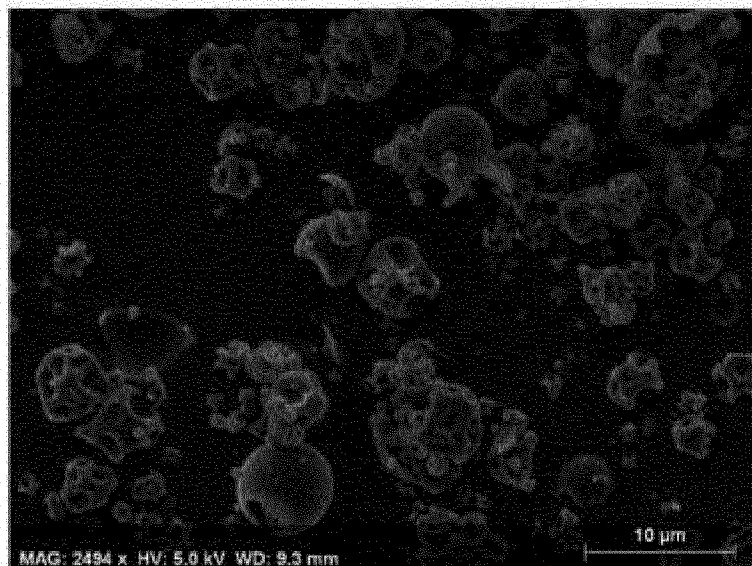
Фиг.10А

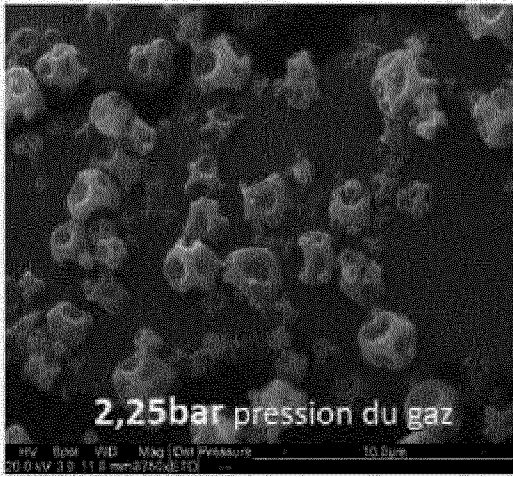


Фиг.10В

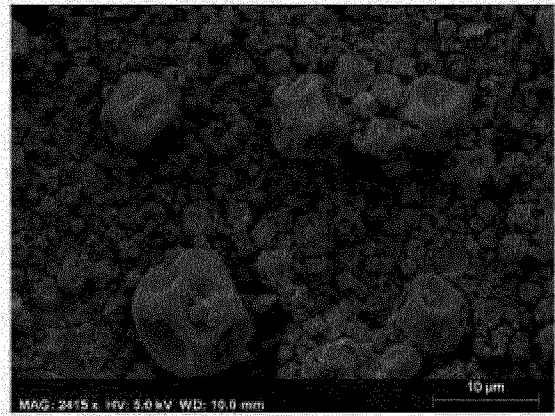


Фиг.10С

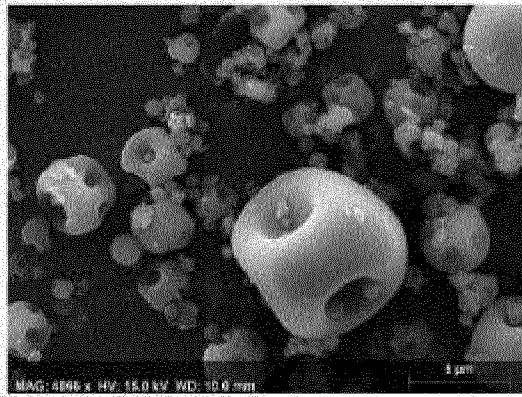




Фиг.11



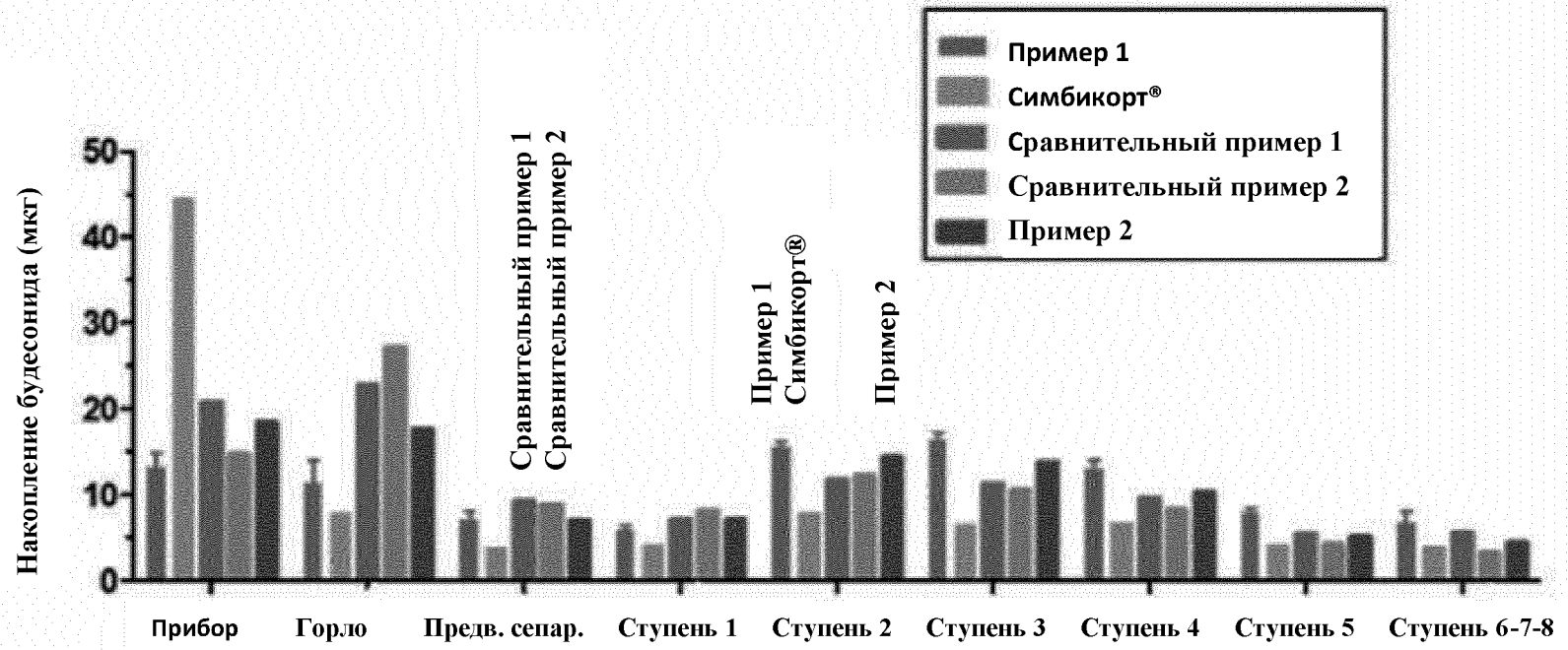
Фиг.12



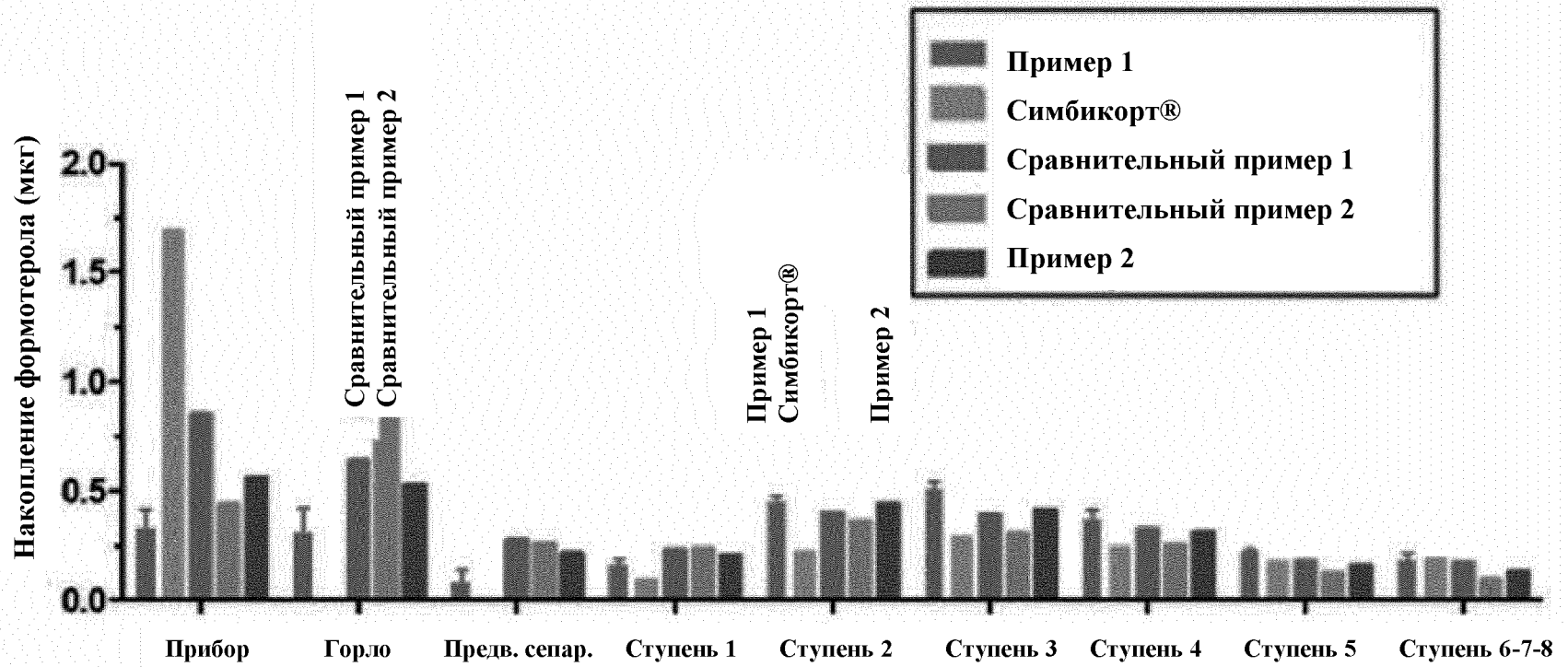
Фиг.13



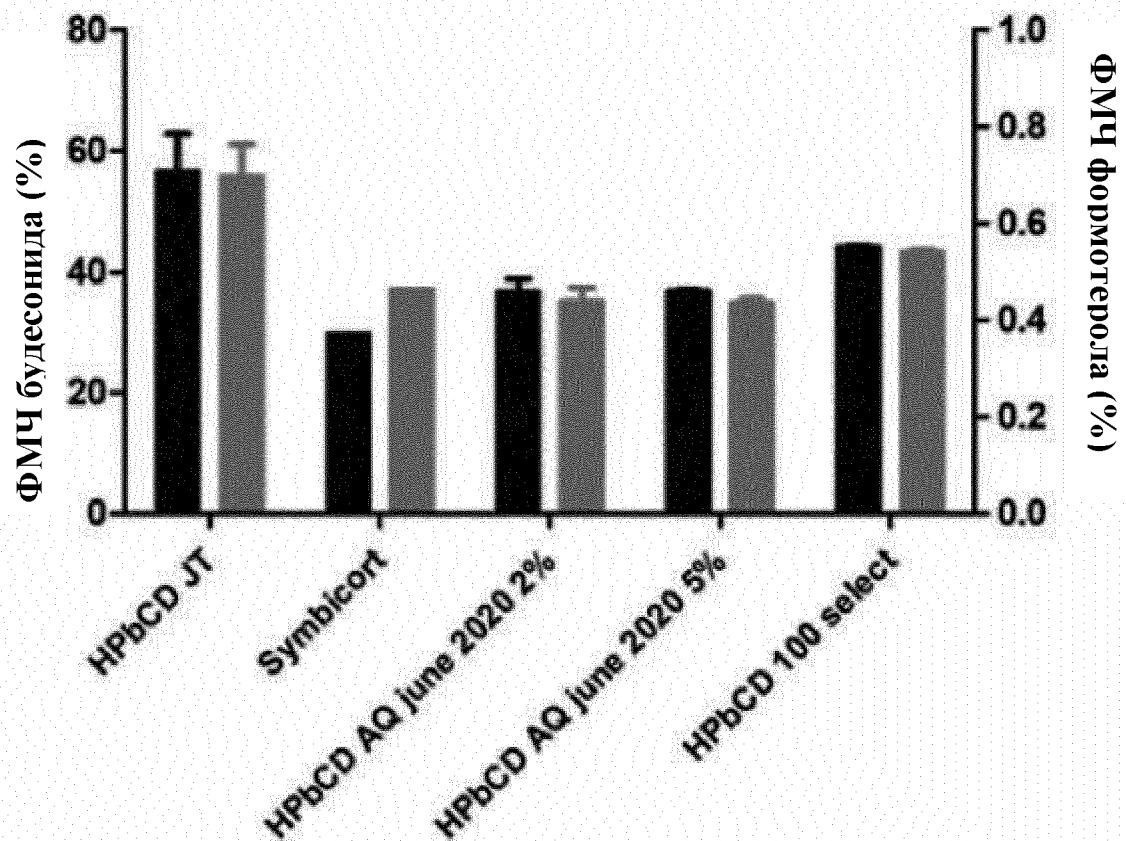
Фиг.14



Фиг.15

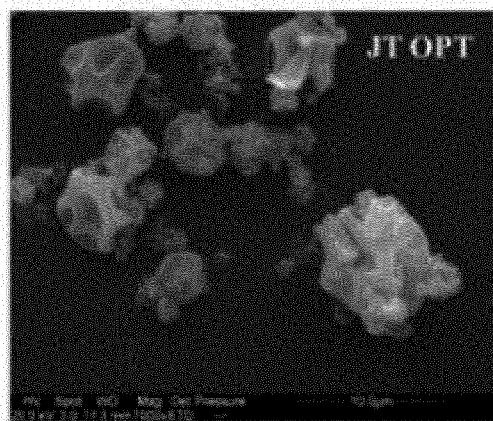


Фиг.16

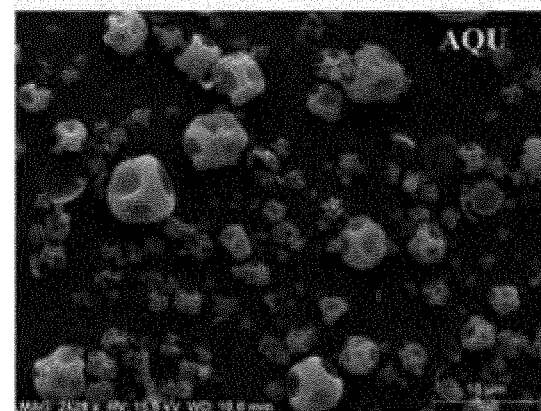


Фиг.17

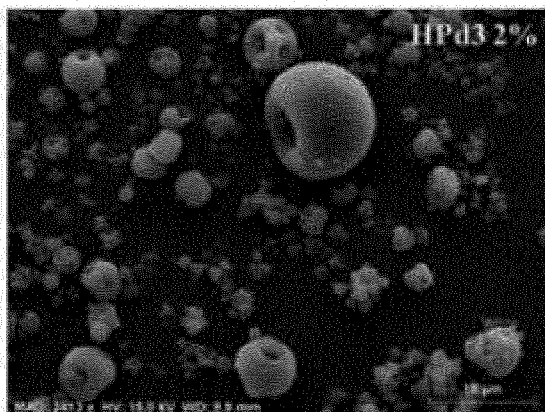
Фиг.18



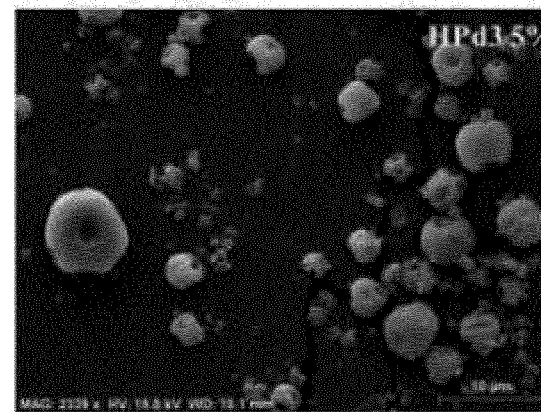
Фиг.19

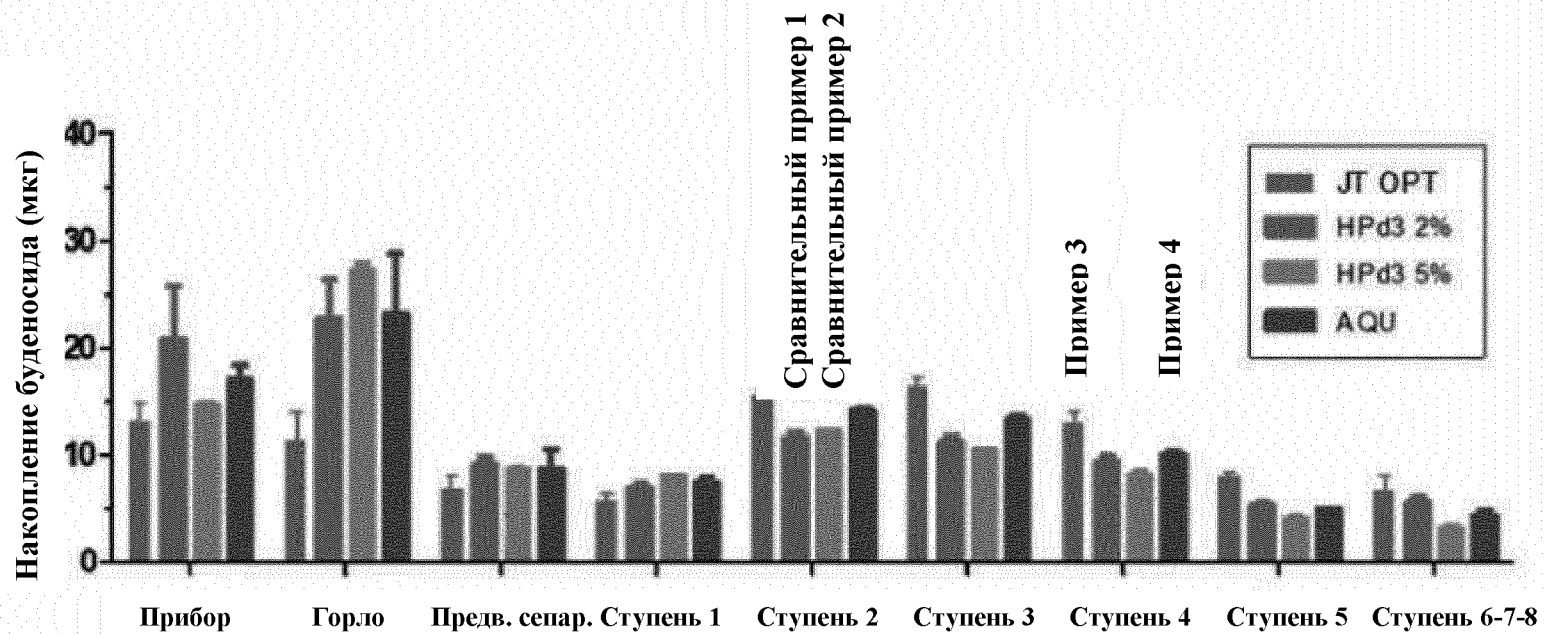


Фиг.20

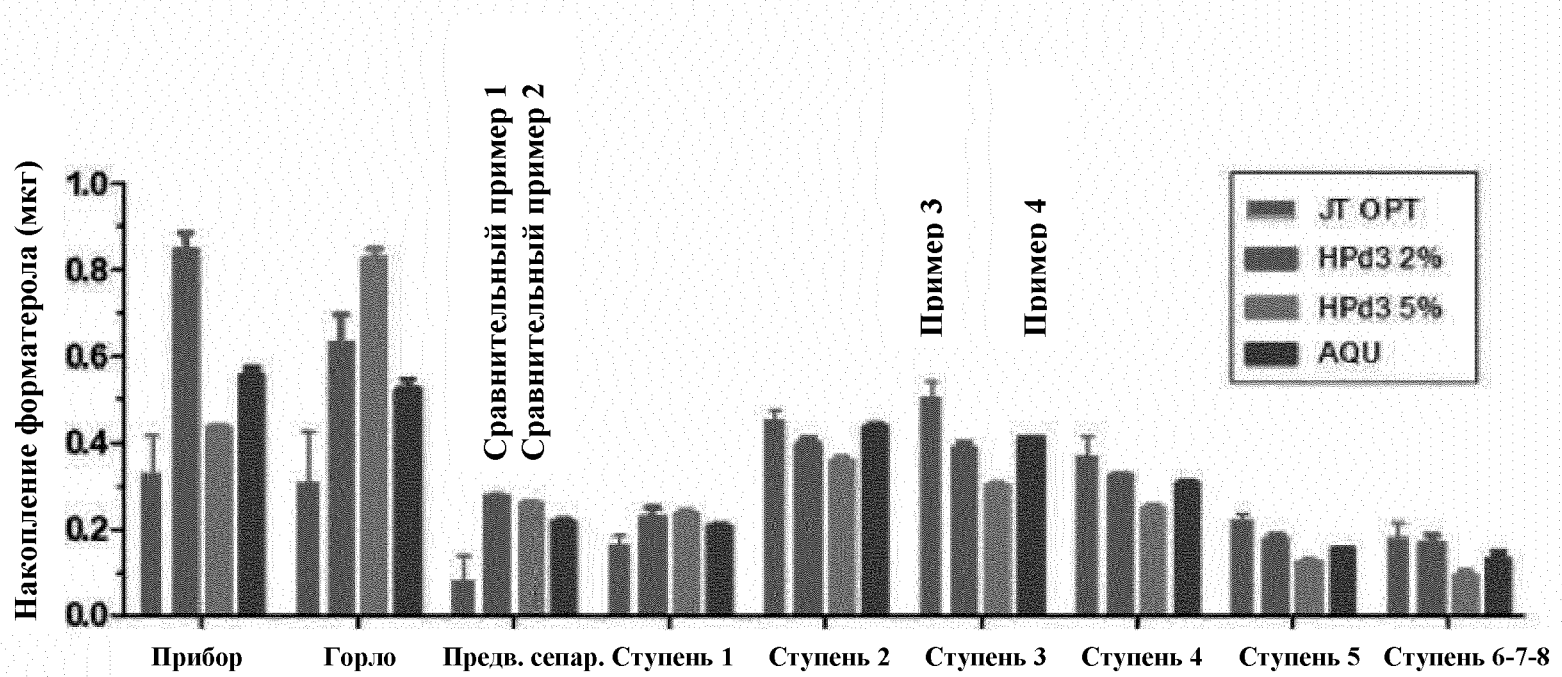


Фиг.21

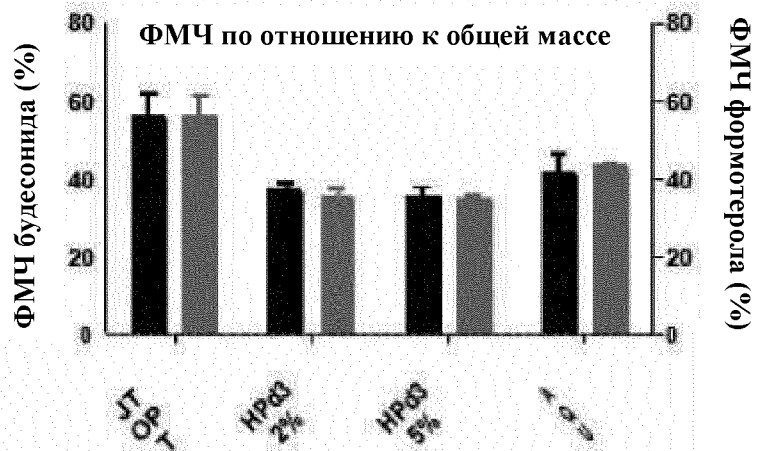




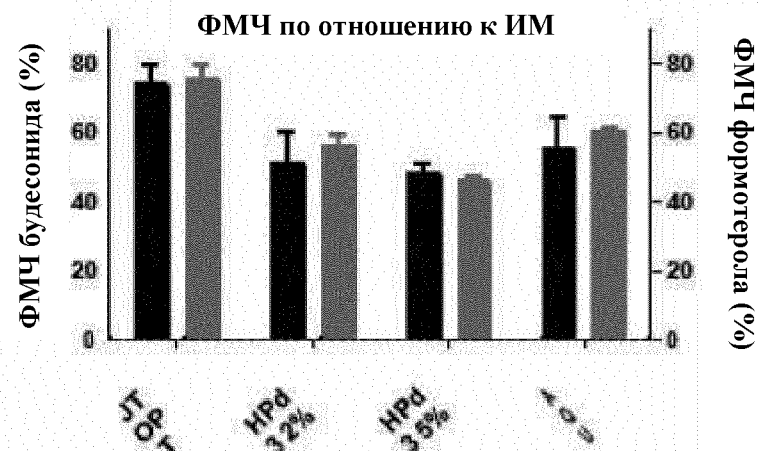
Фиг.22



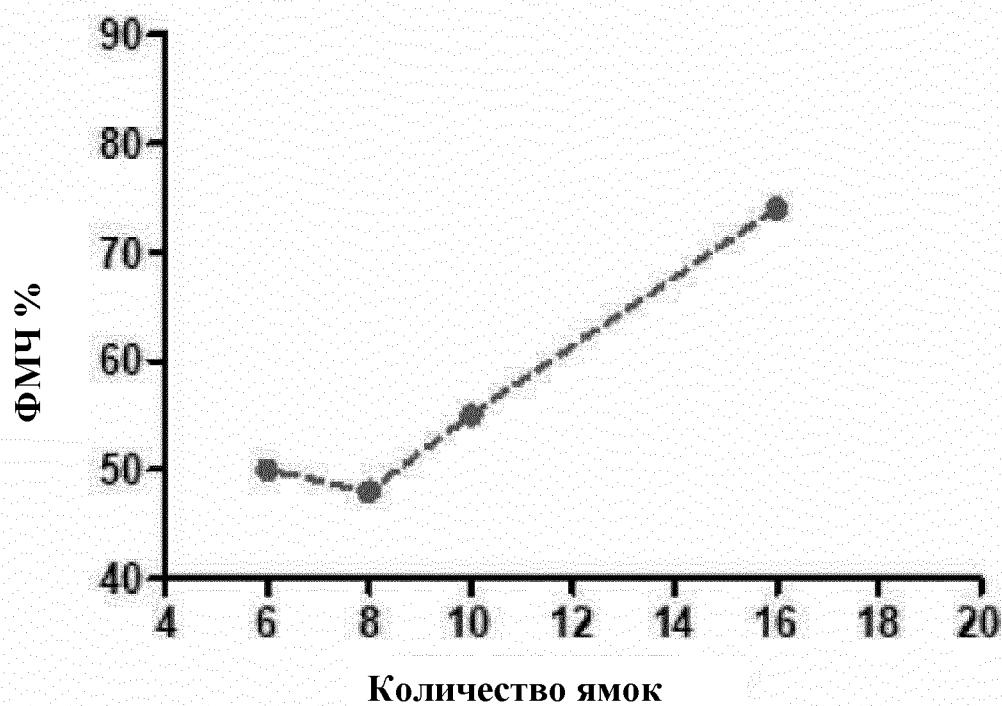
Фиг.23



Фиг.24



Фиг.25



Фиг.26