

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036669**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.07

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

(21) Номер заявки
201591869

(22) Дата подачи заявки
2014.04.09

(54) **КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ДВА СУХИХ ПОРОШКА,
ПОЛУЧАЕМЫХ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКОЙ**

(31) **MI2013A000572**

(56) **US-A1-2008226736
WO-A2-2004093848
WO-A1-0200197
WO-A2-2012051426**

(32) **2013.04.10**

(33) **IT**

(43) **2016.02.29**

(86) **PCT/EP2014/057200**

(87) **WO 2014/167023 2014.10.16**

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

(72) Изобретатель:
**Капонетти Джованни, Маджи
Лоретта, Венецьяни Кристина,
Вентура Паоло, Цанеллотти Лаура
(IT)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к ингаляционным (вводимым через органы дыхания) лекарственным формам медикаментов, находящимся в виде сухого порошка, предназначенным для ингаляционного введения в том виде, в котором они находятся, через ингаляционное устройство, которые отличаются легкостью доставки, пригодностью для дыхания и высокой стабильностью. В частности, изобретение относится к фармацевтической композиции для ингаляционного введения в виде порошка, которая содержит по меньшей мере первый и второй порошки, где по меньшей мере первый порошок содержит активное вещество в количестве, превышающем 1 мас.% от массы первого порошка. Оба порошка содержат лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы каждого порошка, и сахар в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы каждого порошка. Содержание фракции мелких частиц (ФМЧ) в композиции превышает 60% и содержание выдаваемой из устройства фракции (ВФ) превышает 80%.

B1

036669

036669

B1

Настоящее изобретение относится к ингаляционным (вводимым через органы дыхания) лекарственным формам медикаментов, находящихся в виде сухого порошка, предназначенным для ингаляционного введения в том виде, в котором они находятся, через ингаляционное устройство (далее называемое ингалятором), которые отличаются легкостью доставки, пригодностью для вдыхания и высокой стабильностью.

Ингаляционную терапию, включающую применение аэрозольных препаратов, применяют для введения активных веществ в дыхательные пути, в области слизистых оболочек, трахеи и бронхов. Термин "аэрозоль" относится к препарату, состоящему из частиц или мелких капель, переносимых газом (обычно воздухом) к участку терапевтического воздействия. Если участок терапевтического воздействия включает альвеолы легких и мелкие бронхи, то лекарственное средство должно быть диспергировано в виде капель или частиц, имеющих аэродинамический диаметр менее 5,0 мкм.

Если целевым участком является фарингеальная область, то более подходящими являются частицы более крупных размеров.

Примеры состояний, для которых подходит лечение такими препаратами, включают бронхоспазм, воспаление, отек слизистой оболочки, легочные инфекции и подобные состояния.

В настоящее время уже осуществляют введение лекарственных средств в глубокие участки легких с помощью следующих ингаляционных устройств:

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

порошковых ингаляторов, способных доставлять лекарственные средства, находящиеся в ингаляционном устройстве в виде сухих тонко измельченных частиц; или

ингаляторов, находящихся под давлением, через которые лекарственное средство - также в виде капель раствора или суспензии - доставляется в глуболежащие участки легких под действием инертного газа, который, после выхода из контейнера, находящегося под давлением, быстро расширяется на воздухе.

Во всех перечисленных случаях при разработке эффективных устройств, которые все же имеют определенные ограничения по введению лекарственного средства при помощи ингаляции, были отмечены технологические проблемы.

С клинической точки зрения идеальный продукт для ингаляции должен соответствовать различным способам введения, которые может использовать пациент, поскольку описанные ингаляторы в целом подходят для различных типов пациентов и разных условий введения. В общем, ингаляционную терапию с распылением в основном применяют к пожилым пациентам или пациентам детского возраста, в то время как терапия, включающая применение ингаляторов с сухим порошком или находящихся под давлением ингаляторов более подходит для взрослых. Однако в настоящее время применение аэродинамических ингаляторов все еще считается эффективным, поскольку пациент вдыхает лекарственное средство, находясь в состоянии покоя без применения принудительной ингаляции, которую, вместо этого, применяют при использовании ингаляционного порошка. Напротив, в случае находящегося под давлением ингалятора необходимо координирование вдыхания продукта и активации устройства, иначе вводимые частицы попадут в нижнюю часть гортани, не достигнув глуболежащих участков легких.

По рассмотренным выше причинам ингаляционные лекарственные формы, используемые в ингаляционных устройствах трех описанных типов, обычно сильно отличаются друг от друга.

В случае продуктов для аэродинамических ингаляторов лекарственные формы, по существу, состоят из растворов или суспензий, содержащих в качестве вспомогательных веществ соли, поверхностно-активные вещества и консерванты, которые обеспечивают изотоничность препарата, однородность распределения размера частиц в случае суспензий и защиту от микробного загрязнения.

В случае препаратов, находящихся под давлением, композиция обычно содержит поверхностно-активные вещества, вытеснители и соразтворители. В ингаляционных лекарственных формах, находящихся в виде порошков, вспомогательные вещества в основном состоят из частиц лактозы разного размера, которые применяют в качестве носителя.

В некоторых случаях ограничения, налагаемые на лекарственную форму или стабильность препарата, также ограничивают промышленную разработку ингаляционных продуктов, в результате чего, за исключением кортикостероидов, которые находятся, по существу, во всех ингаляционных формах, в некоторых бронхорасширяющих и антихолинэргических (холиноблокирующих) активных веществах, некоторые формы для введения препаратов отсутствуют в продаже. Такие ограничения особенно важно учитывать, поскольку существующие в настоящее время виды респираторной терапии в качестве наиболее эффективного средства включают применение комбинаций лекарственных средств различных типов, но к настоящему моменту было разработано лишь небольшое количество кортикостероид-бронхорасширяющих комбинаций, преимущественно в виде ингаляционного порошка.

Что касается распыляемых форм, то пациентам приходится самостоятельно сочетать различным образом приготовленные фармацевтические продукты, которые иногда могут быть несовместимы друг с другом.

Таким образом, с терапевтической точки зрения на пациента накладываются следующие ограничения: он не может принимать одно и то же лекарственное средство в различных состояниях, например на

работе, дома, в путешествии и в критической ситуации. В различных указанных ситуациях пациент может быть вынужден принимать разные препараты, содержащие разные активные вещества.

Наиболее важные проблемы приготовления лекарственных составов, которые встречаются при получении ингаляционных продуктов, касаются химической стабильности под воздействием атмосферных факторов, которые вызывают быстрое разложение ингаляционного препарата и, следовательно, уменьшение срока хранения продукта, содержащего этот препарат.

Стабильность ингаляционного продукта особенно важна, поскольку он должен быть введен в глуболежащие участки легких и при этом сохранять свои физические свойства так, чтобы частицы или капли препарата могли количественно проникать в самые глубокие участки органов. Кроме этого, следует учитывать, что имеющееся в настоящее время количество вспомогательных веществ, одобренных для ингаляционного введения и, таким образом, приемлемых с точки зрения токсичности для контакта с легочной тканью, очень ограничено.

В литературе описаны примеры сухих ингаляционных порошков, имеющих благодаря их низкой плотности высокую способность к диспергированию в воздухе. В состав таких порошков обычно входят высокие концентрации фосфолипидов, в частности дипальмитоилфосфатидилхолина (англ. dipalmitoylphosphatidylcholine, сокращенно DPPC).

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

Температуру перехода определяют как температуру, при которой происходит изменение физического состояния липидов, сопровождаемое переходом из упорядоченной фазы, находящейся в виде геля, в которой углеводородные цепочки имеют плоскую конфигурацию и плотную упаковку, в разупорядоченную жидкокристаллическую фазу, в которой углеводородные цепочки ориентированы случайным образом и находятся в текучем состоянии.

Указанные величины Tg намного ниже характеристического значения Tg аморфной лактозы.

Известно, что чем ближе Tg к температуре окружающей среды, в которой хранится препарат, тем легче осуществляется переход. Также известно, что в системе, основное вспомогательное вещество которой представляет собой текучую среду и неплотно упаковано, наблюдается очень высокая молекулярная подвижность компонентов, что соответственно усиливает вероятность протекания различных химических реакций, а также вероятность разложения активных веществ.

Таким образом, методика получения пористых частиц для ингаляционного введения совместно с фосфолипидами кажется недостаточно научно обоснованной с точки зрения долговременной стабильности продукта.

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

В цитируемых патентных заявках концепция "высокой пористости" или "низкой плотности" использована, по существу, в эквивалентном значении.

В частности, термин "плотность" применяется не для обозначения абсолютной плотности частиц, поскольку эта величина, измеряемая с помощью гелиевого пикнометра, описывает плотность твердых материалов, образующих порошок и частицы, согласно следующему уравнению:

$$\rho = P/V \text{ (г/см}^3\text{)}$$

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

Учитывая технические сложности, сопровождающие измерение общего объема для каждой отдельной частицы, в цитируемых патентных заявках приведены такие объемные параметры (и соответствующая плотность) порошка как насыпной объем и объем утряски.

В патентной заявке WO 03/0350030 A1 рассмотрено получение набора для ингаляционного введения, которое включает получение твердой сухой формы, содержащей лекарственное средство, полученное лиофилизацией (сублимационной сушкой) раствора. Приведенное описание способа, которое также включает описание примеров, обнаруживает серьезные сложности для реализации способа в промышленном производстве и, кроме того, не гарантирует достаточного повышения стабильности активного вещества в течение соответствующего периода времени. Действительно, после проведения лиофилизации лекарственное средство, добавляемое в лекарственную форму, диспергируют в пространственной структуре вспомогательного вещества, характеризующейся высокой пористостью, которая не может быть изменена или модифицирована в условиях способа. Несмотря на то, что пористость способствует растворению твердой формы, это свойство повышает вероятность контакта лекарственного средства с атмосферными факторами, что ставит под угрозу стабильность лекарственного вещества. В цитируемом документе не приведено данных о пористости лиофилизированных продуктов, полученных в примерах, но по литературным данным, полученным непрямыми измерениями, кажущая плотность (соответствующая насыпной плотности порошка) полученных лиофилизированных таблеток, содержащих сахара и поверхностно-активные вещества, составляет от 0,05 до 0,2 г/см³.

В патентной заявке СА 2536319 рассмотрена фармацевтическая композиция, получаемая распылительной сушкой, в которой содержание влаги составляет менее 1%. Согласно предоставленной информации такое очень низкое содержание влаги необходимо для обеспечения стабильности композиции, поскольку при содержании воды в порошке, превышающем 1%, происходит разрушение фармакологически активных веществ, что приводит к снижению эффективности действия композиции. Для снижения концентрации влаги в композицию вводят большое количество маннита, что, однако, значительно ухудшает физические свойства порошка, увеличивая размер частиц и снижая дозу порошка, выпускаемую из мундштука (помещаемой в рот детали) применяемого ингаляционного устройства.

Проблема получения ингаляционных порошков, обладающих высокой способностью к диспергированию, была решена посредством создания частиц, которые содержат лекарственное средство в максимально диспергированном состоянии.

Вкратце, применяемая методика состоит в получении достаточно мелких частиц (средний геометрический диаметр более 4,0 мкм), состоящих из небольших количеств активного вещества, диспергированного на молекулярном уровне в подходящей матрице из вспомогательных веществ, которая в результате проведения распылительной сушки может обеспечить образование крупных частиц, имеющих низкую плотность.

Такой подход к получению лекарственной формы требует введения в композицию больших процентных долей вспомогательных веществ, но при этом позволяет добавлять лишь небольшие количества активного вещества.

Именно по этой причине, несмотря на то, что создание таких композиций позволило решить проблему пригодности к аэродинамическому распылению, применение этих композиций не позволяет решать серьезные вопросы, касающиеся химической стабильности.

С точки зрения достижения подходящей химической стабильности получение ингаляционного порошка, содержащего значительную процентную долю активного вещества, способом, включающим проведение распылительной сушки, было бы предпочтительным. Однако такое процентное содержание активного вещества, учитывая природу активных веществ, обычно применяемых в респираторной терапии, было бы в большинстве случаев слишком высоким для получения лекарственной формы в виде ингаляционного порошка с учетом ограниченного количества порошка, составляющего индивидуальную дозу продукта.

Действительно, такое количество порошка слишком мало для воспроизводимого дозирования с помощью любого из промышленных устройств для отмеривания индивидуальных дозировок ингаляционных порошков.

Таким образом, при получении ингаляционного порошка, стабильного как с химической, так и с физической точек зрения, необходимо разумно сочетать требования к стабильности применяемых активных веществ и требования к техническим характеристикам аэрозоля, который должен обеспечить доставку лекарственного средства к глуболежащим участкам легких.

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

С точки зрения технических характеристик аэрозоля тот же самый порошок должен содержать частицы, диаметр которых подходит для ингаляционного введения, а их состав облегчает разъединение (разукрупнение) частиц в момент проведения ингаляции.

В то же время совокупность физических параметров состава порошка должна соответствовать пригодности порошка для равномерного разделения на части с помощью устройств для промышленного получения продуктов в виде индивидуальных дозировок ингаляционного порошка или ингалятора с мно-

жеством дозировок, дающих возможность извлекать относительно большие дозировки из резервуара для хранения соответствующего ингаляционного устройства.

Учитывая вышеизложенное, было бы желательно создать фармацевтическую композицию для ингаляционного применения в виде сухого порошка, отличающегося стабильностью и легкостью введения с помощью обычных устройств для дозирования ингаляционных порошков, получение которой не вызывает затруднений.

Также было бы желательно получить твердую композицию в виде сухого порошка, которая может быть применена в качестве разбавителя для ингаляционных порошков, способствующего более тщательному смешиванию порошков, содержащих также небольшие количества различных активных веществ, и в то же время вносить вклад в поддержание высокой стабильности лекарственной формы, предотвращая разложение активных веществ.

Тем не менее, проблема получения стабильных ингаляционных лекарственных форм, которые могут быть введены с помощью обычных дозирующих устройств для ингаляционных порошков, отличающихся легкостью доставки и доступностью для вдыхания, которые могут быть получены экономически приемлемым способом, в настоящее время остается нерешенной или не имеет удовлетворительных решений.

Согласно настоящему изобретению лекарственная форма представляет собой комбинацию двух или более различных порошков, полученных в соответствии с процедурой приготовления, описываемой как смешивание, и порошки типа HLSA (сокращение от англ. high loading single active, что означает "высокая концентрация одного активного вещества") и HLDA (сокращение от англ. high loading double active, что означает "высокая концентрация двух активных веществ") представляют собой порошки с высоким содержанием активного компонента (действующего вещества), которые получают согласно процедуре препаративной распылительной сушки.

В настоящем описании термины "фармацевтическая композиция" и "лекарственная форма" имеют одинаковое значение.

Таким образом, первый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для ингаляции, отличающейся тем, что композиция включает по меньшей мере первый и второй порошки, где по меньшей мере первый порошок содержит активное вещество в количестве, превышающем 1 мас.% от массы первого порошка, и при этом первый и второй порошки содержат:

а) лейцин в количестве от 5 до 70 мас.% от массы каждого порошка;

б) сахар в количестве от 20 до 90 мас.% от массы каждого порошка;

и при этом содержание фракции мелких частиц (сокращенно ФМЧ) в композиции превышает 60%, и выраженная в виде процентной доли доставляемая (выпускаемая из мундштука) доза (сокращенно ДД), превышает 80%.

Другой аспект изобретения относится к способу получения твердой фармацевтической композиции, включающему следующие этапы:

а) обеспечение наличия по меньшей мере первого порошка, полученного распылительной сушкой, который содержит активное вещество в количестве, превышающем 1 мас.% от массы порошка, лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы порошка, по существу, аморфный после получения порошка распылительной сушкой сахар в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы порошка;

б) обеспечение наличия второго порошка, полученного распылительной сушкой, который содержит лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы порошка, и сахар в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы порошка;

с) смешивание порошков.

Другой аспект изобретения относится к набору для введения лекарственного средства в виде ингаляционного порошка, включающему дозированное количество композиции согласно настоящему изобретению, и ингаляционного устройства.

Другой аспект изобретения относится к твердой композиции, применяемой в качестве разбавителя для ингаляционных порошков, которая содержит порошок, отличающийся тем, что он включает:

а) лейцин в количестве от 5 до 70 мас.% от массы порошка;

б) сахар в количестве от 20 до 90 мас.% от массы порошка;

и при этом содержание аэрозольной фракции мелких частиц в композиции (аэродинамический диаметр <math><5,0\text{ мкм}</math>) превышает 60%, и выраженная в виде процентной доли доставляемая (выпускаемая из мундштука) доза (ДД) превышает 80%.

Согласно настоящему изобретению термин "активное вещество" относится к любому веществу, имеющему требуемую биологическую терапевтическую эффективность.

Примеры активных веществ, которые могут быть введены посредством ингаляции (вдыхания), включают β_2 агонисты; стероиды, например глюкокортикостероиды (предпочтительно противовоспалительные средства); антихолинергические средства; антагонисты (рецепторов) лейкотриена; ингибиторы синтеза лейкотриена; муколитические средства; антибиотики, обезболивающие средства в широком смысле этого понятия, например анальгетические и противовоспалительные средства (включая стероидные и нестероидные противовоспалительные средства); сердечно-сосудистые средства, например глюко-

зиды; респираторные средства; противоастматические средства; бронхорасширяющие средства; противораковые средства; алкалоиды (т.е. алкалоиды спорыньи ржи) или триптаны, например суматриптан или ризатриптан, которые могут быть использованы для лечения мигрени; средства (т.е. сульфонилмочевина), применяемые для лечения диабета и связанных с ним нарушений; лекарственные средства, вызывающие сон, например седативные и гипнотические средства; стимуляторы психической активности; ингибиторы аппетита; противоартритные средства; противомаларийные средства; противоэпилептические средства; антитромболитические средства; гипотензивные средства; антиаритмические средства; антиоксиданты; нейролептические средства; анксиолитики; противосудорожные средства; противорвотные средства; противоинфекционные средства; антигистаминные средства; противогрибковые и противовирусные средства; лекарственные средства для лечения неврологических дисфункций, например болезни Паркинсона (антагонисты допамина); лекарственные средства для лечения алкоголизма и других форм зависимости; такие лекарственные средства как сосудорасширяющие средства для лечения эректильной дисфункции; миорелаксанты; средства, вызывающие сокращения мышц; опиоиды; стимулирующие средства; транквилизаторы; антибиотики, например макролиды; аминогликозиды; фторхинолоны и β -лактамы; вакцины; цитокины; факторы роста; гормоны, включая противозачаточные средства; симпатомиметические средства; диуретики; средства, регулирующие липидный обмен; антиандрогенные средства; противопаразитные средства; средства для разжижения крови; средства, вызывающие рост тканей; противоопухолевые средства; гипогликемические средства; питательные вещества и добавки; добавки для роста; средства против кишечных инфекций; вакцины; антитела; диагностические и контрастные агенты; или смеси перечисленных выше веществ (например, комбинации для лечения астмы, содержащие стероиды и β -агонисты).

Перечисленные выше активные вещества относятся к одному или более структурным классам, которые включают без ограничений небольшие молекулы (предпочтительно небольшие нерастворимые молекулы), пептиды, полипептиды, белки, полисахариды, стероиды, нуклеотиды, олигонуклеотиды, полинуклеотиды, жиры, электролиты и подобные вещества.

Конкретные примеры включают β_2 агонисты: сальбутамол, сальметерол (например, сальметерол ксинафоат), формотерол и формотерол фумарат, фенотерол, стероиды, например беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон (например, флутиказон пропионат). Что касается пептидов и белков, то настоящее изобретение также включает применение синтетических, рекомбинантных, нативных (неизмененных), гликозилированных и негликозилированных пептидов и белков, их биологически активных фрагментов и аналогов.

Активные вещества, для которых для достижения быстрого фармакологического эффекта особенно предпочтительным является немедленное высвобождение в кровоток, включают вещества, применяемые для лечения мигрени, тошноты, бессонницы, аллергических реакций (включая анафилактические реакции), неврологических и психиатрических нарушений (в частности, панических атак и других психозов и неврозов), эректильной дисфункции, диабета и связанных с ним заболеваний, заболеваний сердца, противосудорожные средства, бронхорасширяющие средства и активные вещества для устранения боли и воспаления. Согласно настоящему изобретению также могут быть введены вакцины, состоящие из антител, клеток, телец и частей клеток.

Другие примеры активных веществ включают стероиды и их соли, например будесонид, тестостерон, прогестерон, флунизолон, триамцинолон, беклометазон, бетаметазон, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон и подобные вещества; пептиды, например циклоспорин и другие нерастворимые в воде пептиды; ретиноиды, например, цис-ретиноевую кислоту, 13-транс-ретиноевую кислоту и другие производные витамина А и бета-каротина; витамины D, E и K и их предшественники и нерастворимые в воде производные; простагландины, лейкотриены и их активаторы и ингибиторы, включая простаглицлин, простагландины E1 и E2, тетрагидроканнабинол, легочные поверхностно-активные липиды; липидорастворимые антиоксиданты; гидрофобные антибиотики и химиотерапевтические средства, например амфотерицин В, адриамицин и подобные вещества.

В частности, согласно настоящему изобретению активное вещество представляет собой разлагаемое активное вещество, т.е. вещество, способное подвергаться разложению, протекание которого зависит от количества воды, присутствующей в лекарственной форме.

Согласно настоящему изобретению термин "сахар" относится к моносахаридам, содержащим 5 или более атомов углерода, дисахаридам, олигосахаридам или полисахаридам, а также полиолам, содержащим 5 или более атомов углерода (также часто называемым сахарными спиртами).

Примеры сахаров, которые могут быть введены посредством ингаляции, включают лактозу, трегалозу, сахарозу, мальтозу, мелибиозу, целлобиозу, маннит, декстрины, мальтодекстрины, сорбит, галактит, идит, волемит, 6-деокси-L-галактит (fucitol), инозит, мальтит, лактит, изомальт, мальтотриит, мальтотетраит, полиглицит (polyglycitol). Количество сахара, присутствующего в порошках, содержащихся в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет от 20 до 90 мас.% от массы каждого порошка, и сахар предпочтительно присутствует в количестве, составляющем от 20 до 80 мас.% от массы каждого порошка, более предпочтительно в количестве, составляющем от 40 до 80 мас.% от

массы каждого порошка.

Согласно настоящему изобретению порошки, содержащиеся в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, включают гидрофобные вещества, снижающие чувствительность к воздействию влаги. Таким гидрофобным веществом является лейцин, который также способствует разединению частиц. Лейцин присутствует в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы каждого порошка. Предпочтительно количество лейцина, находящегося в порошках, содержащихся в фармацевтической композиции, составляет от 15 до 70 мас.% от массы каждого порошка, более предпочтительно от 18 до 55 мас.% от массы каждого порошка.

Согласно настоящему изобретению первый и второй порошки, которые составляют композицию, включают поверхностно-активное вещество в количестве, составляющем от 0,2 до 2 мас.% от массы каждого порошка, предпочтительно в количестве, составляющем от 0,4 до 0,8 мас.% от массы каждого порошка.

Поверхностно-активное вещество, добавляемое в фармацевтическую композицию согласно изобретению, может быть выбрано из различных классов поверхностно-активных веществ, подходящих для фармацевтического применения.

Поверхностно-активные вещества, подходящие для осуществления настоящего изобретения, представляют собой поверхностно-активные вещества, характеризующиеся средней или низкой молекулярной массой, содержащие гидрофобный фрагмент, обычно хорошо растворимый в органических растворителях, но плохо растворимый или полностью нерастворимый в воде, и гидрофильный (или полярный) фрагмент, плохо растворимый или полностью нерастворимый в органических растворителях, но хорошо растворимый в воде. Поверхностно-активные вещества классифицируют по типу их полярного фрагмента. Так, поверхностно-активные вещества, имеющие отрицательно заряженный полярный фрагмент, называются анионными поверхностно-активными веществами, в то время как катионные поверхностно-активные вещества содержат положительно заряженный полярный фрагмент. Незаряженные поверхностно-активные вещества обычно называются неионными, а поверхностно-активные вещества, содержащие как положительный, так и отрицательный заряд, называются цвиттерионными. Примеры анионных поверхностно-активных веществ представлены солями жирных кислот (хорошо известных как мыла), сульфатами, простыми сульфатными эфирами и сложными фосфатными эфирами. Катионные поверхностно-активные вещества часто включают полярные группы, содержащие аминогруппы. Наиболее распространенные неионные поверхностно-активные вещества включают полярные группы, содержащие олигоэтиленоксидные группы. Цвиттерионные поверхностно-активные вещества обычно характеризуются наличием полярной группы, образованной четвертичным амином и группой серной или карбоновой кислоты.

Конкретные примеры, подходящие для осуществления изобретения, представлены следующими поверхностно-активными веществами: хлоридом бензалкония, цетримидом, докюзатом натрия, глицерилмоноолеатом, сложными эфирами сорбита (сорбитана), лаурилсульфатом натрия, полисорбатами, фосфолипидами, солями желчной кислоты.

Предпочтительными являются неионные поверхностно-активные вещества, например полисорбаты и блок-сополимеры полиоксипропилена и полиоксиэтилена, известные как "Полоксамеры (англ. Poloxamers)". В Международном Словаре Косметических Ингредиентов Ассоциации по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (англ. International Cosmetic Ingredient Dictionary, сокращенно CITFA) полисорбаты определены как продукты конденсации этиленоксида и смесей сорбита и сложных эфиров, образованных сорбитом и ангидридами жирных кислот. Особенно предпочтительными являются неионные поверхностно-активные вещества серии "Tween", в частности поверхностно-активное вещество, известное под наименованием "Tween 80", которое представляет собой коммерчески доступный полиоксиэтилен-сорбитанмоноолеат.

Присутствие поверхностно-активного вещества, и предпочтительно Tween 80, необходимо для снижения электростатических зарядов, которые образуются в порошках в отсутствие поверхностно-активного вещества, для свободного течения порошка, поддержания гомогенности в твердом состоянии и предотвращения протекания кристаллизации.

Согласно настоящему изобретению термин "подходящий для ингаляции" ("пригодный для вдыхания", англ. inhalable) означает порошок, подходящий для введения в легкие. Подходящий для ингаляции порошок может быть диспергирован и введен посредством ингаляции с помощью подходящего ингалятора так, что частицы порошка могут проникать в легкие и альвеолы и обеспечивать фармакологическое действие активного вещества, из которого они образованы.

Обычно приемлемой для ингаляционного введения считается частица, аэродинамический диаметр которой составляет менее 5,0 мкм.

Согласно настоящему изобретению термин "аморфный" относится к порошку, который содержит менее 70% кристаллической фракции, более предпочтительно менее 55% кристаллической фракции. В фармацевтической композиции, рассматриваемой в настоящем описании, отношение количества порошка в аморфной форме, который составляет композицию, выраженное в массовых долях, к количеству сахара, присутствующего в композиции, выраженному в массовых долях, составляет от 0,8 до 2,0. Это

отношение указывает на то, что содержащийся в порошке сахар, по существу, представляет собой аморфный сахар, который, таким образом, содержит менее 50% кристаллической фракции. Это позволяет сахару образовывать координационные связи с водой, присутствующей в композиции, предотвращая ее гидролизующее воздействие на активное вещество, то есть делать воду неактивной.

В дополнительном примере осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает третий порошок, содержащий активное вещество, имеющее описанные выше свойства, в количестве, превышающем 1 мас.% от массы третьего порошка, лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы третьего порошка, сахар в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы третьего порошка.

Применяя фармацевтическую композицию, рассмотренную во втором примере осуществления, можно получить фармакологически активную композицию, которая может включать комбинацию из двух или более различных активных веществ, которые могут действовать, оказывая синергический эффект, или просто одновременно воздействовать на участок нанесения, что позволяет снижать количество операций введения.

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

Термин "доставляемая доза (ДД)" относится к фракции активного вещества, составляющей часть от общей загрузки устройства, которую выпускают из порошкового ингалятора в стандартных для ингаляции условиях.

Характеристическим испытанием, которое проводят для оценки этого свойства порошка, является испытание DUSA, описанное в действующем в настоящее время издании Европейской Фармакопеи. Условия выполнения этого испытания заключаются в пропускании порошка через ингалятор с такой скоростью, чтобы падение давления в системе составило 4 кПа.

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

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

Согласно настоящему изобретению порошковым, составляющим фармацевтическую композицию, по существу, представляет собой сухой порошок, т.е. порошок, в котором содержание влаги составляет менее 10%, предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 3%. Такой сухой порошок предпочтительно не содержит воды, способной гидролизовать активное вещество, превращая его в неактивное. Количество влаги, содержащейся в композиции, регулируют, добавляя лейцин, который благодаря своей гидрофильной природе ограничивает содержание влаги как при выполнении этапа получения порошка, так и в последующих этапах обработки, и сахар, который связывает воду, превращая ее в структуру, которая становится жестче с течением времени, что предотвращает гидролиз активного вещества под действием воды.

Способ получения фармацевтической композиции согласно изобретению, по существу, включает выполнение следующих операций:

а) обеспечение наличия по меньшей мере первого порошка, полученного распылительной сушкой, который содержит активное вещество в количестве, превышающем 1 мас.% от массы порошка; лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы порошка; по существу, аморфный после получения порошка распылительной сушкой сахар в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы порошка;

б) обеспечение наличия второго порошка, полученного распылительной сушкой, который включает лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы порошка; по существу, аморфный после получения порошка распылительной сушкой сахар в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы порошка;

с) смешивание порошков.

В частности, способ получения композиции в этапах а) и б) получения порошков распылительной сушкой состоит из серии операций, которая приведена ниже.

Для этапа а):

получение первой фазы (А), в которой активное вещество находится в подходящей жидкостной среде;

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

смешивание фаз (А) и (В) с образованием третьей фазы (С), в которой жидкостная среда гомогенна; сушка фазы (С) в контролируемых условиях, в результате которой получают сухой порошок, в котором частицы имеют такое распределение размеров, что средний диаметр частиц составляет менее 10,0 мкм; сбор полученного сухого порошка.

Фаза (А) может представлять собой суспензию активного вещества в водной или неводной среде или раствор активного вещества в подходящем растворителе.

Предпочтительным является получение раствора, и выбор органического растворителя из растворителей, растворимых в воде. В этом случае фаза (С) также представляет собой раствор всех компонентов целевой композиции.

Напротив, если фаза (А) представляет собой суспензию гидрофобного активного вещества в водной среде, то фаза (С) также представляет собой суспензию в водной среде, которая содержит растворенные в ней растворимые компоненты, например вспомогательные вещества и поверхностно-активные вещества.

Операция сушки состоит в удалении жидкостной среды, растворителя или дисперсионной среды из фазы (С) с образованием сухого порошка с требуемыми параметрами размеров. Сушка предпочтительно представляет собой распылительную сушку. Параметры форсунки и способа выбирают такими, чтобы при испарении жидкостной среды из раствора или суспензии (С) образовывался порошок, содержащий частицы требуемых размеров.

Этап с) способа получения фармацевтической композиции состоит в физическом смешивании порошков, полученных распылительной сушкой, с использованием наиболее распространенных методик смешивания, т.е. с помощью смесителей с вращающимся барабаном, например марки Turbula, V-образных смесителей, цилиндрических, двухконусных, кубических смесителей или стационарных смесителей, применяемых только для смешивания, например планетарных смесителей, смесителей Nautamix, смесителей Sigma, смесителей ленточного типа или смесителей-грануляторов, например Diosna. Кроме перечисленных смесителей, для смешивания порошков также могут быть применены устройства, обычно применяемые для смешивания жидкостей, например Ultra Turbax или Silverson и, наконец, грануляционные устройства с псевдоожиженным слоем.

Как уже было указано выше, дополнительный аспект настоящего изобретения относится к получению твердой композиции, которую применяют в качестве разбавителя для ингаляционных порошков, называемого наполнителем (сокращенно НП) (также называемого веществом, добавляемым для увеличения объема), включающей лейцин в количестве, составляющем от 5 до 70 мас.% от массы порошка; сахар в количестве, составляющем от 20 до 90 мас.% от массы порошка, причем содержание фракции мелких частиц (ФМЧ) в композиции превышает 60%, и выраженная в виде процентной доли дозировка, доставляемая (выпускаемая из мундштука) доза (ДД), превышает 80%.

Эта композиция может быть применена в качестве разбавителя для ингаляционных порошков, т.е. в качестве порошка, способного разбавлять порошок, содержащий активное вещество, и в то же время улучшать аэродинамические показатели готовой композиции и повышать стабильность композиции.

В частности, использование некоторых активных веществ в условиях необходимости введения очень ограниченных дозировок фармацевтической композиции вызывает необходимость получения порошка, инертного с фармакологической точки зрения, который мог бы облегчить проведение операций разделения при нахождении в определенной фармацевтической форме.

Способ получения наполнителя, т.е. этап b) способа получения, по существу, аналогичен способу получения композиции, содержащей активное вещество (фаза а)), и, в частности, этот способ состоит из следующих операций:

получение первой фазы (А), в которой лейцин, сахар и поверхностно-активные вещества растворены или диспергированы в водной среде;

сушку фазы (А) в контролируемых условиях, в результате которой получают сухой порошок, в котором частицы имеют такое распределение размеров, в котором средний диаметр составляет менее 10,0 мкм; сбор полученного сухого порошка.

Описание примеров осуществления изобретения

Ниже рассмотрены способы получения порошков, которые составляют фармацевтическую композицию, и способы получения твердой композиции, применяемой в качестве разбавителя (далее называемой наполнителем) согласно настоящему изобретению.

Получение индивидуальных порошков

Порошки, содержащие активные вещества и наполнитель, были получены распылительной сушкой, т.е. способом сушки, применяемым для получения порошков, содержащих одинаковые аморфные частицы, из растворов активных веществ и вспомогательных веществ в подходящем растворителе или смеси растворителей.

Для рассматриваемых порошков применяют такие растворители как вода и этиловый спирт, взятые в фиксированном отношении 70/30. Концентрация растворенных твердых веществ в порошках, содержащих активное вещество, составляет 1% мас./об., а в порошках, содержащих наполнитель - 2% мас./об.

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

В случае порошка, содержащего в качестве активного вещества будесонид, активное вещество отдельно растворяли в спиртовой части, к которой добавляли водный раствор вспомогательных веществ, получая однофазный водно-спиртовой раствор.

Полученный таким образом водно-спиртовой раствор обрабатывали с помощью сушилки для распылительной сушки Buchi, мод. В290, применяя открытый цикл со следующими параметрами:

диаметр форсунки - 0,7 мм;
газ-распылитель - азот;
давление распыления - 4 бар (4105 Па);
сушильный газ - воздух;
всасывание - 100% (35 м³/ч);
температура на впуске - 170°C;
скорость подачи - 8% (2,4 мл/мин).

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

Выпускной фильтр: нейлоновый рукав.

По окончании сушки выполняют этап сбора порошка при контролируемой температуре и влажности: температура <25°C, относительная влажность <35%.

Немедленно после получения порошки упаковывали во флаконы из боросиликатного стекла, помещаемые в двойные пакеты из алюминиевой фольги, герметично закрываемые в частичном вакууме (30%).

Получение смесей

Рассмотренные в примерах лекарственные формы были получены смешиванием порошков, содержащих активные вещества и наполнитель. Независимо от количественных отношений между исходными порошками, применяли методику послойного смешивания, осаждая порошок, содержащий активное вещество, в контейнере для смешивания между двумя слоями наполнителя. Порошки смешивали, применяя смеситель Ultra Tugra T10; для получения партий по 3,5 г порошка достаточной считали продолжительность смешивания, составляющую 5 мин. Однородность содержимого проверяли с помощью титриметрического анализа 10 образцов, отобранных с различных участков массы порошка.

Порошки разделяли на порции, которые упаковывали в герметичные флаконы, которые хранили в двойных пакетах из алюминиевой фольги, герметично закрываемых в частичном вакууме (30%).

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

Условия хранения для проведения ускоренного испытания на стабильность

Ускоренное испытание на стабильность порошков, упакованных, как описано выше, проводили, выдерживая их в сушильном шкафу при температуре 40°C и относительной влажности 13%.

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

Характеристика порошка: анализ размеров частиц

Полученные порошки охарактеризованы с точки зрения размеров сухих частиц с помощью светорассеивающего устройства Sympatec Helos, снабженного диспергатором RODOS, которое позволяет проводить анализ размеров частиц в соответствии с теорией Фраунгофера.

Измерительное устройство было подходящим образом откалибровано с помощью эталонного материала и подготовлено в соответствии с инструкциями, содержащимися в руководстве пользователя, прилагаемом к измерительному устройству.

После соответствующей очистки, перед проведением анализа некоторое количество порошка из каждой полученной партии анализировали без предварительной подготовки образца.

В качестве диспергирующего газа применяли сжатый воздух, подходящим образом очищенный от возможно содержащихся в нем частиц.

Таким образом, предлагаемый способ испытания включает использование образцов, диспергатора порошка и анализатора рассеянного света, соответствующих следующим параметрам.

Образец:

размер: приблизительно 100 мг;
процедура загрузки: шпателем;
предварительная подготовка образца: нет;
диспергатор RODOS;

модель M ID-NR 230 V/Hz 24Va;
давление диспергирования: 3 бар (3·10⁵ Па).

Анализатор рассеянного света:

модель: Helos;

способ испытания: способ Фраунгофера;

версия программного обеспечения: Windox 4.0;

применяемые для испытания линзы: R1 (0,1-35 мкм);

минимальная оптическая концентрация: 1%.

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

Все испытания были проведены при контролируемой температуре и влажности: температура <25°C, относительная влажность <50%.

Величины среднего объемного диаметра (сокращенно СОД) частиц в образце порошка были получены в результате анализа распределения размеров.

Характеристика порошка: остаточное содержание влаги

Остаточное содержание влаги в порошке измеряли способом Карла Фишера с помощью кулонометрической системы. Для этой цели применяли компактное устройство для титрования Кулонометр С20 Mettler Toledo, действие которого основано на методике Карла Фишера, в котором в качестве реагента применяли HYDRANAL®-Coulomat AG.

Образцы порошков точно взвешивали так, чтобы количество порошка составляло от 15 до 20 мг, и величину массы заносили в параметры образца. Титрование начинали немедленно после добавления образца в емкость с реагентом.

По окончании определения процентное содержание воды в образце считают непосредственно с измерительного устройства.

Характеристика порошка: определение титра и связанных с ним параметров

Для определения содержания активных веществ и связанных с ними веществ применяли анализ ВЭЖХ (с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Определения проводили при следующих параметрах:

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

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

элюирование: градиентное элюирование;

Продолжительность (мин)	% ACN	% буфера, pH 2,9	Скорость течения (мл/мин)
0	22	78	0,5
2,5	22	78	0,5
3,0	41	59	0,7
8,0	41	59	0,7
10,0	70	30	0,7
12,0	22	78	0,6
15,0	22	78	0,6

объем впрыска: 20 мкл;

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

температура колонки: 30°C;

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

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

Для проведения испытания применяли устройство ВЭЖХ Agilent, модель 1200, снабженное диодно-матричным детектором, модель G1315C.

Образцы для анализа получали растворением в растворителе такого количества порошка, чтобы получаемая концентрация эталонного раствора составляла 160 мкг/мл для будесонида и 4,5 мкг/мл для формотерол fumarata.

Эталонный раствор три раза последовательно вводили до впрыска образца для определения точности системы, выражаемой в виде процентного относительного стандартного отклонения (ОСО%), которое должно составлять менее 2%.

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

ложения.

Характеристика порошка: дифференциальная сканирующая калориметрия

Дифференциальная сканирующая калориметрия или ДСК представляет собой термоаналитическую методику, применяемую для обнаружения в образце химических и физических явлений, сопровождаемых эндотермическими или экзотермическими эффектами, например изменений фазы, потери воды, химических реакций.

При анализе ДСК образец нагревают с постоянной скоростью нагрева; при этом количество теплоты, требуемое для повышения температуры образца, зависит от его теплоемкости. Каждое эндотермическое или экзотермическое явление вызывает обратимое или необратимое изменение теплоемкости материала и может быть обнаружено как изменение положения базисной линии термограммы.

Во время нагревания порошки, содержащие аморфную лактозу, проявляют характерное снижение теплоемкости, соответствующее стеклованию лактозы при ее переходе из аморфного твердого состояния в метастабильное состояние, которое быстро ведет к кристаллизации, характеризующейся экзотермическим пиком.

Температура, соответствующая указанным явлениям, зависит от состава образца и условий окружающей среды, при которых выполняют хранение и получение образца.

Образцы подготавливают в контролируемой окружающей среде (температура <math><20^{\circ}\text{C}</math>, относительная влажность 35-30%). В стандартные алюминиевые тигли для ДСК емкостью 40 ультралиТРов помещают взвешенное количество порошка, составляющее от 1 до 3 мг, и герметично закрывают соответствующей крышкой.

Калориметрический анализ рассматриваемых образцов выполняют, постепенно нагревая образцы от 20 до 200°C со скоростью 10°C/мин.

При описанном анализе получают термограмму, в которой зарегистрированы термические изменения, сопровождающие постепенное нагревание образца.

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

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

Многокаскадный жидкостной импинджер (англ. Multi Stage Liquid Impinger, сокращенно MSLI) представляет собой устройство, имитирующее *in vitro* осаждение ингаляционной лекарственной формы в легких. Ингаляционная лекарственная форма, выпускаемая из подходящего ингалятора и транспортируемая в устройство аспирацией, осаждается в зависимости от аэродинамических параметров фракции, например размера частиц, плотности, формы, в разных ступенях импактора, соединенных последовательно. Каждая ступень MSLI соответствует определенному интервалу аэродинамического размера частиц порошка, которые осаждаются в этой ступени, а распределение аэродинамических размеров частиц порошка получают с помощью анализа ВЭЖХ, в котором определяют количество активного вещества в каждой ступени, что позволяет рассчитать среднемассовый аэродинамический диаметр (сокращенно СМАД) и количество пригодной для вдыхания фракции (также называемой фракцией мелких частиц, сокращенно ФМЧ), частицы которой, согласно требованиям Европейской Фармакопеи, должны иметь аэродинамический диаметр <math><5,0</math> мкм.

Для проведения испытания на пригодность для вдыхания примеры порошков лекарственных форм разделяли и помещали в капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) размера 3 и выпускали из порошкового ингалятора RS01, модель 7 monodose, код 239700001AB (Aerolizer - Plastiapе S.p.A.).

Устройство монтировали в соответствии с инструкцией для пользователя и указаниями, содержащимися в Европейской Фармакопее.

Для проведения анализа необходимо выпустить 10 капсул с порошком для каждого испытания на пригодность для вдыхания. Испытания проводили при объемном расходе 60 л/мин в течение 4 с, который обеспечивался падением давления в системе, составляющим 2 кПа.

При этом расходе каждой ступени соответствовали фракции следующих аэродинамических диаметров:

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

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

Аэродинамические параметры ингаляционной лекарственной формы, анализируемой с помощью MSLI, представлены ниже.

Доставляемая доза (сокращенно ДД): процентная доля дозировки активного вещества, выпускаемая из мундштука ингалятора.

Доза мелких частиц (сокращенно ДМЧ): пригодная для вдыхания доза активного вещества, частицы которой имеют аэродинамический диаметр < 5,0 мкм.

Фракция мелких частиц (сокращенно ФМЧ): пригодная для вдыхания фракция (аэродинамический диаметр < 5,0 мкм) активного вещества, выраженная в виде процентной доли от доставляемого количества.

Среднемассовый аэродинамический диаметр (сокращенно СМАД): средний аэродинамический диаметр выпускаемых частиц.

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

Пример 1.

Для выполнения примера 1 получали порошки, содержащие формотерол fumarate, который представляет собой активное вещество, чувствительное к присутствию в лекарственной форме свободной воды.

Наряду с порошками, содержащими формотерол, были получены порошки, содержащие различные количества лейцина и лактозы или маннита.

В примере показано защитное действие лактозы по отношению к формотеролу; ее защитный эффект объясняется тем, что лактоза способна оказывать устраняющее действие на свободную воду, присутствующую в лекарственной форме.

Для демонстрации защитного действия были приготовлены порошки 3 типов:

порошок, содержащий исключительно формотерол и лейцин;

2 порошка с формотеролом и лейцином, имеющие различные содержания лактозы;

2 порошка, в которых лактоза была заменена другим фармацевтическим вспомогательным веществом, широко применяемым при получении лекарственных форм распылительной сушкой, а именно маннитом

Порошки, содержащие лактозу, имели тенденцию с течением времени накапливать влагу, что приводило к понижению Tg, но разложение, наблюдаемое с течением времени, было ограниченным. Ограниченное разложение, вероятно, объясняется улавливающим действием лактозы по отношению к воде, которая, таким образом, оказывается захваченной жесткой структурой, что предотвращает ее контакт с другими компонентами. Напротив, порошки, не содержащие лактозы, которая уже находилась в кристаллическом состоянии, подвергались химическому разложению.

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

Таблица 1А

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

Таблица 1В

Пр.	Tg (°C)		Размер частиц (СОД)		Продукты разложения (%)	
	T0	T28 суток	T0	T28 суток	T0	T28 суток
1	Не определяли	Не определяли	2,6	2,7	0,6	0,9
2	62,7	56,9	2,0	1,9	0,4	0,4
3	66,3	57,5	1,6	1,6	0,3	0,3
4	Не определяли	Не определяли	2,3	2,2	0,2	1,6
5	Не определяли	Не определяли	1,6	1,6	0,1	1,4

Пример 2.

Для выполнения примера получали порошки, содержащие в качестве активного вещества будесонид (который обозначен в таблицах как HLSA Bud), добавляемый в композиции, содержащие лактозу и лейцин в двух различных концентрациях.

После получения порошков примеров 6 и 9 их смешивали с порошкообразными наполнителями двух различных типов (которые обозначены в таблицах как НП), т.е. порошками, содержащими лейцин и лактозу, но не содержащими активного вещества.

Добавление различных количеств лейцина, составляющих от 0 до 20%, призвано продемонстрировать свойства разрыхляющего агента, помещаемого в лекарственную форму, который оказывает положительное действие на такие параметры, как доставляемая доза и фракция мелких частиц.

Вторая часть исследования была проведена для демонстрации способности наполнителя обеспечивать полное опустошение капсулы.

Тем не менее, состав наполнителя является критическим параметром, поскольку наполнитель, содержащий слишком большое количество лейцина, вызывает химическое разложение активного вещества.

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

продукты разложения составляют менее 0,5% от общего количества активного вещества в момент времени T2 (продукты разложения T2 < 0,5% общ.);

доставляемая доза, т.е. процентная доля дозы активного вещества, выпускаемая из мундштука ингалятора, превышает 90% в момент времени T2 (ВФ% T2 > 90%);

фракция мелких частиц, т.е. количество мелких частиц с размером менее 5 мкм, превышает 60% в момент времени T2 (ФМЧ T2 > 60%).

Таблица 2А

Пр.	Активное вещество	HLSA Bud (% композиции)				НП (% композиции)			Порошковая смесь	
		Bud.	Лейцин	Лактоза	Tween 80	Лейцин	Лактоза	Tween 80	HLSA Bud (мг)	НП (мг)
6	Будесонид	8	0,0	91,5	0,5				5,0	0,0
7	Будесонид	8	0,0	91,5	0,5	50,0	49,5	0,5	5,0	15,0
8	Будесонид	8	0,0	91,5	0,5	99,5	0,0	0,5	5,0	15,0
9	Будесонид	8	20,0	71,5	0,5				5,0	0,0
10	Будесонид	8	20,0	71,5	0,5	50,0	49,5	0,5	5,0	15,0
11	Будесонид	8	20,0	71,5	0,5	99,5	0,0	0,5	5,0	15,0

Таблица 2В

Пр.	Содержание воды (%)			Размер частиц (мкм)			Содержание активного вещества, %		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
6	2,8	3,2	2,9	1,9	2,1	2,6	101,2	96,7	102,5
7	2,6	3,2	3,1	1,8	1,9	2,2	105,7	104,1	105,6
8	0,8	1,6	1,1	2,6	2,7	2,8	101	101,3	101,1
9	2,5	3,6	3	1,5	1,5	1,7	99,2	100,9	100,6
10	2,6	3,2	2,8	1,7	1,7	1,8	100,5	100,7	100,7
11	0,7	1,2	1,3	2,7	2,7	2,8	99,3	101,5	100,7

Содержание активного вещества, определенное спустя 1 и 2 месяца, было различным, но всегда составляло от 95 до 110% от теоретического содержания.

Таблица 2С

Пр.	Разложение (%)			ВФ (%)			ФМЧ (%)		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
6	0,0	0,2	0,2	81,8	81,4	84,6	51,2	38,0	36,7
7	0,1	0,2	0,3	95,4	94,6	97,1	44,6	40,0	42,6
8	0,0	1,2	1,9	94,9	95,4	94,9	34,4	46,7	43,4
9	0,2	0,2	0,3	85,2	84,1	85,2	71,0	78,4	73,6
10	0,2	0,3	0,3	93,8	95,8	95,2	70,5	71,4	65,8
11	0,2	1,1	1,8	93,4	96,4	93,9	42,1	62,0	63,3

Пример 3.

Пример 3 являлся расширенной версией примера 2; в нем варьировали количества лейцина и сахара в порошках, содержащих в качестве активного вещества будесонид (который обозначен в таблицах как HLSA Bud).

Наряду с порошками, содержащими будесонид, были получены порошкообразные наполнители, содержащие лактозу и лейцин, который добавляли в трех различных концентрациях; лактозу применяли в качестве наполняющего вещества для получения наполнителя (который обозначен в таблицах как НП), т.е. порошка, содержащего лейцин и лактозу, но не содержащего активного вещества.

Лейцин добавляли в трех различных концентрациях, а именно, 0%, 50% и 91,5%, для демонстрации положительного влияния разрыхляющего агента, находящегося в лекарственной форме, на такие параметры, как доставляемая доза и фракция мелких частиц.

После получения порошков примеров 12, 13 и 14 их смешивали с порошкообразными наполнителями трех различных типов.

Эти 3 наполнителя также содержат лейцин в трех различных концентрациях (0%, 50% и 99,5%).

Эта дополнительная часть исследования была проведена для демонстрации способности наполнителя обеспечивать полное опустошение капсулы.

Тем не менее, состав наполнителя является критическим параметром, поскольку наполнитель, содержащий слишком большое количество лейцина, вызывает химическое разложение активного вещества.

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

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

доставляемая доза (ДД), т.е. процентная доля дозы активного вещества, выпускаемая из мундштука ингалятора, превышает 80% в момент времени T3 (ВФ% T3>80%);

фракция мелких частиц, т.е. количество мелких частиц, аэродинамический диаметр которых составляет менее 5,0 мкм, превышает 60% в момент времени T0 и в момент времени T3 (ФМЧ T0 и T3>60%).

Таблица 3А

Пр.	Активное вещество	HLSA Bud (% композиции)				НП (% композиции)			Порошковая смесь	
		Bud.	Лейцин	Лактоза	Tween 80	Лейцин	Лактоза	Tween 80	HLSA Bud (мг)	НП (мг)
12	Будесонид	8	0,0	91,5	0,5				5,0	0
13	Будесонид	8	50,0	41,5	0,5				5,0	0
14	Будесонид	8	91,5	0,0	0,5				5,0	0
15	Будесонид	8	0,0	91,5	0,5	0,0	99,5	0,5	0,1	9,9
16	Будесонид	8	0,0	91,5	0,5	50,0	49,5	0,5	0,1	9,9
17	Будесонид	8	0,0	91,5	0,5	99,5	0,0	0,5	0,1	9,9
18	Будесонид	8	50,0	41,5	0,5	0,0	99,5	0,5	0,1	9,9
19	Будесонид	8	50,0	41,5	0,5	50,0	49,5	0,5	0,1	9,9
20	Будесонид	8	50,0	41,5	0,5	99,5	0,0	0,5	0,1	9,9
21	Будесонид	8	91,5	0,0	0,5	0,0	99,5	0,5	0,1	9,9
22	Будесонид	8	91,5	0,0	0,5	50,0	49,5	0,5	0,1	9,9
23	Будесонид	8	91,5	0,0	0,5	99,5	0,0	0,5	0,1	9,9

Таблица 3В

Пр.	Содержание воды (%)		Размер частиц (мкм)		Содержание активного вещества %	
	T0	T3	T0	T3	T0	T3
12	2,6	2,3	2,0	2,2	102,9	102,3
13	1,9	1,6	1,9	1,9	101,4	99,3
14	0,7	0,4	3,0	3,0	89,3	91,6
15	2,6	1,9	3,1	4,4	95,9	101,9
16	2,2	2,0	2,1	1,9	101,3	104,6
17	1,0	0,4	3,2	3,7	103,4	100,2
18	2,7	1,7	2,9	4,5	102,2	95,3
19	2,6	2,1	2,0	2,0	99,3	103,1
20	0,9	0,5	3,2	3,4	92,9	83,4
21	2,9	1,9	3,6	3,8	98,8	89
22	2,3	2,3	2,4	2,4	99,8	92,6
23	0,4	0,4	3,3	3,5	91,4	62,8

Таблица 3С

Пр.	Разложение (%)			ВФ (%)		ФМЧ (%)	
	T0	T3	Рост	T0	T3	T0	T3
12	0,0	0,0	0,0	73,7	73,6	45,8	37,9
13	0,4	0,7	0,3	79,1	79,0	67,6	74,4
14	1,6	4,4	2,8	92,6	93,1	69,6	78,5
15	0,0	0,4	0,4	94,3	94,6	35,5	24,0
16	0,0	0,4	0,4	92,9	94,7	44,1	40,0
17	0,0	1,9	1,9	96	96,0	44,3	33,7
18	0,4	0,7	0,3	95,6	95,6	44,3	27,2
19	0,4	1,5	1,1	94,4	95,5	64,6	75,2
20	0,4	13,2	12,8	96	95,8	57,5	65,6
21	1,7	3,0	1,3	95,9	95,6	47,2	18,5
22	1,7	5,6	3,9	92,3	95,7	51,3	72,0
23	1,8	23,7	21,9	95,8	97,0	47,2	79,4

Пример 4.

Для выполнения примера получали порошки, содержащие в качестве активного вещества формотерол fumarate (который обозначен в таблицах как HLSA FF), в комбинации с лактозой и лейцином в двух различных концентрациях.

Наряду с порошками, содержащими формотерол fumarate, были получены порошки, содержащие лактозу и лейцин, который добавляли в трех различных концентрациях; лактозу применяли в качестве наполняющего вещества для получения наполнителя (который обозначен в таблицах как НП), т.е. порошка, содержащего лейцин и лактозу, но не содержащего активного вещества.

Лейцин добавляли в трех различных концентрациях, а именно 0%, 50% и 91,5%, для демонстрации положительного влияния разрыхляющего агента, находящегося в лекарственной форме, на такие параметры, как доставляемая доза и фракция мелких частиц.

После получения порошков примеров 12, 13 и 14 их смешивали с порошкообразными наполнителями трех различных типов.

Эти 3 наполнителя также содержат лейцин в трех различных концентрациях (0%, 50% и 99,5%).

Эта дополнительная часть исследования была проведена для демонстрации способности наполнителя обеспечивать полное опустошение капсулы.

Тем не менее, состав наполнителя является критическим параметром, поскольку наполнитель, содержащий слишком большое количество лейцина, вызывает химическое разложение активного вещества.

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

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

доставляемая доза (ДД), т.е. процентная доля дозы активного вещества, выпускаемая из мундштука ингалятора, превышает 80% в момент времени T3 (ВФ% T3 > 80%);

фракция мелких частиц, т.е. количество мелких частиц, размер которых составляет менее 5,0 мкм, превышает 60% в момент времени T0 и в момент времени T3 (ФМЧ T0 и T3 > 60%).

Таблица 4А

Пр.	Активное вещество	HLSA FF (% композиции)				НП (% композиции)			Порошковая смесь	
		Формотерол	Лейцин	Лактоза	Твееп 80	Лейцин	Лактоза	Твееп 80	HLSA FF (мг)	НП (мг)
24	Формотерол	2,25	0,0	97,25	0,5				5,0	0,0
25	Формотерол	2,25	20,0	77,25	0,5				5,0	0,0
26	Формотерол	2,25	97,25	0,0	0,5				5,0	0,0
27	Формотерол	2,25	0,0	97,25	0,5	0,0	99,5	0,5	0,01	9,99
28	Формотерол	2,25	0,0	97,25	0,5	50,0	49,5	0,5	0,01	9,99
29	Формотерол	2,25	0,0	97,25	0,5	99,5	0,0	0,5	0,01	9,99
30	Формотерол	2,25	20,0	77,25	0,5	0,0	99,5	0,5	0,01	9,99
31	Формотерол	2,25	20,0	77,25	0,5	50,0	49,5	0,5	0,01	9,99
32	Формотерол	2,25	20,0	77,25	0,5	99,5	0,0	0,5	0,01	9,99
33	Формотерол	2,25	97,25	0,0	0,5	0,0	99,5	0,5	0,01	9,99
34	Формотерол	2,25	97,25	0,0	0,5	50,0	49,5	0,5	0,01	9,99
35	Формотерол	2,25	97,25	0,0	0,5	99,5	0,0	0,5	0,01	9,99

Таблица 4В

Пр.	Содержание воды (%)		Размер частиц (мкм)		Содержание активного вещества %	
	T0	T3	T0	T3	T0	T3
24	4,2	3,6	2,5	2,85	96,6	97,4
25	3,3	3,3	1,5	1,33	100,3	95,3
26	0,8	0,6	2,6	2,59	95,2	89,3
27	2,8	1,7	3,4	3,98	98,8	90,5
28	3,2	2	2,0	2,12	98,5	97
29	0,7	0,3	3,3	3,59	95,5	86,1
30	2,6	1,8	3,1	3,88	97,2	88,9
31	2,4	1,7	2,1	2,16	96,8	101,5
32	0,6	0,4	2,8	3,52	92,7	76,5
33	2,6	2,3	3,3	3,82	78,7	73,2
34	2,4	1,8	2,1	2,17	84,6	87,8
35	0,4	0,2	3,2	3,52	93,6	68,8

Таблица 4С

Пр.	Разложение (%)			ВФ (%)		ФМЧ (%)	
	T0	T3	Рост	T0	T3	T0	T3
24	0,8	0,7	0,0	76,8	79,2	38,9	42,7
25	0,2	0,9	0,7	78,3	79,1	71,9	70,6
26	1,0	6,9	5,9	94,1	95,7	77,8	87,3
27	0,8	0,5	0,0	93,5	90,7	36,9	32,9
28	1,0	0,7	0,0	85,7	81,3	37,5	48,2
29	1,6	6,6	5	96,8	93,9	30,6	37,8
30	0,2	3,9	3,7	96,1	91,8	38	29,8
31	0,2	0,6	0,4	91,4	92,2	73,4	78,1
32	1,3	7,4	6,1	96,6	94	65,1	69,3
33	0,7	5,5	4,8	95	93	39,3	30,8
34	0,8	2,4	1,6	90,1	97,7	45,3	78,9
35	2,3	12,8	10,5	95,5	97,2	71,1	68,3

Пример 5.

Для выполнения Примера получали лекарственные формы, содержащие порошки чистого тиотропия бромида (обозначаемые HLSA.Tio, что означает высокую концентрацию одного активного вещества, англ. high loading single active, т.е. тиотропия) или порошки, содержащие в качестве активных веществ комбинацию тиотропия бромида и формотерол fumarата (обозначаемые HLDA.TioFF, что означает высокую концентрацию двух активных веществ, англ. high loading double active, т.е. тиотропия и формотерола).

Наряду с порошками, содержащими тиотропий или тиотропий и формотерол, был получен порошкообразный наполнитель, содержащий лейцин, лактозу и Tween 80.

После получения HLSA.Tio и HLDA.TioFF их смешивали в виде препаратов, содержащих две различные дозировки и различные количества наполнителя.

Согласно настоящему изобретению порошки считаются приемлемыми и имеют приемлемые параметры для оптимального ингаляционного введения:

доставляемая доза (ДД), т.е. процентная доля дозы активного вещества, выпускаемая из мундштука ингалятора, превышает 80% в момент времени T0 0;

фракция мелких частиц, т.е. количество мелких частиц, размер которых составляет менее 5,0 мкм, превышает 60% в момент времени T0.

Таблица 5А

Пр.	Активное вещество	Активное вещество	HLSA.Tio/HLDA.TioFF (% композиции)					НП (% композиции)			Порошковая смесь	
			Тиотропий	Формотерол	Лейцин	Лактоза	Твееп 80	Лейцин	Лактоза	Твееп 80	HLSA/HLDA (мг)	НП (мг)
36	Тиотропий		3,0		20,0	76,5	0,5	50,0	49,5	0,5	0,6	2,4
37	Тиотропий	Формотерол	3,0	3,0	20,0	73,5	0,5	50,0	49,5	0,5	0,6	2,4
38	Тиотропий		3,0		20,0	76,5	0,5	50,0	49,5	0,5	0,1	9,9
39	Тиотропий	Формотерол	3,0	3,0	20,0	73,5	0,5	50,0	49,5	0,5	0,1	9,9

Таблица 5В

Пр.	Содержание воды (%)	Размер частиц (мкм)
	Т0	Т0
36	2,7	1,7
37	2,3	1,4
38	1,8	1,8
39	2,6	1,5

Таблица 5С

Пр.	ВФ (%)	ВФ (%)	ФМЧ (%)	ФМЧ (%)
	Тиотропий	Формотерол	Тиотропий	Формотерол
	Т0	Т0	Т0	Т0
36	85,1		62,4	
37	87,4	88,4	61,3	64,3
38	92,4		68,7	
39	93,2	93,1	69,5	66,7

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для ингаляционного введения в порошковой форме, отличающаяся тем, что композиция включает:

а) полученный распылительной сушкой первый порошок, содержащий активное вещество, причем количество активного вещества в полученном распылительной сушкой первом порошке превышает 1 мас.% от массы первого порошка, лейцин в количестве от 18 до 55 мас.% от массы первого порошка и сахар в количестве от 40 до 80 мас.% от массы первого порошка;

б) полученный распылительной сушкой второй порошок наполнителя, содержащий лейцин в количестве от 18 до 55 мас.% от массы второго порошка и сахар в количестве от 40 до 80 мас.% от массы второго порошка;

и при этом содержание в композиции фракции мелких частиц (ФМЧ), имеющих аэродинамический

диаметр менее 5,0 мкм, превышает 60%.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что отношение количества порошка, который образует композицию, находящегося в аморфной форме, выраженное в массовых процентах, к количеству сахара, содержащегося в композиции, выраженному в массовых процентах, составляет от 0,8 до 1,5.

3. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что полученный распылительной сушкой порошок, содержащий активное вещество, и наполнитель включают поверхностно-активное вещество в количестве от 0,2 до 2 мас.% от массы каждого порошка.

4. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что активное вещество представляет собой гидролизуемое активное вещество.

5. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что активное вещество выбрано из группы, состоящей из ингаляционных бронхорасширяющих средств укороченного и длительного действия, кортикостероидов, антихолинэргических средств, антибиотиков, муколитических средств, гепарина, антиоксидантов.

6. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что антиоксиданты выбраны из группы, состоящей из N-ацетилцистеина, карнозина, мелатонина, резвератрола, аскорбиновой кислоты, альфа-токоферола, фолиевой кислоты, транс-кафеиновой кислоты, гесперидина, галлата эпигаллокатехина, дельфинидина, розмариновой кислоты, мирицетина, 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, 5-формилтетрагидрофолиевой кислоты, астаксантина, ликопена, куркумина.

7. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что сахар выбран из группы, состоящей из лактозы, трегалозы, сахарозы и мальтодекстрина.

8. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из хлорида бензалкония, цетримида, докузата натрия, глицерилмоноолеата, сложных эфиров сорбита, лаурилсульфата натрия, полисорбатов, фосфолипидов, солей желчной кислоты, полисорбатов, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена.

9. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,4 до 0,8 мас.% от массы каждого порошка.

10. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она включает дополнительный порошок, содержащий активное вещество в количестве, превышающем 1 мас.% от массы этого порошка, лейцин в количестве от 18 до 55 мас.% от массы этого порошка и сахар в количестве от 40 до 80 мас.% от массы этого порошка.

11. Композиция по одному или более из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что параметр X50 порошков составляет менее 5 мкм, предпочтительно менее 3 мкм.

12. Способ получения фармацевтической композиции по п.1, отличающийся тем, что он включает следующие этапы:

а) обеспечение наличия по меньшей мере первого порошка, полученного распылительной сушкой, включающего активное вещество, причем количество активного вещества в полученном распылительной сушкой первом порошке превышает 1 мас.% от массы порошка, лейцин в количестве, составляющем от 18 до 55 мас.% от массы порошка, и, по существу, аморфный после получения порошка распылительной сушкой сахар в количестве, составляющем от 40 до 80 мас.% от массы порошка;

б) обеспечение наличия второго порошка, полученного распылительной сушкой, который содержит лейцин в количестве, составляющем от 18 до 55 мас.% от массы порошка, и, по существу, аморфный после получения порошка распылительной сушкой сахар в количестве, составляющем от 40 до 80 мас.% от массы порошка;

с) смешивание порошков.

13. Набор для введения лекарственного средства в виде ингаляционного порошка, включающего отмеренное количество композиции по любому из пп.1-10, и устройства для ингаляции.

