

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390824** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.19

(22) Дата подачи заявки  
2021.09.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61M 15/00* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)

---

(54) **ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА ИЛИ ЕЕ СОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОДЕРЖАЩЕЕ ИХ ИНГАЛЯЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО**

---

(31) 102020000021361

(32) 2020.09.09

(33) IT

(86) PCT/IB2021/058205

(87) WO 2022/053969 2022.03.17

(71) Заявитель:

СОФАР С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

Биффи Андреа (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Изобретение относится к смеси или композиции в форме сухого порошка для ингаляции, включающей гиалуроновую кислоту или ее соль, для применения в лечении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Кроме того, настоящее изобретение относится к набору для введения сухого порошка ингаляционным путем, включающему ингалятор сухого порошка и блистер, причем указанный блистер включает указанную смесь или композицию, содержащую гиалуроновую кислоту или ее соль.

**202390824**

**A1**

**A1**

**202390824**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577595EA/081

### **ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА ИЛИ ЕЕ СОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, И СОДЕРЖАЩЕЕ ИХ ИНГАЛЯЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО**

Настоящее изобретение относится к смеси или композиции в форме сухого порошка для ингаляции, включающей гиалуроновую кислоту или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия. Кроме того, настоящее изобретение относится к смеси или композиции в форме сухого порошка для ингаляции, включающей гиалуроновую кислоту или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия, и маннит. Указанные смеси или композиции предназначены для применения при лечении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, предпочтительно верхних дыхательных путей. Кроме того, настоящее изобретение относится к набору для введения сухого порошка через ингаляционный путь, причем указанный набор включает ингалятор сухого порошка и блистер, причем указанный блистер содержит - в нем - указанные смеси или композиции в форме сухого порошка, включающего гиалуроновую кислоту или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия, или гиалуроновую кислоту или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия, и маннит.

Как показывает само название, заболевания или симптомы дыхательных путей представляют собой заболевания, которые влияют на органы верхней и/или нижней дыхательной системы, такие как нос, гортань, зев, глотка, трахея, бронхи, бронхиолы, альвеолы, и/или область легких, вызываемые главным образом бактериями или вирусами. Короче говоря, любое состояние или заболевание, влияющее на дыхательную систему, рассматривают как респираторное заболевание или расстройство. От респираторных заболеваний страдают миллионы людей по всему миру, в особенности от заболеваний или симптомов верхних дыхательных путей, таких как нос, гортань, зев, глотка, трахея, и верхняя часть бронхов.

Несмотря на наличие на рынке многих продуктов для лечения заболеваний дыхательных путей, остается высокой потребность в продуктах, которые являются высокоэффективными, не проявляющими побочных эффектов, простыми в применении и экономичными. Продукты согласно прототипу включают продукты в форме сухих порошков для введения ингаляционным способом. Однако введение действующих веществ в форме порошка через дыхательные пути создает такие проблемы, что: вызывает кашель у пациента, которому введен порошок, обуславливает затруднения при дозировании малых доз, которые являются постоянными и повторяемыми на протяжении лечения, вследствие ограниченных возможностей эмиссии ингаляторов, проблемы с упаковкой порошков, затруднения у части пациентов с применением ингаляторов, затруднения в регулировании дозировки пациентом в случае многодозовых ингаляторов, проблемы, связанные со стерильностью в отношении бактериального заражения в случае многодозовых ингаляторов.

Поэтому остается потребность в получении устройства для введения действующих веществ в порошковой форме ингаляционным способом, которое не имеет ограничений и недостатков, присущих доступным на рынке современным устройствам.

Заявитель рассматривает и разрешает проблему лечения заболеваний и/или симптомов верхних и нижних дыхательных путей, предпочтительно верхних дыхательных путей (например, ринита, синусита, хрипоты и воспаления горла, и т.д.), таких как респираторные заболевания и/или симптомы, вызываемые бактериями или вирусами (например, вирусами, относящимися к штамму SARS-CoV-2), созданием смесей или композиций в форме сухих порошков для ингаляции (через рот), включающих гиалуроновую кислоту или ее соль (сокращенно, смесей или композиций согласно изобретению), предпочтительно гиалуроновую кислоту или ее соль и маннит.

Кроме того, Заявитель рассматривает и разрешает проблему лечения указанных заболеваний и/или симптомов верхних и нижних дыхательных путей созданием набора (сокращенно, набора согласно изобретению), включающего специальный однодозовый сухой порошковый ингалятор (DPI) (сокращенно, ингалятор согласно изобретению), и однодозовый блистер (или тому подобный), включающий смесь или композицию согласно изобретению, причем указанный набор является эффективным для введения гиалуроновой кислоты или ее соли нуждающемуся пациенту ингаляционным способом.

В контексте настоящего изобретения термины «блистер» или «однодозовый блистер» использованы для обозначения закрытого и закупоренного контейнера, имеющего объем, подходящий для размещения смеси или композиции согласно настоящему изобретению, причем указанный блистер является прокалываемым при приложении давления, создаваемого вручную человеком, например, пластиковый и/или алюминиевый контейнер или картридж, включающий прокалываемый алюминиевый лист на одной стороне.

Кроме эффективности в лечении заболеваний и/или симптомов верхних и нижних дыхательных путей, в частности, верхних дыхательных путей, смесям или композициям согласно изобретению на основе гиалуроновой кислоты или ее соли не свойственны побочные эффекты, и они могут быть введены нуждающимся пациентам всех категорий, в том числе пожилым, беременным или кормящим грудью женщинам, педиатрическим пациентам (в возрасте 0-12 лет), пациентам с респираторными осложнениями, или другими сопутствующими заболеваниями.

Кроме того, смеси или композиции согласно изобретению на основе гиалуроновой кислоты или ее соли являются простыми в приготовлении и экономичными, что также применимо к набору или ингалятору для сухих порошков согласно изобретению, которые имеют простую конструкцию и экономически эффективны. Кроме того, как набор согласно изобретению, так и ингалятор для сухих порошков согласно изобретению являются простыми в применении для пациентов любого типа, в том числе пациентов с затрудненным дыханием, например, пациентов с астматическими проявлениями, детей и пожилых. Простота применения устройства согласно изобретению позволяет улучшить

строгость соблюдения пациентом терапии. Кроме того, когда устройство согласно изобретению относится к предмету одноразового использования, оно не создает проблем, связанных со стерильностью в отношении бактериального заражения. Наконец, если блистер, включающий смесь или композицию согласно изобретению, вставлен в ингалятор согласно изобретению изготовителем набора согласно настоящему изобретению, вместо того, чтобы быть вставленным пользователем, применение устройства согласно изобретению оказывается даже более простым и более интуитивным для нуждающегося пациента.

Изображение дыхательных путей человеческого субъекта приведено в Фигуре 10.

В контексте настоящего изобретения термины «нижний респираторный тракт» и «нижние дыхательные пути» и «глубокие дыхательные пути» являются синонимами, используемыми взаимозаменяемо, и они главным образом представляют нижнюю часть бронхов, легких, бронхиол, альвеол.

В контексте настоящего изобретения термины «верхний респираторный тракт» и «верхние дыхательные пути» являются синонимами, используемыми взаимозаменяемо, и они главным образом представляют нос, гортань, зев, глотку, трахеи, и верхнюю часть бронхов.

Эти и другие цели, которые будут очевидными из подробного описания, которое следует, достигнуты посредством смесей, композиций и набора согласно настоящему изобретению, благодаря техническим характеристикам, приведенным в описании и заявленным в пунктах прилагаемой формулы изобретения.

#### ФИГУРЫ

Фиг. 1 относится к перспективному виду сверху ингалятора, рассматриваемому от его дальнего конца;

Фиг. 2 относится к перспективному виду снизу ингалятора, рассматриваемому от его дальнего конца;

Фиг. 3 представляет вид ингалятора сверху;

Фиг. 4 представляет вид, подобный предыдущему виду, со вставленным в ингалятор картриджем;

Фиг. 5 представляет вид ингалятора в разрезе вдоль его продольной диаметральной плоскости, с вставленным в него блистером (или картриджем);

Фиг. 6 представляет вид, подобный предыдущему с блистером, вскрытым для дозирования смеси или композиции согласно изобретению;

Фиг. 7 представляет схематическое изображение Импактора Нового Поколения (NGI) как составленного согласно инструкциям Европейской Фармакопеи (Eu. Pharm. 8.0, 2.9.18);

Фиг. 8 представляет суммарное содержание в процентах по массе Na-НА (гиалуроната натрия) относительно распределения частиц по размерам в терминах аэродинамического диаметра;

Фиг. 9 представляет средние значения и стандартное отклонение количества Na-

НА (гиалуроната натрия) в мг, осажденного в различных ступенях Импактора Нового Поколения (NGI);

Фиг. 10 представляет схематическое изображение разветвлений в бронхиальном дереве;

Фиг. 11 описывает корреляцию между размером частиц и местом осаждения в дыхательной системе;

Фиг. 12 представляет гранулометрическое распределение гиалуроната натрия для аэрозоля;

Фиг. 13А, 13В, 13С и 13D представляют микрофотографии частиц гиалуроната натрия;

Фиг. 14 представляет гранулометрическое распределение гиалуроната натрия (Hyal);

Фиг. 15А, 15В и 15С представляют кривую термогравиметрического анализа (TGA) гиалуроната натрия (Hyal), маннита и смеси гиалуроната натрия:маннита=36:64, соответственно;

Фиг. 16 и 17 представляют микрофотографии частиц гиалуроната натрия;

Фиг. 18 и 18А представляют Стекланный Двухступенчатый Импинджер, соответствующий указаниям Европейской Фармакопеи (Ph. Eur. 9a Ed.); с ним спарен сепаратор с ингалятором согласно изобретению;

Фиг. 19 представляет гранулометрическое распределение гиалуроната натрия (Hyal);

Фиг. 20 представляет кривую термогравиметрического анализа (TGA) гиалуроната натрия (Hyal);

Фиг. 21 представляет распределение по размерам как среднеобъемный диаметр исходного материала гиалуроната натрия, измеренный с использованием лазерного дифрактометра;

Фиг. 22 и 23 представляют изображения морфологии смеси гиалуроната натрия:маннита согласно изобретению;

Фиг. 24 представляет график  $DP^{1/2}$  относительно Q для расчета сопротивления ингалятора согласно изобретению;

Фиг. 25 представляет кривые динамического потока, полученные добровольцами на пустом ингаляторе согласно изобретению;

Фиг. 26 представляет кривые динамического потока, полученные добровольцами на ингаляторе согласно изобретению с введенной смесью согласно изобретению;

Фиг. 27 показывает взаимосвязь между эмитированной дозой и объемом воздуха, вдыхаемого добровольцами с ингаляторами согласно изобретению с введенными 27,8 мг смеси гиалуроната натрия:маннита согласно изобретению.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является смесь в форме сухого порошка для ингаляции (ингаляции через рот), включающая гиалуроновую кислоту или

фармацевтически приемлемую или пищевого сорта соль ее (сокращенно, смесь согласно изобретению), или, альтернативно, состоящую из них.

Цель настоящего изобретения составляет композиция в форме сухого порошка для ингаляции, включающая указанную смесь согласно изобретению (включающая гиалуроновую кислоту или ее соль, и, необязательно, носитель, или, альтернативно, состоящую из них), и по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую или пищевого сорта добавку и/или наполнитель.

Далее термин «гиалуроновая кислота» использован для обозначения гиалуроновой кислоты и/или фармацевтически приемлемой или пищевого сорта соли гиалуроновой кислоты.

Гиалуроновая кислота (например, CAS 9004-61-9) представляет собой макромолекулу, такую как несulfированный гликозаминогликан, и лишенную белковой сердцевины.

На респираторном уровне гиалуроновая кислота (сокращенно НА), которая синтезирована внутритканевыми носоглоточными и легочными фибробластами, подслизистыми трахеобронхиальными узлами и выстилающими бокаловидными клетками, способна исполнять различные функции:

(a) в сочетании со слизью НА способна играть и исполнять роль защиты дыхательных путей;

(b) будучи одним из основных компонентов межклеточного матрикса, НА включает волокна и волокнистые компоненты матрикса (такие как эластин и коллаген), и тем самым 1) НА защищает матрикс легочной ткани от деградации эластических волокон, и 2) НА действует как барьер против «деструктивных» воздействий эластаз;

(c) благодаря ее способности связывать и удерживать большое количество молекул воды в межфибриллярных пространствах, НА играет важнейшую роль в гидратации поврежденных бронхиальных секретов.

Будучи вдыхаемой всасыванием через рот пользователя, гиалуроновая кислота (НА) (или гиалуронат натрия (НА-Na)), содержащиеся в смеси или композиции согласно изобретению в форме сухого вдыхаемого порошка, осаждаются главным образом в верхних дыхательных путях, создавая разновидность однородного «покрытия», эффективно распределенного на слизистой оболочке, и она производит действие для защиты слизистой оболочки дыхательных путей в этом месте. Благоприятным образом, благодаря размеру частиц и молекулярной массе гиалуроновой кислоты, как выбранной и определенной в данном описании, гиалуроновая кислота смеси или композиции согласно изобретению осаждаются главным образом в верхних дыхательных путях.

Гиалуроновая кислота или ее соль, содержащиеся в смеси или композиции согласно изобретению (необязательно в комбинации с носителем, предпочтительно маннитом), благоприятным образом имеет среднюю молекулярную массу, составляющую от 100 кДа до 4000 кДа, предпочтительно от равной или большей 500 кДа до равной или меньшей 2000 кДа, более предпочтительно от 700 кДа до 1000 кДа, например, 200 кДа,

300 кДа, 400 кДа, 550 кДа, 600 кДа, 750 кДа, 800 кДа, 850 кДа, 900 кДа, 950 кДа, 1100 кДа, 1200 кДа, 1400 кДа, 1600 кДа или 1800 кДа, 2000 кДа, 2200 кДа, 2400 кДа, 2600 кДа, 2800 кДа, 3000 кДа или 3500 кДа (сокращение «кДа» означает «килодальтон», например, 1000 Дальтон=1 кДа).

Указанная гиалуроновая кислота может быть линейной или разветвленной, предпочтительно линейной (например, линейной НА со средней молекулярной массой, составляющей от 700 кДа до 1000 кДа).

В контексте настоящего изобретения выражение «соль гиалуроновой кислоты» подразумевает указание, например, на соль щелочного металла или щелочноземельного металла, предпочтительно натриевую, калиевую, магниевую или кальциевую соль, более предпочтительно натриевую соль (гиалуронат натрия -НА-Na).

Одним примером порошкообразного гиалуроната натрия, который может быть использован в контексте настоящего изобретения (содержащийся в смеси или композиции согласно изобретению, необязательно в присутствии по меньшей мере одного носителя, предпочтительно маннита), является гиалуронат натрия (например, с CAS № 9067-32-7), имеющий следующие характеристики (Европейский эталонный метод, или *Европейская Фармакопея* (European Pharmacopoeia, сокращенно Eu. Pharm.):

- внешний вид (EP <1472>): белый или почти белый, высокогигроскопичный порошок;

- растворимость (EP <1472>): плохо растворимый или водорастворимый, практически нерастворимый в ацетоне и безводном этаноле;

- ИК-спектральная идентификация (Eu. Pharm.:2.2.24);

- идентификация по натрию (Eu. Pharm.:2.3.1): реакция на натрий; внешний вид в S-растворе (Eu. Pharm.:2.2.1);

- спектральное поглощение при 600 нм S-раствора (Eu. Pharm.:2.2.25) (0,33%-ный раствор, в расчете на сухой продукт):  $\leq 0,01$ ;

- значение pH (Eu. Pharm.: 2.2.3) (0,5% в воде, в расчете на сухой продукт)  $5,0 \div 8,5$ ;

- характеристическая вязкость при 25°C (Eu. Pharm.:2.2.9)  $1,35-1,60 \text{ м}^3/\text{кг}$ ; потеря при высушивании (LOD) (0,500 г при 100°C-110°C над пентаоксидом фосфора R в течение 6 часов; Eu. Pharm.:2.2.32)  $\leq 15,0\%$  (6,0%-8,0%);

- содержание гиалуроната натрия (Eu. Pharm.:2.2.25): 95,0%-105,0%;

- коэффициент прессуемости 16,66-21,46; коэффициент текучести Хаузнера 1,20-1,27;

- средняя молекулярная масса от 700 кДа до 1000 кДа (по методу размерно-эксклюзионной хроматографии (Size Exclusion chromatography, SEC TDA).

Согласно одному варианту исполнения, смесь согласно изобретению включает гиалуроновую кислоту или ее соль, или, альтернативно, состоит из них, и по меньшей мере один носитель, причем указанный по меньшей мере один носитель выбран из группы, включающей их, или, альтернативно, состоящей из: маннита, лактозы, декстрана, стеарата металла (предпочтительно стеарата магния), и их смесей; предпочтительно смесь

согласно изобретению включает гиалуроновую кислоту или ее соль (например, гиалуронат натрия), и маннит, или, альтернативно, состоит из них; более предпочтительно смесь согласно изобретению состоит из гиалуроната натрия и маннита.

Дополнительными примерами смесей согласно изобретению, включающих гиалуроновую кислоту или ее соль (предпочтительно гиалуронат натрия), являются: гиалуроновая кислота и лактоза, гиалуроновая кислота и декстран, гиалуроновая кислота и стеарат металла (стеарат магния), гиалуроновая кислота и маннит и стеарат металла (стеарат магния), гиалуроновая кислота и лактоза и стеарат металла (стеарат магния), гиалуроновая кислота и декстран и стеарат металла (стеарат магния).

Маннитол (или D(-)маннитол, или E421 согласно Европейскому регламенту), альтернативно называемый маннитом, представляет собой хиральный альдит, с шестью гидроксильными группами при алифатической цепи, состоящей из шести насыщенных атомов углерода (наименование по IUPAC (2R,3R,4R,5R)гексан-1,2,3,4,5,6-гексол, брутто-формула C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>, молекулярная масса (u) 182,17, пример из CAS № 69-65-8). Маннит, присутствующий в смеси согласно изобретению, исполняет различные функции, усиливая и/или стимулируя терапевтическое действие гиалуроновой кислоты (например, проявляя синергический эффект):

- маннит действует как носитель гиалуроновой кислоты (и/или гиалуроната натрия), транспортируя ее и перенося ее, поэтому делая HA (и/или HA-Na) более легко доступными в верхних дыхательных путях;

- маннит втягивает воду в просвет дыхательных путей, делая слизь более текучей, и поэтому легче удаляемой;

- маннит делает сухой порошок для ингаляции более текучим.

Лактоза (наименование по IUPAC β-D-галактопиранозил(1→4)D-глюкопираноза, например, CAS № 63-42-3) представляет собой дисахарид и правовращающий восстанавливающий сахар. Молекула лактозы состоит из молекул D-галактозы и D-глюкозы, соединенных гликозидной связью (ацетальной) β(1-4).

Как лактоза, так и маннит, оба включены/содержатся в смесях или композициях в форме сухих порошков для ингаляции согласно настоящему изобретению. Их присутствие (индивидуально или в комбинации) содействует: (i) повышению эффективности, с которой объем, присутствующий в блистере ингалятора сухого порошка согласно изобретению, опорожняется после респираторной активации (при вдыхании пользователем, который - приложением усилия своими пальцами - прокалывает стенки блистера), (ii) улучшению турбулентности и рассеивания гиалуроновой кислоты или ее соли в малых дыхательных путях, (iii) предотвращению агрегирования частиц вдыхаемого порошка, такого как HA и/или HA-Na. Частицы лактозы и/или маннита имеют такую величину диаметра частиц (например, около 100 мкм), что они не могут проникать в глубокие части дыхательной системы. Поэтому большая часть лактозы, присутствующей в смеси или в композиции, осаждается в ротоглотке перед продвижением к желудку, после чего быть проглоченной.

Стеарат металла представляет собой соль, образованную из стеариновой кислоты (наименование по IUPAC октадекановая кислота, брутто-формула  $C_{18}H_{36}O_2$ , пример CAS № 57-11-4), превращенной в соль. Указанный стеарат металла, содержащийся в смеси или композиции согласно изобретению (вместе с гиалуроновой кислотой и, необязательно, с маннитом и/или лактозой), может быть выбран из группы, включающей: стеарат магния, стеарат цинка, стеарат кальция, стеарат натрия, стеарат лития, стеарил-фумарат натрия, стеароил-лактилат натрия, и их смеси, предпочтительно стеарат магния, или, альтернативно, состоящей из них.

Кроме того, композиция согласно настоящему изобретению может включать указанные по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую или пищевого сорта добавку и/или наполнитель. Указанные по меньшей мере одна добавка и/или наполнитель отличаются от указанного по меньшей мере одного носителя, и могут быть выбраны из любых добавки и/или наполнителя, известных квалифицированному специалисту в области технологии сухих порошков для ингаляции, например, они могут быть выбраны из группы, включающей: мальтодекстрин, лейцин, цитрат натрия, и их смеси, или, альтернативно, состоящей из них, или любых других добавки и/или наполнителя, известных квалифицированному специалисту в этой области технологии.

Гиалуроновая кислота или ее соль (например, гиалуронат натрия), содержащиеся в смеси или композиции в форме сухого порошка согласно изобретению, имеют масс-медианный аэродинамический диаметр (сокращенно, MMAD), составляющий величину в диапазоне от 0,5 мкм до 30 мкм (например, около 1 мкм, 2 мкм, 3 мкм, 4 мкм, 5 мкм, 6 мкм, 7 мкм, 8 мкм, 9 мкм, 10 мкм, 11 мкм, 12 мкм, 13 мкм, 14 мкм, 15 мкм, 16 мкм, 18 мкм, 20 мкм, 22 мкм, 24 мкм, 26 мкм или 28 мкм (все  $\pm 0,5$  мкм), предпочтительно от 5 мкм до 20 мкм, более предпочтительно от 8 мкм до 15 мкм (например,  $10,5 \pm 1,4$  мкм, или около 13-14 мкм).

Масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD) порошка смеси или композиции согласно настоящему изобретению измерен согласно стандартным методам и на оборудовании, известным квалифицированному специалисту в области технологии сухих порошков для ингаляции (например, с использованием импактора нового поколения (NGI), как составленного согласно инструкциям Европейской Фармакопеи (Eu. Pharm. 8.0, 2.9.18).

Смесь или композиции согласно изобретению является неоднородной в отношении размеров частиц гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно гиалуроната натрия), со значениями геометрического стандартного отклонения (GSD)  $>1,22$ . Геометрическим стандартным отклонением (GSD) измеряют изменчивость диаметра частиц аэрозоля; оно представляет показатель распределения диаметров вдыхаемых частиц и подразделяет аэрозоли на два класса: монодисперсный, со значениями GSD  $<1,22$ , и гетеродисперсный, со значениями GSD  $>1,22$ . Обычно аэрозолизированные композиции представляют собой гетеродисперсные композиции, то есть, состоящие из частиц с различными размерами. Например, геометрическое стандартное отклонение для

смеси согласно изобретению, состоящей из гиалуроната натрия (например, с молекулярной массой 700 кДа-1000 кДа и MMAD  $10,5 \pm 1,4$  мкм) и маннита, оно составляет величину в диапазоне от 1,3 до 2,8, предпочтительно от 1,8 до 2,1, подтверждая неоднородность размеров частиц гиалуроната натрия, которые будут распределены как в верхних дыхательных путях (с высокой процентной долей), так и первых нижних дыхательных путях (с минимальной процентной долей).

Распределение по размерам порошка гиалуроновой кислоты или ее соли в качестве исходного материала смеси или композиции согласно изобретению, может быть измерено с помощью лазерного рефрактометра после диспергирования порошка в органическом растворителе. Например, объемный медианный диаметр ( $D_x(50)$ ) гиалуроната натрия, который может быть использован в смесях или композициях согласно изобретению, составляет величину от 10 мкм до 100 мкм (например, 20 мкм, 35 мкм, 45 мкм, 55 мкм, или 80 мкм), предпочтительно от 25 мкм до 50 мкм, более предпочтительно от 30 мкм до 40 мкм (результат трех повторных построений кривых гранулометрического состава).

Гранулометрический состав порошка гиалуроновой кислоты или ее соли (например, гиалуроната натрия) как исходного материала смеси согласно изобретению, или, гранулометрический состав гиалуроновой кислоты или ее соли (например, гиалуроната натрия), содержащейся в смеси согласно изобретению (то есть, гиалуроновой кислоты или гиалуроната/маннита), или гранулометрический состав маннита, содержащегося в смеси согласно изобретению (то есть, гиалуроновой кислоты или гиалуроната/маннита), может быть определен гранулометром (например, Accusizer<sup>TM</sup> Particle Sizer, модель 770; система анализа размера частиц, Санта-Барбара, Калифорния, США). Объемный средний диаметр (VMD) гиалуроната натрия, который может быть использован или присутствует в смесях или композициях согласно изобретению, составляет величину от 10 мкм до 100 мкм (например, 20 мкм, 35 мкм, 45 мкм, 55 мкм, или 80 мкм), предпочтительно от 25 мкм до 50 мкм, более предпочтительно от 30 мкм до 40 мкм.

Объемный средний диаметр (VMD) маннита, присутствующего в смесях или композициях согласно изобретению, составляет величину от 20 мкм до 150 мкм (например, 30 мкм, 40 мкм, 50 мкм, 60 мкм, 70 мкм, 80 мкм, 90 мкм, 100 мкм, 110 мкм, 120 мкм, 130 мкм, или 140 мкм).

Порошок гиалуроновой кислоты или ее соли (то есть, гиалуроната натрия), который может быть использован в изобретении, хотя и с высоким объемным диаметром, имеет низкий аэродинамический диаметр вследствие влияния формы его частиц, такой как трубчатая форма (удлиненная форма с уменьшенным диаметром), как изображено в микрофотографиях.

После ингаляции - вдыханием через оральный путь - указанной смеси или композиции согласно изобретению (согласно любому из описываемых аспектов или вариантов осуществления, например, включающих только гиалуроновую кислоту или гиалуроновую кислоту и носитель, предпочтительно маннит), указанная гиалуроновая

кислота или ее соль распределяются в дыхательных путях таким образом, что процентные доли по весу представляют собой процентные доли относительно 100% по весу вдохнутой гиалуроновой кислоты:

- от  $65\% \pm 0,05\%$  до  $90\% \pm 0,05\%$  (например, 60%, 75%, 80% или 85%), предпочтительно от 70% до 89%, на уровне гортани-ротоглотки;

- от  $10\% \pm 0,05\%$  до  $35\% \pm 0,05\%$  (например, 15%, 20%, 25% или 30%), предпочтительно от 10% до 30%, на уровне зева, трахеи и верхней части бронхов (например, в зеве около 19%, в трахее около 4%, в верхней части бронхов около 1,094%);

- от 0,05% до 5% (например, 0,1%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, или 4,5%) на уровне нижних дыхательных путей, таких как нижняя часть бронхов, бронхиол, альвеол и/или область легких. Предполагается, что указанное распределение гиалуроновой кислоты в основном в верхних дыхательных путях обусловлено значением масс-медианного аэродинамического диаметра (MMAD) гиалуроновой кислоты или ее соли.

С другой стороны, после ингаляции - всасыванием через оральный путь - указанной смеси или композиции согласно изобретению (например, гиалуроната натрия и маннита) указанный носитель (например, маннит), если присутствует, не проходит мимо гортани ввиду того, что его частицы имеют крупный размер, например, составляющий величину от 80 мкм до 120 мкм, предпочтительно от 90 мкм до 110 мкм, например, около 100 мкм.

Согласно одному аспекту изобретения, в смеси согласно изобретению, включающей гиалуроновую кислоту или ее соль (предпочтительно гиалуронат натрия), или альтернативно, состоящей из них, и носитель, предпочтительно маннит, весовое соотношение [гиалуроновая кислота или ее соль:носитель] (вес:весовое отношение, сокращенного вес/вес (w/w)) составляет величину в диапазоне от 10:90 до 90:10 (например, 20:80, 25:75, 30:70, 35:65, 40:60, 45:55, 50:50, 55:45, 60:40, 65:35, 70:30, или 80:20), предпочтительно от 30:70 до 40:60, например, 32:68, 34:66, 36:64, или 38:62. Например, смесь согласно изобретению может включать - на количество около 28 мг - смесь около 10 мг гиалуроната натрия и около 18 мг маннита.

Гиалуроновая кислота или ее соль (предпочтительно гиалуронат натрия), может присутствовать в смеси или композиции согласно изобретению (включающей гиалуроновую кислоту или ее соль и указанный по меньшей мере один носитель, предпочтительно маннит) с процентным содержанием по весу от 10% до 90% относительно совокупного веса указанной смеси или композиции согласно изобретению (например, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 65%, 70%, 75%, или 80%), предпочтительно от 55% до 75% (например, 65%).

Указанный по меньшей мере один носитель, например, маннит, или лактоза, или стеарат металла (*например*, стеарат магния), или их смесь, может присутствовать в смеси или композиции согласно изобретению (включающей гиалуроновую кислоту или ее соль, и по меньшей мере один носитель) с содержанием в процентах по весу от 10% до 90%,

относительно общего веса указанной смеси или композиции согласно изобретению (например, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 65%, 70%, 75%, или 80%), предпочтительно от 55% до 75% (например, 65%). Кроме того, в композиции согласно изобретению может присутствовать по меньшей мере одна добавка и/или наполнитель с содержанием в процентах по весу от 0,5% до 20% относительно общего веса указанной композиции согласно изобретению (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, или 18%).

Согласно одному аспекту изобретения, смесь или композиция согласно изобретению не включает лактоферрин и/или N-ацетилцистеин (NAC), или фармацевтически приемлемую или пищевого сорта соль его, и/или каннабидиол (CBD).

Согласно одному аспекту изобретения, смесь или композиция согласно изобретению не является смесью или композицией в форме раствора, или суспензии, или дисперсии, или коллоида.

Смесь или композиция согласно изобретению, включающая гиалуроновую кислоту или ее соль, и, необязательно, указанный по меньшей мере один носитель (предпочтительно гиалуронат натрия и маннит), может быть в твердой форме тонко измельченного сухого порошка.

В контексте настоящего изобретения термин «сухой порошок» использован для обозначения порошка, имеющего низкое содержание воды. Например, порошок, включающий смесь гиалуроновой кислоты или ее соли и указанный по меньшей мере один носитель (предпочтительно гиалуронат натрия и маннит), имеет содержание, составляющее величину в диапазоне от 0,5% до 10% или 15% по весу относительно общего веса порошка (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, или 9%), предпочтительно от 5% до 8% (например, около 6,5% или 7,5%). Например, порошок гиалуроновой кислоты или ее соли (предпочтительно гиалуронат натрия), который может быть использован в смеси согласно настоящему изобретению, имеет содержание, составляющее величину в диапазоне от 0,5% до 25% по весу относительно общего веса порошка (например, 1%, 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16% или 18%), предпочтительно от 10% до 20% (например, около 12% или 18%). Указанное содержание воды определяют с использованием методов и оборудования, известных квалифицированному специалисту в этой области технологии, например, посредством термогравиметрического анализа (TGA).

Целью настоящего изобретения являются указанные смеси или композиции согласно изобретению в форме сухого порошка для ингаляции (включающие гиалуроновую кислоту или ее соль, и, необязательно, по меньшей мере один носитель, предпочтительно гиалуронат натрия и маннит, или, альтернативно, состоящие из них) для применения в качестве лекарственного препарата, такого как для применения в методе профилактического и/или радикального лечения заболевания или симптома дыхательных путей, предпочтительно верхних дыхательных путей (таких как нос, гортань, зев, глотка, трахея, и/или верхняя часть бронхов), введением указанной смеси или композиции

согласно изобретению нуждающемуся пациенту ингаляционным путем (всасыванием через рот).

Кроме того, целью настоящего изобретения является набор согласно изобретению (как описываемый здесь далее в настоящем изобретении: включающий ингалятор сухого порошка и по меньшей мере один блистер (или запечатанный и вскрываемый контейнер), включающий сухой порошок) для применения в методе профилактического и/или радикального лечения заболевания и/или симптома верхних и нижних дыхательных путей, предпочтительно верхних дыхательных путей, введением указанной смеси или композиции согласно изобретению нуждающемуся пациенту ингаляционным путем.

Указанные заболевание или симптом верхних и нижних дыхательных путей, предпочтительно верхних дыхательных путей, могут быть выбраны из группы, включающей, или, альтернативно, состоящей из них: простуду, синусит, ринит, выделение слизи в носу и/или в области горла, гиперсекрецию слизи, и заболевание, симптом и/или расстройство, связанные с указанной гиперсекрецией слизи, трахеитом, фарингитом, ларингитом, острым ларинготрахеобронхитом, эпиглоттитом, бронхоэктазией, респираторными осложнениями, астмой, хронической обструктивной болезнью легких (COPD), бронхитом, бронхолитом, эмфиземой, муковисцидозом, кашлем, коклюшем, пневмонией, плевритом, или бронхолитом.

Указанные заболевания и/или симптомы дыхательных путей могут быть бактериального или вирусного происхождения. Примером вирусной инфекции, излечиваемой с использованием смеси или композиции согласно изобретению, является инфекция, вызванная вирусом из семейства *Coronaviridae*, подсемейства: *Coronavirinae*, рода: *Betacoronavirus*, вида: имеющего отношение к тяжелому острому респираторному синдрому коронавируса (сокращенно, SARS-CoV или SARS-коронавируса), например, такого как штамм вызывающего тяжелый острый респираторный синдром коронавируса-2 (SARS-CoV-2).

Смеси или композиции согласно изобретению, согласно любому из описываемых аспектов или вариантов осуществления, могут быть пригодными для применения в качестве адьювантов в дополнительных терапевтических подходах для лечения заболеваний или симптомов дыхательных путей.

Смесь или композиция согласно изобретению в форме сухого порошка для ингаляции является эффективной в лечении заболеваний или симптомов дыхательных путей, предпочтительно нижних дыхательных путей, при ежедневной дозе гиалуроновой кислоты или ее соли (например, гиалуроната натрия), составляющей величину в диапазоне от 1 мг до 100 мг (например, около 5 мг, 7 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг или 90 мг), предпочтительно от 10 мг до 50 мг, более предпочтительно от 10 мг до 30 мг. Вышеуказанные ежедневные дозы могут быть введены нуждающемуся пациенту однократной дозой (разовой дозой, например, около 10 мг гиалуроновой кислоты или ее соли), или многократными дозами, такими как две, три, четыре или пять ежедневных доз (например, 2, 3, 4 или 5 раз по 10 мг гиалуроновой

кислоты или ее соли).

Смесь или композицию согласно изобретению получают в форме сухого порошка для ингаляции способами, известными квалифицированному специалисту в области технологии фармацевтической промышленности или производства вдыхаемых продуктов. Например, смесь или композиция согласно изобретению может быть получена способом механического смешения отдельных компонентов. Как только указанные отдельные компоненты были тщательно гомогенизированы и распределены относительно друг друга, конечную смесь или композицию помещают внутрь объема, созданного и ограниченного стенками блистера.

Композицию согласно изобретению вводят посредством ингалятора сухого порошка (DPI), предмета, известного в технологии и пригодного для ингаляции указанного сухого порошка через рот, такого как однократный или многократный ингалятор, однократного или многократного использования после каждого дозирования, предпочтительно однократный.

Целью настоящего изобретения является набор для введения смеси или композиции согласно изобретению ингаляционным путем (сокращенно, набор согласно настоящему изобретению), причем указанный набор включает:

- однократный ингалятор сухого порошка (сокращенно, ингалятор согласно настоящему изобретению), имеющий характеристики, описываемые ниже и в патентном документе EP 3386575 B1, включенном ссылкой в настоящее описание в частях, описывающих ингалятор, таких как в абзацах от [0024] до [0041], и от Фигуры 1 до Фигуры 8 патентного документа EP 3386575 B1; и

- по меньшей мере один блистер (или картридж), включающий смесь или композицию в форме сухого порошка согласно изобретению соответственно любому из аспектов или вариантов осуществления, описываемых в настоящем изобретении (смесь, включающую гиалуроновую кислоту или ее соль, или альтернативно, гиалуроновую кислоту или ее соль и по меньшей мере один носитель, например, гиалуронат натрия и маннит, и имеющую характеристики, определенные в настоящем изобретении, такие как масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD), весовое соотношение, и т.д.), причем указанный блистер заключен в корпус, находящийся в указанном ингаляторе, чтобы вводить указанную смесь или композицию ингаляцией всасыванием через рот, выполняемым нуждающимся в лечении пациентом.

В настоящем описании термины «блистер» и «картридж» (или картридж (C)) являются синонимами и применены взаимозаменяемо.

В первом аспекте набора согласно настоящему изобретению, указанный по меньшей мере один блистер (включающий - в нем - смесь или композицию согласно изобретению) может быть изготовлен и может продаваться отдельно от ингалятора согласно изобретению. В этом случае пользователь будет вставлять/помещать блистер в корпус, имеющийся в указанном ингаляторе во время применения ингалятора.

Согласно указанному первому аспекту, ингалятор, имеющийся в наборе, может

быть одноразовым (выбрасываемым) или многократно используемым; в случае многодозового ингалятора набор, например, будет содержать один ингалятор и определенное число блистеров, вставляемых в ингалятор по мере надобности; в случае одноразового (выбрасываемого) ингалятора набор, например, будет содержать «n» ингаляторов и «n» блистеров.

Во втором аспекте набора согласно настоящему изобретению, указанный блистер (включающий - в нем - смесь или композицию согласно изобретению) прочно вставлен в указанный ингалятор согласно настоящему изобретению во время его изготовления (например, изготовителем). Согласно указанному второму аспекту, набор является одноразовым.

Указанный однодозовый ингалятор сухого порошка согласно изобретению (Фигуры 1-6) включает по существу трубообразный полый корпус, включающий первую часть (1) для размещения блистера (или картриджа (C)), включающего смесь или композицию согласно изобретению, и вторую часть (2), соединенную с указанной первой частью (1), для дозирования указанной смеси или композиции согласно изобретению (порошка) посредством первичного воздушного потока (FP), который выносит порошок из внутреннего участка (5) падения, находящегося у дна указанной первой части (1), вдоль дозирующего канала (3), конец которого надлежащим образом помещен в рот пациента, причем указанный дозирующий канал (3) секционирован по горизонтали посредством разделительной перегородки (4) - на верхний канал (3a), который распределяет первичный воздушный поток (FP), и нижний канал (3b), который распределяет не содержащий порошок вторичный воздушный поток (FS), причем всасывание воздуха, образующего первичный воздушный поток (FP), достигается посредством по меньшей мере трех воздухоприемников (7), сформированных в первой части (1), которые предпочтительно размещены симметрично относительно продольной центральной плоскости ингалятора, причем всасывание воздуха, образующего вторичный поток (FS), достигается посредством воздухоприемника (8), сформированного на дальнем конце указанного нижнего канала (3b), причем ингалятор отличается тем, что указанное основание для поддержания указанного блистера (или картриджа (C)) включает многочисленные горизонтальные опорные поверхности (9), выступающие в первую часть (1), ориентированные проточные каналы (11), сформированные в опорном основании, протяженном между указанными по меньшей мере тремя воздухоприемниками (7) и внутренним участком (5) падения порошка (5).

Однодозовый ингалятор согласно изобретению приводится в действие нуждающимся пациентом при вдыхании смеси или композиции согласно изобретению, содержащейся в блистере, исполнением этапов: (I) приложением давления на блистер (например, с использованием пальца) так, чтобы прорвать нижнюю часть блистера и перенести смесь или композицию согласно изобретению выпадением из блистера на указанный внутренний участок (5) падения ингалятора; (II) всасыванием ртом, находящимся на указанном конце указанного дозирующего канала (3) ингалятора, с

силой, достаточной, чтобы вызвать всасывание смеси или композиции согласно изобретению указанным пациентом, например, с величиной расхода потока, составляющей от 30 л/мин до 150 л/мин (например, 40 л/мин, 50 л/мин, 60 л/мин, 70 л/мин, 80 л/мин, 90 л/мин, 100 л/мин, 110 л/мин, 120 л/мин, 130 л/мин или 140 л/мин), предпочтительно от 60 л/мин до 100 л/мин, например, около 80 л/мин. Эмитируемая доля гиалуроновой кислоты или ее соли (например, гиалуроната натрия) составляет от 80% до 99,9%, предпочтительно около  $\geq 90\%$  (от 90% до 99%, например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, или 98%), причем процентная доля выражена в отношении 100% гиалуроновой кислоты или ее соли, содержащейся в смеси согласно изобретению.

Введение смесей или композиций согласно изобретению, включающих гиалуроновую кислоту или ее соль, в форме сухого порошка для ингаляции с использованием набора согласно изобретению, приводимого в действие всасыванием нуждающимся пациентом, является таким, чтобы сделать введение действующей дозы эффективным, и максимизировать присущую смесям или композициям согласно изобретению эффективность.

Кроме того, смесь или композиция согласно изобретению в форме сухого порошка для ингаляции, согласно любому из аспектов или вариантов осуществления, описываемых в настоящем изобретении, проявляет хорошую текучесть, хорошую однородность состава действующего ингредиента (то есть, гиалуроновой кислоты), и надлежащую химическую и физическую стабильность перед применением.

Выражение «хорошая текучесть» подразумевает, что с композицией легко обращаться во время процесса ее получения, и она способна обеспечивать точное и воспроизводимое введение терапевтически эффективной дозы, когда ее вводят с использованием устройства согласно изобретению в результате производного пациентом всасывающего действия, для всех доз, предусмотренных режимом лечения. Характеристики текучести могут быть оценены измерением индекса Карра; индекс Карра ниже 25 обычно используют для показания хороших характеристик текучести.

Выражение «однородность состава» подразумевает композицию, в которой при смешении однородность содержания, выраженная как относительное стандартное отклонение (RSD), составляет менее 5%. Выражение «химически стабильный» подразумевает композицию, которая удовлетворяет требованиям нормативов ICH Q1A, имеющих отношение к «Тестированию стабильности новых действующих веществ (и медицинских продуктов)».

Выражение «физически стабильный» подразумевает композицию, в которой, если присутствуют несколько компонентов частиц сухого порошка композиции согласно изобретению, эти компоненты по существу не разделяются во время процесса приготовления сухого порошка и/или со временем, прошедшим между получением и применением композиции.

Склонность к разделению может быть оценена согласно работе авторов Staniforth и др., J. Pharm. Pharmacol., том 34, стр. 700-706, 1982, которая полностью включена здесь

ссылкой, и она считается приемлемой, если распределение действующего ингредиента в композиции сухого порошка после испытания, выраженное как относительное стандартное отклонение (RSD), не проявляет значительного изменения относительно состояния композиции перед испытанием.

Выражение «точная терапевтически активная доза действующего ингредиента» подразумевает композицию, в которой вариация между средним дозированным ежедневным приемом и средней эмитированной дозой является равной или меньшей, чем 15%, предпочтительно менее 10%.

Если не оговорено иное, выражение, что композиция или смесь, или другая, включающая компонент в количестве, «составляющем величину в диапазоне от x до y», использовано для указания, что указанный компонент может присутствовать в композиции или смеси, или другом, при всех количествах, находящихся в указанном диапазоне, даже если это конкретно не описано, причем включены предельные значения диапазона.

Если не оговорено иное, указание на то, что композиция или смесь «включает» один или многие компоненты или вещества, означает, что могут присутствовать другие компоненты или вещества, кроме конкретно указанных одного или многих из них.

В контексте настоящего изобретения выражение «метод лечения» использован для обозначения вмешательства для нуждающегося пациента, включающего введение композиции или смеси веществ в терапевтически эффективном количестве (как установлено квалифицированным специалистом в этой области технологии), с целью устранения, сокращения/снижения или предотвращения заболевания или недомогания и симптомов или расстройств у него.

В контексте настоящего изобретения термин «пациент(-ты)» использован для обозначения человеческих или животных субъектов, предпочтительно млекопитающих (например, домашних животных, таких как собаки, кошки, лошади, овца или крупный рогатый скот). Композиции согласно изобретению предпочтительно предназначены для применения в методах лечения человеческих субъектов.

Ниже описаны варианты осуществления настоящего изобретения (FRn):

FR1. Смесь в форме сухого порошка для ингаляции, включающая гиалуроновую кислоту или фармацевтически приемлемую или пищевого сорта соль ее, или, альтернативно, состоящая из них.

FR2. Смесь согласно пункту FR1, причем указанная смесь дополнительно включает по меньшей мере один носитель, причем указанный по меньшей мере один носитель состоит из маннита; причем указанная смесь предпочтительно состоит из гиалуроновой кислоты или ее соли и маннита; причем более предпочтительно указанная смесь включает гиалуронат натрия и маннит, или, альтернативно, состоит из них.

FR3. Смесь согласно пункту FR1, причем указанная смесь дополнительно включает по меньшей мере один носитель, причем указанный по меньшей мере один носитель выбран из группы, включающей, или, альтернативно, состоящей из них: маннит, лактозу,

декстран, стеарат металла, и их смеси; причем указанный стеарат металла предпочтительно выбран из группы, включающей: стеарат магния, стеарат цинка, стеарат кальция, стеарат натрия, стеарат лития, стеарил-фумарат натрия, стеароил-лактат натрия, и их смеси, предпочтительно стеарат магния, или, альтернативно, состоящей из них.

FR4. Смесь согласно любому из пунктов FR1-3, причем указанная гиалуроновая кислота или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия, имеет среднюю молекулярную массу, составляющую величину от более 500 кДа до 2000 кДа, предпочтительно от 700 кДа до 1000 кДа.

FR5. Смесь согласно любому из пунктов FR1-4, причем указанная смесь включает указанные гиалуроновую кислоту или ее соль, имеющую масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD), составляющий величину в диапазоне от 1 мкм до 30 мкм, предпочтительно от 5 мкм до 20 мкм, предпочтительно от 8 мкм до 15 мкм.

FR6. Смесь согласно любому из пунктов FR2-5, причем указанная гиалуроновая кислота или ее соль и по меньшей мере один носитель, предпочтительно маннит, содержатся в весовом соотношении [гиалуроновая кислота или ее соль:носитель], составляющем величину в диапазоне от 10:90 до 90:10, предпочтительно от 30:70 до 40:60, более предпочтительно от 35±2:65±2.

FR7. Композиция, включающая смесь согласно любому из предшествующих пунктов и по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую или пищевого сорта добавку и/или наполнитель.

FR8. Смесь согласно пунктам FR5 или FR6, или композиция согласно FR7, причем после ингаляции указанной смеси или композиции пероральным всасыванием, указанная гиалуроновая кислота или ее соль распределяется в дыхательных путях следующим образом, причем процентные доли представляют собой процентные доли относительно 100% вдохнутой гиалуроновой кислоты:

- от 70% до 90% на уровне гортани-ротоглотки;
- от 10%±0,05% до 30%±0,05% на уровне зева, трахеи и верхней части бронхов;
- от 0,05% до 1% на уровне нижних дыхательных путей, таких как нижняя часть бронхов, бронхиол, альвеол, и/или область легких.

FR9. Смесь или композиция согласно любому из пунктов FR1-8, причем указанная смесь или композиция не включает лактоферрин и/или N-ацетилцистеин (NAC), или фармацевтически приемлемую или пищевого сорта соль его, и/или каннабидиол (CBD).

FR10. Набор для введения смеси или композиции введения смеси или композиции согласно изобретению ингаляционным путем согласно любому из пунктов FR1-9, причем указанный набор включает:

- по меньшей мере один блистер (или картридж), включающий указанные смесь или композицию согласно любому из пунктов FR1-9, причем указанные смесь или композиция находятся в форме сухого порошка; и
- ингалятор сухого порошка, включающий по существу трубообразный полый

корпус, включающий первую часть (1) для размещения указанного блистера (или картриджа (C)), и вторую часть (2), соединенную с указанной первой частью (1), для дозирования указанной порошковой смеси или композиции посредством первичного воздушного потока (FP), который выносит порошок из внутреннего участка (5) падения, находящегося у дна указанной первой части (1), вдоль дозирующего канала (3), конец которого надлежащим образом помещен в рот пациента, причем указанный дозирующий канал (3) является секционированным по горизонтали - разделительной перегородкой (4) - на верхний канал (3a), который распределяет первичный воздушный поток (FP), и нижний канал (3b), который распределяет не содержащий порошок вторичный воздушный поток (FS), причем всасывание воздуха, образующего первичный воздушный поток (FP), достигается посредством по меньшей мере трех воздухоприемников (7), сформированных в первой части (1), которые предпочтительно размещены симметрично относительно продольной центральной плоскости ингалятора, причем всасывание воздуха, образующего вторичный поток (FS), достигается посредством воздухоприемника (8), сформированного на дальнем конце указанного нижнего канала (3b), причем ингалятор отличается тем, что указанное основание для поддержания указанного блистера (картриджа (C)) включает многочисленные горизонтальные опорные поверхности (9), выступающие в первую часть (1), ориентированные проточные каналы (11), сформированные в опорном основании, протяженном между указанными по меньшей мере тремя воздухоприемниками (7) и внутренним участком (5) падения порошка (5).

FR11. Смесь или композиция согласно любому из пунктов FR1-9, или набор согласно пункту FR10, для применения в качестве лекарственного средства.

FR12. Смесь или композиция согласно любому из пунктов FR1-9, или набор согласно пункту FR10, для применения в способе для профилактического и/или радикального лечения заболевания или симптома дыхательных путей, предпочтительно верхних дыхательных путей.

FR13. Смесь или композиция, или набор согласно пункту FR12, причем указанные заболевание или симптом выбраны из группы, включающей, или, альтернативно, состоящий из них: простуду, синусит, ринит, выделение слизи в носу и/или в области горла, гиперсекрецию слизи, и заболевание, симптом и/или расстройство, связанные с указанной гиперсекрецией слизи, трахеитом, фарингитом, ларингитом, острым ларинготрахеобронхитом, эпиглоттитом, бронхоэктазией, респираторными осложнениями, астмой, хронической обструктивной болезнью легких (COPD), бронхитом, бронхиолитом, эмфиземой, муковисцидозом, кашлем, коклюшем, пневмонией, плевритом, или бронхиолитом.

FR14. Смесь или композиция, или набор согласно пункту FR12 или FR13, причем указанные заболевание и/или симптом дыхательных путей, предпочтительно верхних дыхательных путей, имеют вирусное происхождение, предпочтительно обусловлены вирусом штамма вызывающего тяжелый острый респираторный синдром коронавируса-2 (SARS-CoV-2).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ (I)

Определение респирабельной фракции (FPF), масс-медианного аэродинамического диаметра (MMAD) и геометрического стандартного отклонения (GSD) - с использованием Импактора Нового Поколения (NGI) - образцов ингалятора сухого порошка согласно изобретению, загруженного смесью согласно изобретению, состоящей из гиалуроната натрия и маннита.

### 1. ЦЕЛЬ

Цель настоящего экспериментального исследования состоит в определении потенциального осаждения в различных областях дыхательных путей частиц порошка, состоящего из гиалуроната натрия и маннита (смеси согласно изобретению), помещенных - с использованием блистера - в ингалятор согласно изобретению (DM class I).

### 2. ВВЕДЕНИЕ

Две показательные партии продукта (партия № L3120618 и L4130618) были проанализированы с использованием Импактора Нового Поколения (NGI), соответствующего инструкциям Eu. Pharm. 8.0, 2.9.18 - *ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ: АЭРОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕЛКИХ ЧАСТИЦ*. Испытания проведены на продуктах, принадлежащих к технологической линии устройств (партия № L4130618), обеспечивающей производительность, соответствующую техническим условиям, описанным в монографии 2.9.18 della Eu. Pharm 8.0.

#### 2.1. МАТЕРИАЛ

Обсуждаемый анализ был проведен на смеси согласно настоящему изобретению в форме порошка, состоящего из гиалуроната натрия (Na-НА) (средняя молекулярная масса 700-1000 кДа) и маннита с соотношением «вес:вес» [гиалуронат натрия:маннит] около 34:66.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1. Определение аэродинамических параметров

Измерение аэродинамических параметров было проведено с использованием Импактора Нового Поколения (NGI) (Фигура 7), как изложено в инструкциях Eu. Pharm. 8.0, 2.9.18 - *ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ: АЭРОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕЛКИХ ЧАСТИЦ*.

Цель анализа состоит в выяснении массы гиалуроната натрия (Na-НА), который осаждается на различных «ступенях» прибора (на основе различных диапазонов размеров) при перепаде давления 1,2 кПа и величине расхода потока воздуха 80 л/мин, которые имитируют акт вдоха. После опорожнения устройств в приборе было обнаружено следующее:

- проанализированные устройства показали долю эмитированной дозы на уровне около 90% - удовлетворяя критериям, регламентированным инструкциями Eu. Pharm. 8.0, согласно которым совокупная масса эмитированной дозы должна составлять величину между 75% и 125%.

- Устройства были опорожнены полностью, тем самым подтверждая их

эксплуатационные характеристики.

- Анализ остаточного порошка, удержанного на каждой ступени прибора, показал, что:

- большинство продукта (около 70-75%) было распределено на впускном отверстии и на уровне предсепаратора, потенциально имитируя размер частиц, что они удерживаются в пределах гортани-ротоглотки.

- Около 25% дозы эмитированного порошка осаждаются между ступенями 1, 2 и 3 (ступень 1=около 19%, ступень 2=4,2%, ступень 3=1,094%), которые можно сравнить с глоткой, трахеей и верхней частью бронхов.

- На уровне ступеней 4, 5, 6 и 7 осаждение частиц является почти нулевым (ступень 4=0,16%, ступени 5, 6 и 7=0), что является результатом низкой процентной доли (около 1-5%) Na-NA в глубоких нижних дыхательных путях.

Из этих данных была получена фракция мелких частиц (FPF), то есть, доля частиц порошка в форме аэрозоля, способных осаждаться на уровне глубоких дыхательных путей (легких, бронхиол, альвеол), имеющих аэродинамический диаметр, составляющий величину между 0,5 мкм и 5 мкм. Для оцениваемого продукта суммарное значение фракции мелких частиц (FPF) составляет около 2,6%, подтверждая осаждение продукта на уровне этих областей, хотя и с сокращенными процентными долями.

3.2. Определение значений масс-медианного аэродинамического диаметра (MMAD) и геометрического стандартного отклонения (GSD)

Из того, что было обнаружено анализом распределения по размеру частиц порошка, эмитированного в различных ступенях NGI, были получены масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD) и геометрическое стандартное отклонение (GSD) частиц, соответственно.

Масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD) представляет собой параметр, способный показывать наиболее частый размер частиц, образованных во время аэролизации продукта. В конкретном случае анализа смеси согласно изобретению наблюдаемое значение MMAD для Na-NA составляет 10,5±1,4 мкм (или 13,7 мкм, из дополнительного трипликатного теста) (Фигура 8).

Геометрическое стандартное отклонение (GSD) вместо этого измеряет изменчивость диаметра частиц аэрозоля. Оно представляет распределение диаметров вдыхаемых частиц, и подразделяет аэрозоли на два класса: монодисперсный, со значениями GSD <1,22, и гетеродисперсный, со значениями GSD >1,22. Обычно аэролизированные композиции представляют собой гетеродисперсные композиции, то есть, состоящие из частиц с различными размерами. Геометрическое стандартное отклонение для анализируемой смеси составляет 1,8 (или 2,1 мкм, из дополнительного трипликатного теста) (Фигура 9), подтверждая неоднородность размеров частиц, которые будут распределяться как на уровне верхних дыхательных путей, так на уровне первых нижних дыхательных путей.

Таблица 1

МАССОВЫЙ БАЛАНС (мг)	10,7±1,1
ЭМИТИРОВАННАЯ ДОЗА (ED) (мг)	9,9±1,1
ЭМИТИРОВАННАЯ ФРАКЦИЯ (EF) (%)	92,3±2,2
ДОЗА МЕЛКИХ ЧАСТИЦ (FDP <5 мкм) (мг)	0,26±0,1
ФРАКЦИЯ МЕЛКИХ ЧАСТИЦ (FPF) (%)	2,5±0,7
МАСС-МЕДИАННЫЙ АЭРОДИНАМИЧЕСКИЙ ДИАМЕТР (MMAD) (мкм)	10,5±1,4
ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ (GSD)	1,8±0

#### 4. ВЫВОДЫ

В недавние годы наблюдался повышенный интерес к применению порошковых ингаляторов для обеспечения возможности распределения частиц порошка, содержащих одно или многие функциональные вещества, способные осаждаться (в зависимости от размера) в верхних и/или нижних дыхательных путях.

Дыхательные пути человека представляют собой разветвленную систему каналов с более чем 23 раздвоениями, которые начинаются от рта, достигая легочных альвеол, создавая характеристический внешний вид перевернутого дерева (Фигура 10).

Как правило, дыхательная система может быть подразделена на две основных макрообласти: верхние и нижние дыхательные пути. Верхние дыхательные пути включают: нос, рот, гортань, зев, и трахею, тогда как нижние дыхательные пути включают бронхи, бронхиолы и альвеолы (то есть, всю область легких). Эти области различаются по структуре, конфигурациям течения воздуха, функциям и чувствительности к осажденным частицам. Для получения желательного эффекта частицы порошка, предназначенного для ингаляции, должны осаждаться в заданном месте. Осаждение частиц зависит главным образом от свойств частиц (размера/аэродинамического диаметра, формы и плотности), и от физиологии дыхательного пути. Взаимосвязь между размером аэродинамических частиц и респираторным осаждением была обстоятельно исследована, и было найдено, что свыше 90% частиц с аэродинамическим диаметром, превышающим 10 мкм, осаждаются в основном на верхних дыхательных путях, тогда как критический аэродинамический диаметр для достижения легких был найден составляющим <5 мкм (Фигура 11). Однако следует подчеркнуть, что частицы с большими геометрическими диаметрами также могут быть равным образом использованы для ингаляции, но они должны иметь низкие плотности (например, пористые структуры). Такие частицы могут иметь аэродинамический диаметр между 1 и 5 мкм, хотя их геометрический диаметр мог бы быть гораздо большим (например, от 10 мкм до 30 мкм).

В конкретном случае анализируемой смеси согласно изобретению проанализировали аэродинамические параметры порошка, состоящего из Na-НА и маннита, помещенного в ингалятор. В ходе анализа оценивали аэродинамические характеристики функционального вещества (гиалуроната натрия, Na-НА), тогда как маннит не оценивали при условии, что - он служит как носитель и состоит из частиц с

крупными размерами (около 100 мкм), и его аэродинамическое поведение в достаточной мере охарактеризовано (инертное вещество, которое не проходит дальше гортани).

Исследование показало, что порошок Na-НА осаждается на уровне верхних дыхательных путей, достигая первой части нижних дыхательных путей (первичных бронхов), и с меньшей процентной долей второй части нижних дыхательных путей.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ (II)

### РАЗМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ ДЛЯ АЭРОЗОЛЯ

Анализируемый образец: гиалуронат натрия для аэрозоля (Altergon), партия поставщика 1000007025.

#### 1. Анализ размера частиц

Анализ размера образца был проведен с использованием гранулометра C770 Accusizer C770 (фирмы PSS Inc., Санта-Барбара, Калифорния) методом «Анализа Оптического Измерения Отдельных Частиц».

Анализ был проведен в ацетонитриле, и полученные результаты представляют среднее значение трех измерений (n=3). Размеры были выражены как объемный средний диаметр (VMD), и степень полидисперсности выражена как диапазон, рассчитанный согласно уравнению 1 (Eq.1):

$$\text{Диапазон}=(D_{V_{0,9}}-D_{V_{0,1}})/D_{V_{0,5}} \text{ (Eq.1)}$$

Получение анализируемого образца: 1 мг гиалуроната натрия был диспергирован в 1 мл ацетонитрила и подвергнут ультразвуковой обработке в ультразвуковой бане в течение 1 минуты.

Анализ был найден воспроизводимым во всех анализируемых репликатах. Данные, полученные из расчета диапазона, позволяют предположить, что совокупность частиц имеет низкий индекс полидисперсности, и поэтому является достаточно однородной с точки зрения размерности, как наблюдаемая согласно кривой распределения, приведенной в Фигуре 12: VMD: 30,19±0,62 мкм; Мода: 27,87 мкм, Медиана (D50): 28,38±0,89 мкм; Диапазон: 1,10, (n=3±стандартное отклонение (SD)).

#### 2. Сканирующий электронный микроскоп (SEM)

Микрофотографии были получены с использованием микроскопа FE-SEM LEO 1525 Zeiss - LEO Electron Microscopy Inc., One Zeiss Drive (Торнвуд, штат Нью-Йорк).

Получение образца: гиалуронат натрия (Altergon), партия поставщика 1000007025, в твердом состоянии, был осажден на короткую стойку в потоке азота, и подвергнут металлизации в течение 5 минут хромом в атмосфере аргона.

Полученные микрофотографии (Фигуры 13А, 13В, 13С и 13D) показывают, что испытуемые частицы гиалуроната натрия находятся главным образом в форме очень нерегулярных мелких агрегатов, размер которых близок к измеренному значению VMD.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ (III)

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ ИЗ ПАРТИИ № 1000004982, и ОХАРАКТЕРИЗОВАНИЕ СМЕСИ ГИАЛУРОНАТ/МАННИТ

#### 1. Исходные материалы

Гиалуронат натрия (Hyal) (Altergon), партия 1000004982, код фирмы Altergon: 395133101.

Маннит - Pearlitol 100 SD (фирма Roquette Frères, Lestrem Cedex, Франция).

## 2. Смеситель

V-миксер (Artha Division, MAG spa Laboratories), емкость 200 мл. Условия смешения: 40 об/мин, 8 минут.

## 3. Охарактеризование гиалуроната натрия

### 3.1. Размерный анализ

Размеры частиц были измерены с использованием гранулометра Accusizer™ Particle Sizer, модель 770; *система анализа размера частиц*, Санта-Барбара, Калифорния, США). Анализ был проведен с использованием ацетонитрила как диспергирующей среды, причем ни один из компонентов, гиалуронат натрия и маннит, не растворяется в этом растворителе. Получение анализируемого образца: 1 мг образца был диспергирован в 1 мл растворителя и подвергнут ультразвуковой обработке в ультразвуковой бане в течение 1 минуты.

Полученные результаты представляют среднее значение пяти измерений (n=5). Размеры были выражены как объемный средний диаметр (VMD), и степень полидисперсности выражена как диапазон, рассчитанный согласно уравнению 1 (Eq.1):

$$\text{Диапазон}=(D_{V_{0,9}}-D_{V_{0,1}})/D_{V_{0,5}} \text{ (Eq.1)}$$

Анализ размера частиц, проведенный на Hyal (Фигура 14: VMD: 39,59±1,31 мкм; Мода: 34,58 мкм, Медиана (D50): 36,32±1,66 мкм; Диапазон: 1,07 (n=5, ±SD)) дал объемный средний диаметр (VMD) около 39 мкм. Рассчитанный диапазон (1,07) показывает, что совокупность частиц является скорее однородной.

### 3.2. Термогравиметрический анализ

Термогравиметрический анализ (TGA) был проведен с использованием термоанализатора TG-DTA Netzsch STA 490 C в следующих рабочих условиях:

- скорость нагревания 10°C/мин,
- расход потока воздуха 30 мл/мин.

Результаты, полученные на образце Hyal (партия 1000004982), показали 18,27%-ное содержание влаги (Фигура 15А).

Затем такой же анализ был проведен как на манните, который не показал значительной потери воды (Фигура 15В) и на смеси Hyal/маннит (36:64). Результаты, полученные для последней, показали 6,50%-ное содержание воды (Фигура 15С).

Термогравиметрический анализ также был проведен на смеси Hyal (партия № 1000007837)/маннит (36:64), который показал содержание воды, равное 7,47% (кривая термогравиметрического анализа не приведена), подобно тому, что ранее было получено для смеси согласно настоящему изобретению.

### 3.3. Морфологический анализ

Морфология частиц Hyal была исследована с использованием Сканирующего Электронного Микроскопа (SEM). Микрофотографии были получены с использованием

микроскопа FE-SEM LEO 1525 Zeiss - LEO Electron Microscopy Inc., One Zeiss Drive (Торнвуд, штат Нью-Йорк). Как можно видеть из Фигур 16 и 17, частицы показывают удлиненную форму в соответствии с тем, что наблюдается для всех анализируемых партий фирмы Altergon (код партий Altergon: 395133101).

#### 3.4. Текучесть

Текучесть Нуал была измерена определением показателя сжимаемости (С.І.) и коэффициента Хаузнера (Н.Р.), согласно уравнениям 2 и 3, повторной обработкой начальных и конечных величин объема (после подвергания образца воздействию 1250 ударов с использованием *Денситометра плотности утряски* (Tap density tester, ERWEKA, Германия), в соответствии с нормативами, изложенными в Европейской Фармакопее (Ph. Eur. 9a Ed.).

$$..=0-0*100,2$$

$$..=0,3$$

где:  $V_0$  представляет объем несжатого или первоначального порошка, и  $V_f$  соответствует конечному объему в сжатом состоянии (после 1250 ударов). Классификация проведена согласно тому, что описано в Ph. Eur. 9a Ed. table (Таблица 2).

Результаты, полученные для принятой в расчет партии, являются следующими:

Нуал: С.І.: 20; Н.Р.: 1,25 (эквивалентно оценке «удовлетворительно», Таблица 2).

Таблица 2

Показатель сжимаемости	Текучесть	Коэффициент Хаузнера
1-10	Превосходная	1,00-1,11
11-15	Хорошая	1,12-1,18
16-20	Удовлетворительная	1,19-1,25
21-25	Приемлемая	1,26-1,34
26-31	Плохая	1,35-1,45
32-37	Очень плохая	1,46-1,59
>38	Исключительно плохая	>1,60

#### 4. ОХАРАКТЕРИЗОВАНИЕ СМЕСИ НУАЛ/МАННИТ.

##### 4.1. Однородность состава

Однородность смеси гиалуроната натрия (Нуал)/маннита (полученной в V-миксере, время смешения при 40 об/мин 8 минут) была проверена с использованием испытания однородности состава, проведенного на 20 образцах, как изложено в инструкциях Ph. Eur. 9a Ed. Препарат соответствует требованиям к испытанию, если каждая индивидуальная доля составляет между 85% и 115% среднего содержания. Препарат не соответствует требованиям к испытанию, если более чем одна индивидуальная доля превышает вышеупомянутые пределы, или если только одна из них превышает пределы, составляющие величину между 75% и 125% среднего содержания. Если только одна индивидуальная доля превышает пределы, составляющие между 85% и 115%, но

составляет величину в пределах диапазона от 75% до 125%, должно быть определено индивидуальное содержание других двадцати элементов, взятых произвольно. Препарат соответствует требованиям к испытанию, если не более, чем одна из индивидуальных долей из тридцати элементов, превышает пределы диапазона 85%-115% среднего содержания, и ни одна не превышает пределы, составляющие величину между 75% и 125% среднего содержания.

Требования к испытанию, проведенному на 20 образцах, взятых из смеси, удовлетворялись при условии, что среднее содержание Hyal в образце было в пределах диапазона от 95% до 111%.

#### 4.2. Определение эмитированной фракции

Процентная доля эмитированной фракции смеси гиалуроната натрия (Hyal)/маннита была измерена с использованием стеклянного двухступенчатого импинджера (Disa, Милан, Италия, Фигура 18 и 18А), характеристики которого соответствуют требованиям, изложенным в инструкциях Ph. Eur. 9a Ed.

Стеклянный Двухступенчатый Импинджер позволяет моделировать *in vitro* осаждение на легочном уровне, обеспечивая возможность оценивать количество действующего ингредиента, который осаждается на уровне верхних и нижних дыхательных путей.

7 мл и 30 мл 0,8%-ного «вес/объем» раствора NaCl были соответственно помещены в верхнюю (ступень 1) и нижнюю (ступень 2) разделительной камеры (Фигура 18). После соединения всех компонентов к устройству был подсоединен вакуумный насос, регулируя всасывание до  $60 \pm 5$  л/мин. Затем был присоединен порошковый ингалятор согласно изобретению со специальным блистером, включающим смесь согласно изобретению, и приведен в действие насос в течение нескольких секунд перед распределением дозы порошка, чтобы стабилизировать условия всасывания. Затем насос был оставлен действующим в течение 5 секунд после разрушения блистера, как изложено в инструкциях Европейской Фармакопеи (Ph. Eur. 9a Ed.).

Порошок, осажденный в каждой разделительной камере, был извлечен сначала удалением исходного раствора, и последующим промыванием каждой камеры дополнительными фракциями 0,8%-ного «вес/объем» водного раствора NaCl. Количественное определение Hyal (гиалуроната натрия) было проведено следующим колориметрическим методом (спектрофотометрическим методом).

Такой анализ позволял рассчитать эмитированную фракцию (EF) (Уравнение (EQ.) 4).

$$EF\% = [(доза \text{ c.s.1 (мкг)} + \text{доза c.s.2 (мкг)}) / \text{номинальная доза (мкг)}] \times 100 \text{ (Eq.4)}$$

Выражение «номинальная доза» использовано для обозначения количества гиалуроната, помещенного в блистер ингалятора согласно изобретению.

C.s.1 и c.s.2 использованы для обозначения разделительной камеры 1 (ступень 1) и разделительной камеры 2 (ступень 2) (Фигура 18).

EF использован для обозначения процентного содержания порошка, помещенного

в блистер, выделяемого ингалятором согласно изобретению, и найденного в Двухступенчатом Импинджере.

Полученные результаты (n=5) показали, что применение партии гиалуроната натрия № 1000004982 позволяет получать 100% эмитированной фракции (EF%).

Кроме того, частицы Nuval распределены в Двухступенчатом Импинджере следующим образом:

- разделительная камера 1: 90±3,17%
- разделительная камера 2: 10,34±3,58% (n=5).

В испытаниях, проведенных в ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ (III.1) (здесь ниже) на смеси, полученной из партии гиалуроната натрия № 1000007025, были получены следующие результаты:

- разделительная камера 1: 68,16±1,39%
- разделительная камера 2: 30,65±2,74% (n=5).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ (III.1)

Оценка аэродинамических характеристик смеси гиалуроната-маннита.

Две смеси гиалуроната/маннита были получены с использованием гиалуроната трех различных типов (аэрозольного гиалуроната и инъецируемого гиалуроната) и маннита Pearlitol® 100 SD. Смеси были получены с использованием соотношения «гиалуронат:носитель», равным 36:64. Две смеси были однородными в отношении содержания. Аэродинамические характеристики смесей были оценены с использованием Стеклоанного Двухступенчатого Импинджера (Disa, Милан, Италия) (Фигура 18А). 7 мл и 30 мл раствора хлорида натрия (NaCl, 0,8%-ного, «вес/объем») были введены в верхнюю и нижнюю разделительные камеры, соответственно. После соединения всех компонентов к устройству был присоединен насос, и всасывание было отрегулировано на 60±5 л/мин. Затем был присоединен ингалятор согласно изобретению со специальным блистером, включающим смесь согласно изобретению, и был приведен в действие насос в течение нескольких секунд перед распределением дозы порошка, чтобы стабилизировать условия всасывания. Затем насос был оставлен действующим в течение 5 секунд после разрушения блистера, как изложено в инструкциях Европейской Фармакопеи (VIII Издание, страницы 309-310).

Порошок, осажденный в верхней части, был собран посредством 100 мл 0,8%-ного «вес/объем» раствора NaCl, тогда как порошок в нижней части был собран посредством 250 мл 0,8%-ного «вес/объем» раствора NaCl. Затем гиалуронат натрия, собранный в каждой из двух частей Двухступенчатого Импинджера, был количественно оценен с использованием спектрофотометрического метода, и это позволило рассчитать эмитированную фракцию (FE%) как процентную долю номинальной дозы (DN) с использованием уравнения 4 (Eq.4).

$$EF\% = [(IS(s) + IS(i)) / DN] \times 100 \text{ (Eq.4)},$$

где IS(s) и IS(i) представляют количества гиалуроната натрия, собранного соответственно в верхней части и в нижней части Двухступенчатого Импинджера.

DN использован для обозначения количества гиалуроната натрия, помещенного в блистер, и поэтому введенного в ингалятор согласно изобретению перед приведением в действие насоса Двухступенчатого Импинджера. Для каждой из испытываемых смесей значение DN было рассчитано путем испытания однородности состава, проведенного согласно инструкциям Европейской Фармакопеи (VIII Издание, страницы 309-310). Значения DN для каждой из полученных смесей приведены в Таблице 3.

Таблица 3

Смесь	Тип гиалуроната	Отношение «Hyal:маннит»	DN (мг гиалуроната/100 мг смеси)±стандартное отклонение
1	Аэрозольный (N. 21700961)	36:64	36,14±3,21
2	Инъецируемый (N. 21703227)	36:64	33,88±3,86

Данные, полученные при испытании в Двухступенчатом Импинджере, приведены в Таблицах 4 и 5 для смеси № 1 (гиалуронат для аэрозоля, образцы 1-4) и для смеси № 2 (инъецируемый гиалуронат, образцы 16-17), и, соответственно.

Таблица 4. Samp.\*: число образцов (Samp.) соответствует числу заполненных Блистеров. Cage: внутренняя часть Блистера, содержащего порошок. Коэффициент вариации (CV%)=(стандартное/среднее отклонение)×100.

Samp.*	Инга-лятор	Cage	EF (%)	Порошок, осажденный в IS(s), относительно DN (%) (мг Na-Hyal)	Порошок, осажденный в IS(s), относительно DN (%) (мг Na-Hyal)
1	HP570U	EP274P	100,66	66,48 (5,81)	34,17 (2,99)
2	EP274P	EP274P	99,24	68,19 (6,01)	31,04 (2,74)
3	HP570U	HP570U	97,83	68,07 (5,85)	29,76 (2,56)
4	EP274P	HP570U	97,52	69,89 (5,76)	27,62 (2,26)
Среднее			98,81	68,16 (5,86)	30,65 (2,64)
Стандартное отклонение			1,44	1,39 (0,11)	2,74 (0,31)
CV%			1,46	2,04	8,94

Таблица 5 (заголовки, как в Таблице 5)

Samp.*	Инга-лятор	Cage	EF (%)	Порошок, осажденный в IS(s), относительно DN (%) (мг Na-Hyal)	Порошок, осажденный в IS(s), относительно DN (%) (мг Na-Hyal)
--------	------------	------	--------	---	---

16	HP570U	EP274P	79,45	67,80 (5,60)	11,65 (0,96)
17	EP274P	EP274P	79,46	70,55 (5,80)	8,91 (0,73)
Среднее			79,95	69,17 (5,70)	10,78 (0,85)
Стандартное отклонение			0,71	1,94 (0,14)	1,23 (0,16)
CV%			0,89	2,81	11,41

Смесь, осажденная в ингаляторе, и смесь, оставшаяся в блистере, также были собраны с использованием, для каждой аликвоты, 25 мл 0,8%-ного «вес/объем» раствора NaCl, и затем было оценено количество гиалуроната натрия. Полученные результаты приведены в Таблицах 6 и 7.

Таблица 6

Образец*	Гиалуронат натрия в ингаляторе (мг)	Гиалуронат натрия в блистере (мг)
1	0,53	0,09
2	0,45	0,10
3	0,56	0,11
4	0,44	0,11
Среднее	0,46	0,10
Стандартное отклонение	0,06	0,01
CV%	11,95	9,34

Таблица 7

Образец*	Гиалуронат натрия в ингаляторе (мг)	Гиалуронат натрия в блистере (мг)
16	0,76	0,48
17	0,89	0,52
Среднее	0,83	0,50
Стандартное отклонение	0,09	0,03
CV%	11,14	5,65

Вывод: выбор типа гиалуроната.

Согласно результатам, полученным при испытании в Двухступенчатом Импинджере, было возможно выбрать гиалуронат, который образует смесь с наиболее оптимальными аэродинамическими характеристиками для получения порошка для ингаляции. Выбранный гиалуронат представляет собой гиалуронат для аэрозоля. Как показано в Таблицах 4 и 5, смесь № 1 характеризуется более высоким значением EF% и большей вдыхаемой фракцией, сравнительно с порошком, полученным со смесью № 2.

Действительно, как показано в Таблицах 6 и 7, количество смеси № 2, осажденной в блистере и в ингаляторе, является более высоким, чем количество смеси № 1.

Во время анализа с использованием Двухступенчатого Импинджера не были обнаружены деформации и/или повреждения ингалятора и каркаса, находящегося в блистере (Фигура 18А), и не выделялись следы алюминиевой фольги, то есть, материала, из которого изготовлен блистер.

Кроме того, было обнаружено, что тип полипропилена, такого, как при изготовлении ингалятора и изготовлении каркаса, не изменил технические характеристики ингалятора.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ (IV)

### ПОЛУЧЕНИЕ СМЕСИ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ И МАННИТА (В ОТНОШЕНИИ «вес/вес» 36:64) ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ МАСШТАБИРОВАНИЯ

#### A. МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ, И УСЛОВИЯ

- Исходные материалы

Гиалуронат натрия (сокращенно Hyal) (Altergon), партия 100007837, код фирмы Altergon: 395133101.

Маннит - Pearlitol® 100 SD (фирма Roquette Frères, Lestrem Cedex, Франция).

- Смеситель

V-миксер, модель MP-6, емкость 12 литров, крышки из нержавеющей стали и разрушающие поток лопасти (Multigel srl, Флоренция, Италия).

- Весы

Взвешивания были проведены на технических весах Gibertini EU-C 7500 с делениями шкалы  $d=0,1$  г.

- Условия обработки

Взвешивания, загрузка и разгрузка смесителя были проведены в окружающей среде с температурой  $22^{\circ}\text{C}\pm 1$  и при относительной влажности  $30\%\pm 1$ .

- Упаковка смесей

После получения смеси были направлены на хранение в термозавариваемых полиэтиленовых (PE) пакетах, и затем помещены в контейнеры из полиэтилена высокой плотности (HDPE) (CurTec, Рейен, Нидерланды), поставляемые фирмой Altergon Italia S.r.L.

- Условия хранения

После упаковки смеси хранились в помещениях при температуре  $22^{\circ}\text{C}\pm 1$  и относительной влажности  $30\%\pm 1$ .

### 1. ОХАРАКТЕРИЗОВАНИЕ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

#### 1.1. Размерный анализ

Размеры частиц были измерены с использованием гранулометра Accusizer™ Particle Sizer модели C770, система анализа размера частиц, Санта-Барбара, Калифорния, США.

Анализ был проведен с использованием ацетонитрила как диспергирующей среды,

причем ни один из компонентов, Hyal и маннит, не растворяется в этом растворителе. Получение анализируемого образца: 1 мг образца был диспергирован в 1 мл растворителя и подвергнут ультразвуковой обработке в ультразвуковой бане в течение 1 минуты.

Полученные результаты представляют среднее значение пяти измерений (n=5). Размеры были выражены как объемный средний диаметр (VMD), и степень полидисперсности выражена как диапазон, рассчитанный согласно уравнению 1 (Eq.1):

$$\text{Диапазон}=(D_{V_{0,9}}-D_{V_{0,1}})/D_{V_{0,5}} \text{ (Eq.1)}$$

#### 1.1.1 Гиалуронат натрия

Анализ размера частиц, проведенный на Hyal (Фигура 19): VMD: 30,14±0,8 мкм; Мода: 27,87 мкм; Медиана (D50): 27,87 мкм; Диапазон: 1,05 (n=5, ±SD)) дал объемный средний диаметр (VMD) около 30 мкм. Рассчитанный диапазон (1,05) показывает, что совокупность частиц является скорее однородной.

#### 1.2. Термогравиметрический анализ на Hyal

Анализ был проведен на образце Hyal, взятым немедленно после вскрытия закупоренного пакета, чтобы точно определить содержание воды, с учетом известной гигроскопичности.

Термогравиметрический анализ (TGA) был проведен с использованием термоанализатора TG-DTA Netzsch STA 490 C в следующих рабочих условиях:

- скорость нагревания 10°C/мин,
- расход потока воздуха 30 мл/мин.

Полученные результаты показали, что образец содержит 12,67% влаги (Фигура 20).

## 2. ПОЛУЧЕНИЕ СМЕСИ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ/МАННИТА

### 2.1. Определение количества исходных материалов, загружаемых в смеситель

Смесь была получена сообразно весовому соотношению «Hyal/маннит» 36:64.

В V-миксер было загружено общее количество двух порошков так, чтобы занять объем 6 литров (половину объема относительно общей емкости смесителя, равной 12 литрам).

Для определения количества загружаемых Hyal и маннита было принято во внимание значение объемной плотности смеси (заранее измеренной), которая равна 0,504 г/мл (Таблица 8).

Таблица 8

Плотность смеси гиалуроната натрия/маннита	0,1504 г/мл
Объем, занимаемый в смесителе	6000 мл
Отношение «Hyal/маннит»	36:64 (вес/вес)
Количество Hyal, загружаемого для каждого смешения	324,86 г
Количество маннита, загружаемого для каждого смешения	577,54 г
Общее количество порошка, загружаемого для каждого смешения	902,4 г

## 2.2. Загрузка смесителя

Смеситель был загружен двумя исходными материалами, Нуал и маннитом, согласно следующим порядку и количествам:

- маннит (200 г) (загрузка проведена через правое коническое сопло смесителя),
- Нуал (50 г) (загрузка проведена через правое коническое сопло смесителя),
- Нуал (50 г) (загрузка проведена через правое коническое сопло смесителя),
- маннит (150 г) (загрузка проведена через правое коническое сопло смесителя),
- Нуал (50 г) (загрузка проведена через правое коническое сопло смесителя),
- Нуал (50 г) (загрузка проведена через правое коническое сопло смесителя),
- маннит (200 г) (загрузка проведена через правое коническое сопло смесителя),
- Нуал (50 г) (загрузка проведена через левое коническое сопло смесителя),
- Нуал (50 г) (загрузка проведена через левое коническое сопло смесителя),
- Нуал (24,86 г) (загрузка проведена через левое коническое сопло смесителя),
- маннит (27,536 г) (загрузка проведена через левое коническое сопло смесителя).

С учетом высокой гигроскопичности Нуал, чтобы сократить до минимума время воздействия воздуха, взвешивания были постепенно проведены согласно описанному выше порядку. Кроме того, с учетом слипаемости порошка, при каждом взвешивании Нуал было предусмотрено взвешивание избытка 0,2 грамма.

### 1.3. Условия смешения.

Чтобы оптимизировать условия смешения, были применены скорость 40 об/мин и общая продолжительность смешения 7 минут+8 минут. Смесь, полученная после 15 минут перемешивания, удовлетворяла требованиям к испытанию однородности состава, при условии, что все значения находятся в пределах, изложенных в инструкциях pH. EUR., 9-ое издание.

Этот первый результат позволял определить оптимальные условия смешения с использованием 12-литрового V-миксера:

Скорость вращения: 40 об/мин

Продолжительность перемешивания: 15 минут

Было проведено восемь циклов. Более конкретно:

- пять смесей Нуал и маннита были сформированы соответственно весовому соотношению 36/64 вплоть до получения конечного объема 6 литров.

- Три смеси были сформированы с большими количествами Нуал и маннита, но соответственно весовому соотношению 36/64, вплоть до получения конечного объема 6,923 литров.

Первое проведенное испытание показало, что это небольшое увеличение объема (0,923 литра) не влияет на эффективность смешения, которое, согласно проведенному испытанию однородности состава, позволяет получить однородный конечный продукт.

Все другие полученные смеси были подвергнуты испытанию однородности состава, требования которого были найдены удовлетворенными во всех случаях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ (V)

Предварительное исследование сопротивления набора согласно изобретению (ингалятор+порошок в блистере) и эмитированной дозы смеси гиалуроната натрия и маннита, загруженного в блистер в количестве 27,8 мг.

Чтобы определить производительность ингалятора согласно изобретению в отношении его способности эмитировать количество порошка, равное 28 мг (смеси согласно изобретению), из которых 10 мг составляет сам гиалуронат натрия, был проведен ряд исследований следующим образом:

1. Определение морфологии порошков маннита (Perlitol®), гиалуроната натрия и соответствующей смеси (смеси согласно изобретению).
2. Определение сопротивления ингалятора согласно изобретению в отношении течения воздуха.
3. Определение in vivo картины дыхания у добровольцев с использованием пустого ингалятора согласно изобретению (без порошка).
4. Определение in vivo картины у добровольцев с использованием ингалятора согласно изобретению, загруженного смесью порошков, и измерение количества эмитированного порошка.

Процедуры, проведенные для определений, и полученные результаты были следующими:

1. Определение распределения порошка гиалуроната натрия по размерам и морфологии порошков маннита, гиалуроната натрия и соответствующей смеси.

Распределение по размерам порошка гиалуроната натрия как исходного материала, партия 1000007837, было определено с использованием лазерного рефрактометра после диспергирования порошка в органическом растворителе. Фигура 21 (Таблица 9) описывает три реплики кривых распределения по размерам. Медианный объемный диаметр составляет величину между 20 мкм и 30 мкм.

Таблица 9. Коэффициент вариации (Cv%)=(стандартное/среднее отклонение)×100

	Dx(10)	Dx(50)	Dx(90)	Cv(%)
1	7,02	26,72	56,50	0,0067
2	7,29	20,67	40,31	0,0025
3	8,17	31,87	71,71	0,0020

Морфология смеси порошков маннита (Perlitol 100 SD) и гиалуроната натрия (NaHA) была определена с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM) в условиях, описанных в микрофотографиях Фигур 22 и 23 (таких как Увеличение=200-кратное, ЕНТ=1,00 кВ, WD=5,5 мм изображения фокусированного ионного пучка (FIB)=SEM, поворот развертки=на 0,0°, угол наклона=на 54,0°, Сигнал А=SE2, FIB-зонд=30 кВ:20 пА, вакуумная система=2,28e-006 торр).

Изображения показывают два типа частиц, присутствующих в смеси партии L 4130618, то есть, гиалуронат натрия, находящийся в виде удлиненных волокон, и высушенный распылительной сушкой маннит. Последний, который показывает частицы

около 100 мкм, не проявляется как имеющий потенциально вдыхаемые мелкие частицы.

Частицы гиалуроната натрия имеют волокнистую форму, которая является благоприятной для их использования в ингаляции, при условии, что аэродинамический диаметр частицы также зависит от ее формы. Частицы в форме удлинённых волокон, переносимые в ламинарном воздушном потоке, выстраиваются своим малым размером вдоль линий течения. Большинство волокон гиалуроната натрия имеет длину больше, чем 10 мкм, но их диаметр часто составляет менее 5 мкм.

Наконец, должно быть видно, что смесь не является интерактивной, при условии, что нет частиц гиалуроната, налипших на поверхность носителя маннита (Perlitol® 100 SD), точно так же не наблюдаются значительные отложения частиц Na-HA.

2. Определение сопротивления ингалятора согласно изобретению относительно течения воздуха.

Измерение сопротивления ингалятора согласно изобретению (DPI) вдыхаемому потоку воздуха было проведено после сборки переходника для мундштука на ингаляторе, образованного из силиконового материала (резиновый переходник). DPI, не содержащий порошок, приводимый в действие сжатием вручную «резервуара» блистера, был размещен с мундштуком в переходнике на впускном канале измерительного устройства и проверки его герметизации. Ингалятор и мундштук были присоединены к устройству для сбора эмитированной дозы (DUSA) и соединены с всасывающим насосом посредством устройства, называемого ТРК.

После того, как система была включена, и создан поток воздуха, был определен поток, способный генерировать перепад давления в 4 кПа через устройство. ТРК-система создает два значения давления (P3 и P2), соотношение которых, если является меньшим или равным 0,5, показывает наличие звукового течения воздуха. Наконец, инструкции рекомендуют приводить устройство в действие в течение такого периода времени, чтобы обеспечить протекание 4 литров воздуха. Это время рассчитано с использованием формулы:  $T = 240/Q$ .

Измеренные значения приведены в Таблице 10.

Таблица 10 - \*незвуковое течение, которое обусловлено вариациями действия всасывающего насоса или в работе устройства.

Перепад давления (кПа)	P3/P2	Q (л/мин)	T(сек)
4	0,78*	149	1,6
3	0,64*	133	1,8
2	0,48	107	2,2
1	0,32	76	3,2

Это делает уже больше не надежным отсекание мелкой фракции <5 мкм FSI.

Сопротивление устройства рассчитано согласно следующей формуле:  $\Delta P^{1/2} = *$

где  $\Delta P$  представляет перепад давления в кПа, Q представляет расход потока в л·мин<sup>-1</sup>, и R представляет сопротивление устройства в кПа<sup>1/2</sup>/л·мин<sup>-1</sup>.

Следующий график (Фигура 24) показывает, как рассчитывать сопротивление

устройства, причем значения соответствуют наклону прямой линии, которые интерполируют значения течения, измеренные при выбранных величинах перепада давления. Соппротивление ингалятора равно  $0,0134 \text{ кПа}^{1/2}/\text{л}\cdot\text{мин}^{-1}$ , рассматриваемое как очень низкое сопротивление, подобно ингалятору Rotahaler®.

3. Определение *in vivo* картины дыхания у добровольцев с использованием пустого ингалятора согласно изобретению.

Авторы настоящего изобретения пригласили добровольцев, чтобы проверить функционирование ингалятора согласно изобретению *in vivo*. Измерительная система, изготовленная авторами настоящего изобретения, состоит из расходомера, соединенного с компьютером (PC), способным измерять вдыхаемый добровольцем поток воздуха. Доброволец натренирован опорожнять легкие выдохом перед взятием DPI в рот, и выполнять акт вдыхания, который имеет значительное начальное быстрое возрастание. Фигура 25 показывает динамический акт вдыхания, выполняемый приглашенными добровольцами.

Кривые течения воздуха показывают, что резкое быстрое возрастание при вдыхании добровольцами является довольно крутым, и что пик течения составляет величину между 40 л/мин и 80 л/мин, значениями, способными генерировать перепад давления  $<1 \text{ кПа}$ . Длительность акта вдыхания составляет величину между 1 и 2 секундами.

4. Определение *in vivo* картины ингаляции у добровольцев с использованием ингалятора согласно изобретению, загруженного смесью порошков, и измерение количества эмитированного порошка.

Фигура 26 показывает кривые течения, зарегистрированные с теми же добровольцами, когда ингалятор согласно изобретению загружен порошком. Ясно, что присутствие порошка влияет на форму профилей течения, которые проявляют пиковые значения с малой величиной, между значениями 20 л/мин и 60 л/мин, даже если при большей продолжительности на несколько долей секунды. Некоторые добровольцы боялись попадания порошка в гортань, и тем самым вдыхали с меньшей интенсивностью, но дольше, чем в испытаниях без порошка.

При измерении течения также было измерено количество порошка, вытянутого добровольцем во время вдыхания из устройства. Таблица 11 показывает количество вытянутого порошка, и объемы воздуха, втянутые во время вдыхания каждым добровольцем. Существует взаимосвязь между объемом вдыхаемого воздуха и количеством вытянутого порошка, что также можно видеть в Фигуре 27. Вытянутое количество возрастает, когда увеличивается объем вдыхаемого воздуха, достигая полного извлечения.

Таблица 11

Партия № L3120618	V1	V2/a	V2/b	V2/c	V3	V4	V5
-------------------	----	------	------	------	----	----	----

Объем воздуха при пустом ингаляторе (л)	0,97	0,96	0,95	0,71	0,73	1,52	0,44
Объем воздуха при загруженном ингаляторе (л) (L)	0,68	1,27	1,17	1,02	0,75	1,13	0,68
Эмитированная доза (мг)	18,30	24,50	23,15	21,90	21,40	22,50	17,92
КАШЕЛЬ	нет	да	нет	нет	да	нет	нет

## 5. ВЫВОД

Применение ингалятора согласно изобретению требует, чтобы акт вдыхания был интенсивным в начале, и продолжительным в течение пары секунд.

Что касается конструкции ингалятора согласно изобретению, его сопротивление является очень низким и - при условии, что достигаются величины потока от 70 л/мин до 100 л/мин - возможно извлечение хорошего количества гиалуроната натрия.

Несмотря на то, что порошок NaHA имеет большой объемный диаметр, он имеет низкий аэродинамический диаметр вследствие влияния его частиц.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Смесь в форме сухого порошка для ингаляции, включающая гиалуроновую кислоту или фармацевтически приемлемую или пищевого сорта соль ее, или, альтернативно, состоящая из них.

2. Смесь по п. 1,

причем указанная смесь включает, или, альтернативно, состоит из них, гиалуронат натрия и маннит;

причем указанный гиалуронат натрия имеет среднюю молекулярную массу, составляющую величину от более 500 кДа до 2000 кДа;

причем указанный гиалуронат натрия имеет масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD), составляющий величину в диапазоне от 0,5 мкм до 30 мкм;

причем весовое соотношение [гиалуронат натрия:маннит] составляет величину в диапазоне от 25:75 до 45:55.

3. Смесь по п. 1 или 2,

причем указанная смесь включает, или, альтернативно, состоит из них, гиалуронат натрия и маннит;

причем указанный гиалуронат натрия имеет среднюю молекулярную массу, составляющую величину от более 700 кДа до 1000 кДа;

причем указанный гиалуронат натрия имеет масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD), составляющий величину в диапазоне от 1 мкм до 20 мкм, предпочтительно от 8 мкм до 15 мкм;

причем весовое соотношение [гиалуронат натрия:маннит] составляет величину в диапазоне от 30:70 до 40:60, предпочтительно от 34±1:66±1.

4. Композиция, включающая смесь по любому из п.п. 1-3, и по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую или пищевого сорта добавку и/или наполнитель.

5. Смесь или композиция по любому из предшествующих пунктов, причем указанные смесь или композиция не включают лактоферрин и/или N-ацетилцистеин (NAC), или фармацевтически приемлемую или пищевого сорта соль его, и/или каннабидиол (CBD).

6. Набор для введения сухого порошка ингаляционным путем, причем указанный набор включает:

- по меньшей мере один блистер, включающий указанные смесь или композицию по любому из предшествующих пунктов; и

- ингалятор сухого порошка, включающий по существу трубообразный полый корпус, включающий первую часть (1) для размещения указанного блистера (С), и вторую часть (2), соединенную с указанной первой частью (1), для дозирования указанной смеси или композиции в форме сухого порошка посредством первичного воздушного потока (FP), который выносит порошок из внутреннего участка (5) падения, находящегося у дна указанной первой части (1), вдоль дозирующего канала (3), конец которого надлежащим образом помещен в рот пациента, причем указанный дозирующий канал (3)

секционирован по горизонтали разделительной перегородкой (4) на верхний канал (3a), который распределяет первичный воздушный поток (FP), и нижний канал (3b), который распределяет не содержащий порошок вторичный воздушный поток (FS), причем всасывание воздуха, образующего первичный воздушный поток (FP), достигается посредством по меньшей мере трех воздухоприемников (7), сформированных в первой части (1), которые предпочтительно размещены симметрично относительно продольной центральной плоскости ингалятора, причем всасывание воздуха, образующего вторичный поток (FS), достигается посредством воздухоприемника (8), сформированного на дальнем конце указанного нижнего канала (3b),

причем ингалятор отличается тем, что указанное основание для поддержания указанного блистера (C) включает многочисленные горизонтальные опорные поверхности (9), выступающие в первую часть (1), и ориентированные проточные каналы (11), сформированные в опорном основании, протяженном между указанными по меньшей мере тремя воздухоприемниками (7) и внутренним участком (5) падения порошка (5).

7. Смесь или композиция, или набор по любому из предшествующих пунктов, для применения в качестве лекарственного средства.

8. Смесь или композиция, или набор по любому из предшествующих пунктов, для применения в способе для профилактического и/или радикального лечения заболевания и/или симптома верхних и нижних дыхательных путей; предпочтительно верхних дыхательных путей;

причем указанные верхние дыхательные пути более предпочтительно включают, или, альтернативно, состоят из них, нос, гортань, зев, глотку, трахею, и верхнюю часть бронхов.

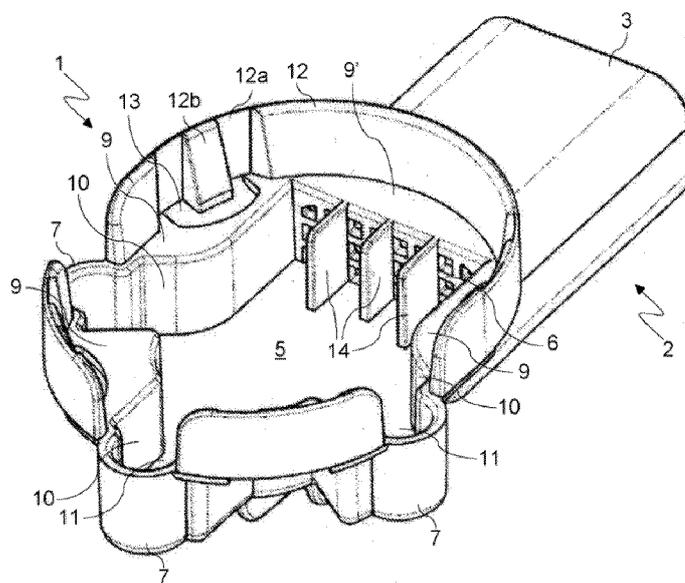
9. Смесь или композиция, или набор для применения по п. 8, причем указанное заболевание или указанный симптом выбраны из группы, включающей, или, альтернативно, состоящий из них: простуду, синусит, ринит, выделение слизи в носу и/или в области горла, гиперсекрецию слизи, и заболевание, симптом и/или расстройство, связанные с указанной гиперсекрецией слизи, трахеитом, фарингитом, ларингитом, острым ларинготрахеобронхитом, эпиглоттитом, бронхоэктазией, респираторными осложнениями, астмой, хронической обструктивной болезнью легких (COPD), бронхитом, бронхиолитом, эмфиземой, муковисцидозом, кашлем, коклюшем, пневмонией, плевритом, или бронхиолитом.

10. Смесь или композиция, или набор для применения по п. 8 или 9, причем, после ингаляции указанной смеси или композиции всасыванием через рот, указанная гиалуроновая кислота или ее соль, предпочтительно гиалуронат натрия, распределяется в дыхательных путях следующим образом, причем процентные доли представляют собой процентные доли по весу относительно 100% веса вдохнутой гиалуроновой кислоты:

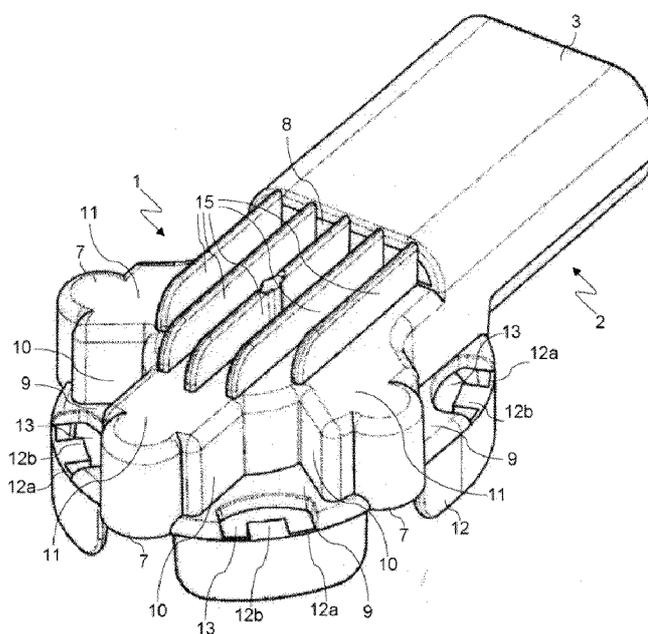
- от 65% до 90%, предпочтительно от 70% до 89%, на уровне гортани-ротоглотки;
- от  $5\% \pm 0,05\%$  до  $35\% \pm 0,05\%$ , предпочтительно от 10% до 30%, на уровне зева, трахеи и верхней части бронхов;

- от 0,05% до 5%, предпочтительно от 1% до 3%, на уровне нижних дыхательных путей, предпочтительно нижней части бронхов, бронхиол, альвеол, и/или в области легких.

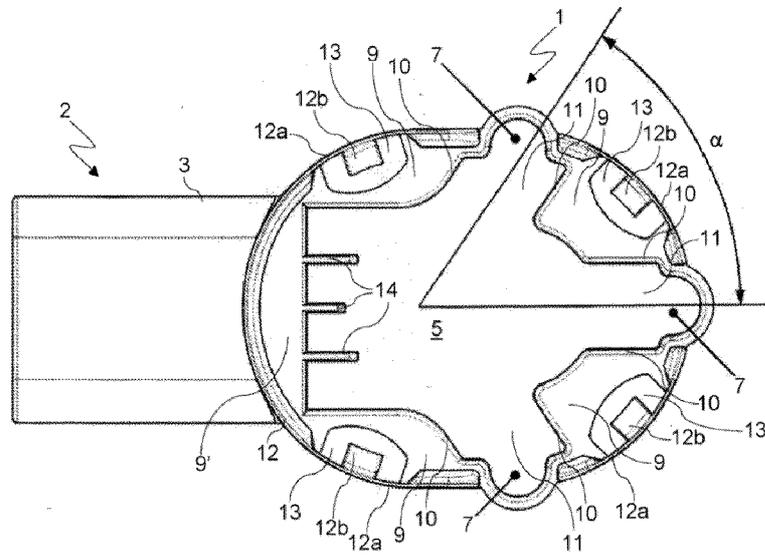
По доверенности



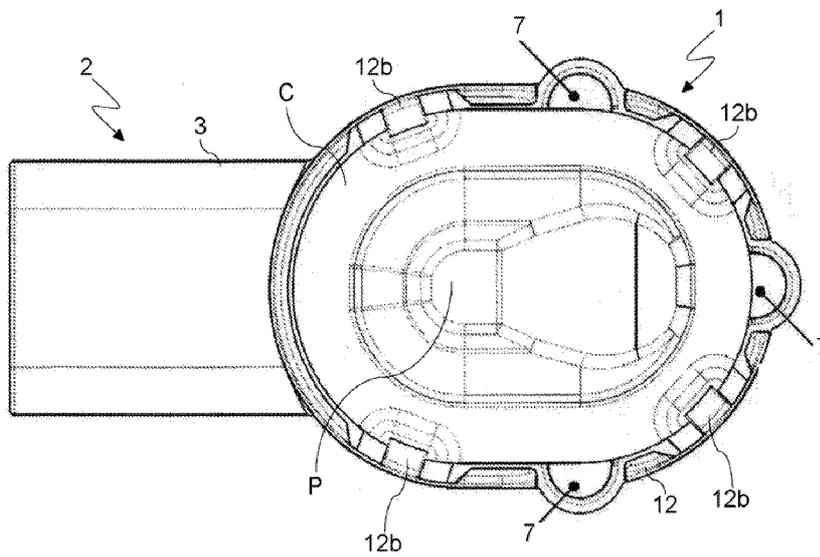
ФИГ. 1



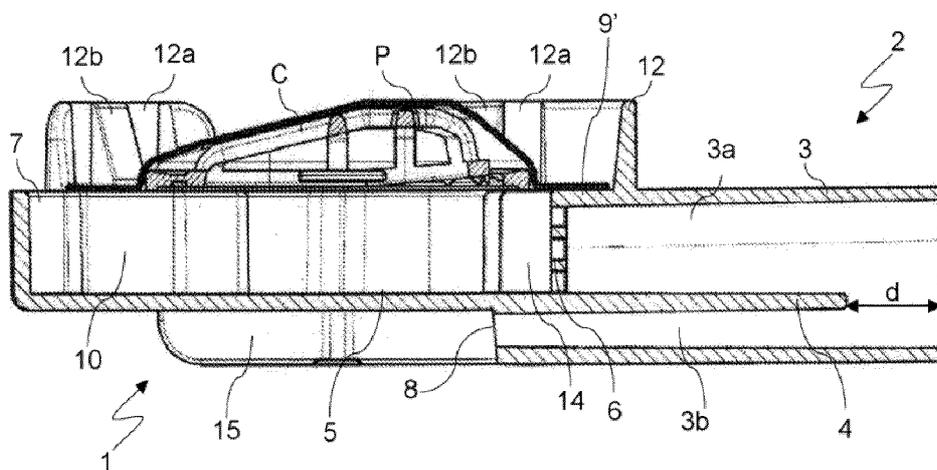
ФИГ. 2



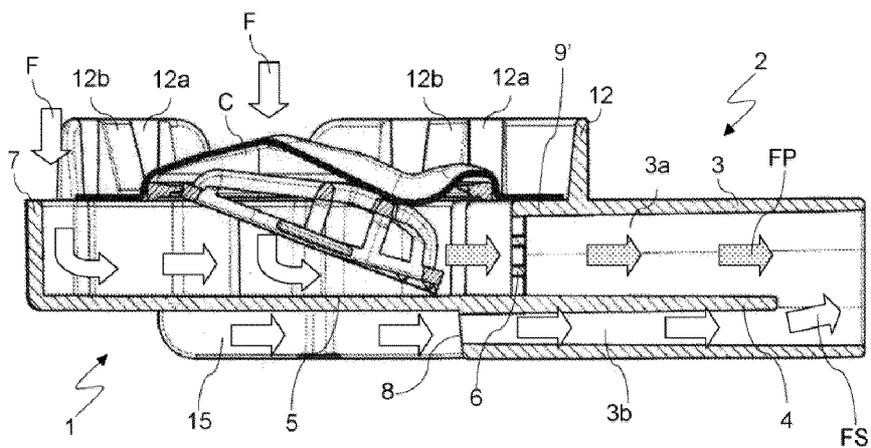
ФИГ. 3



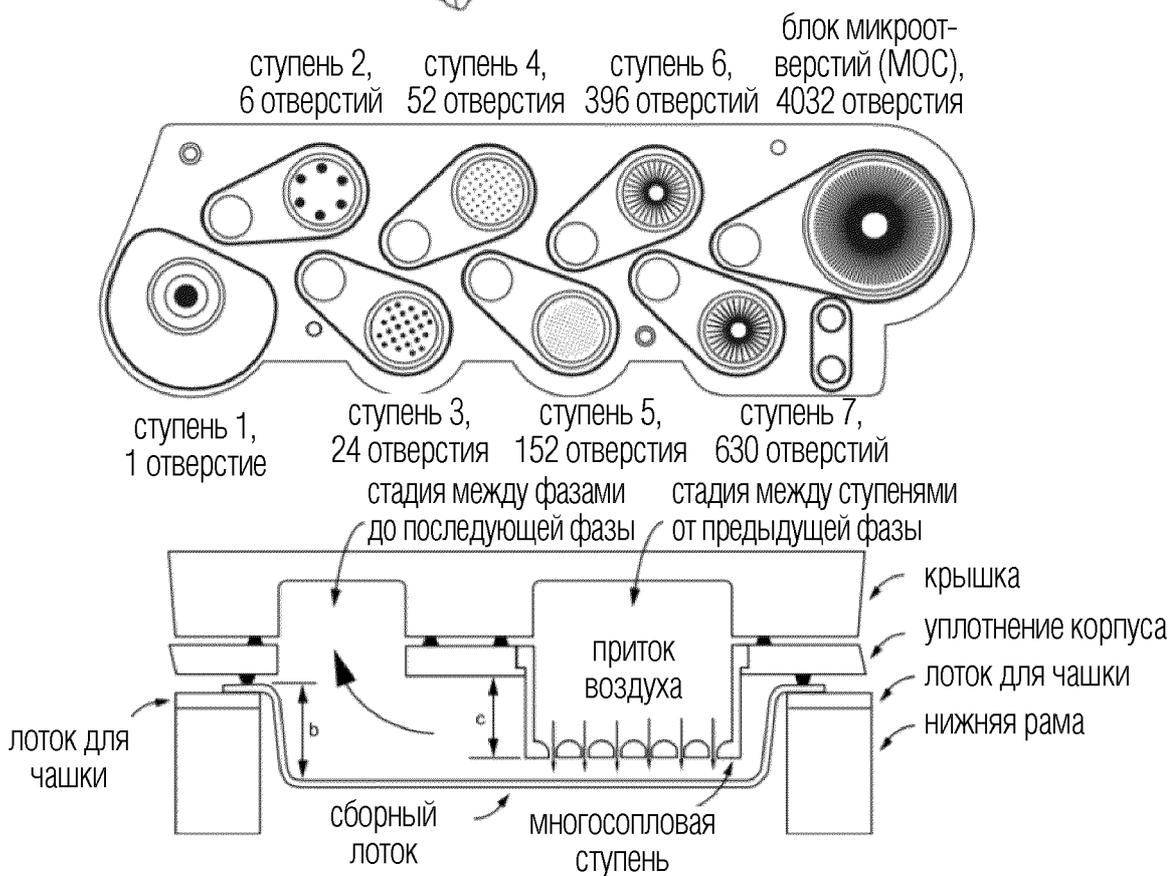
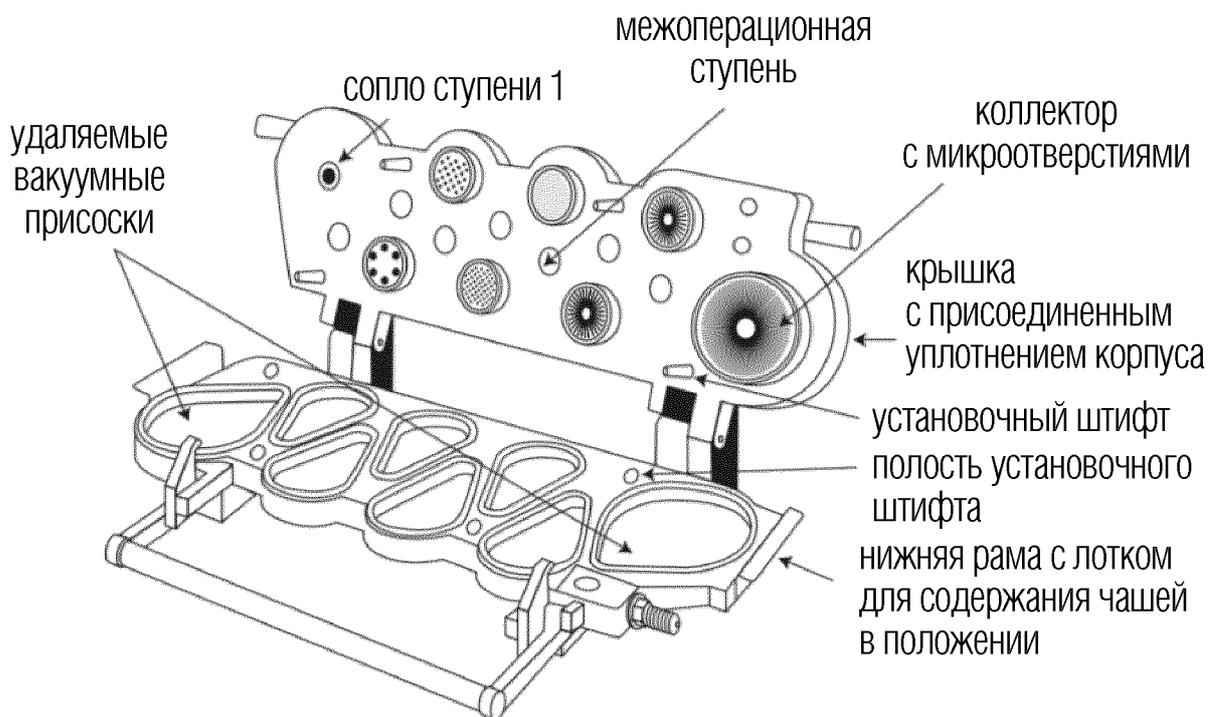
ФИГ. 4



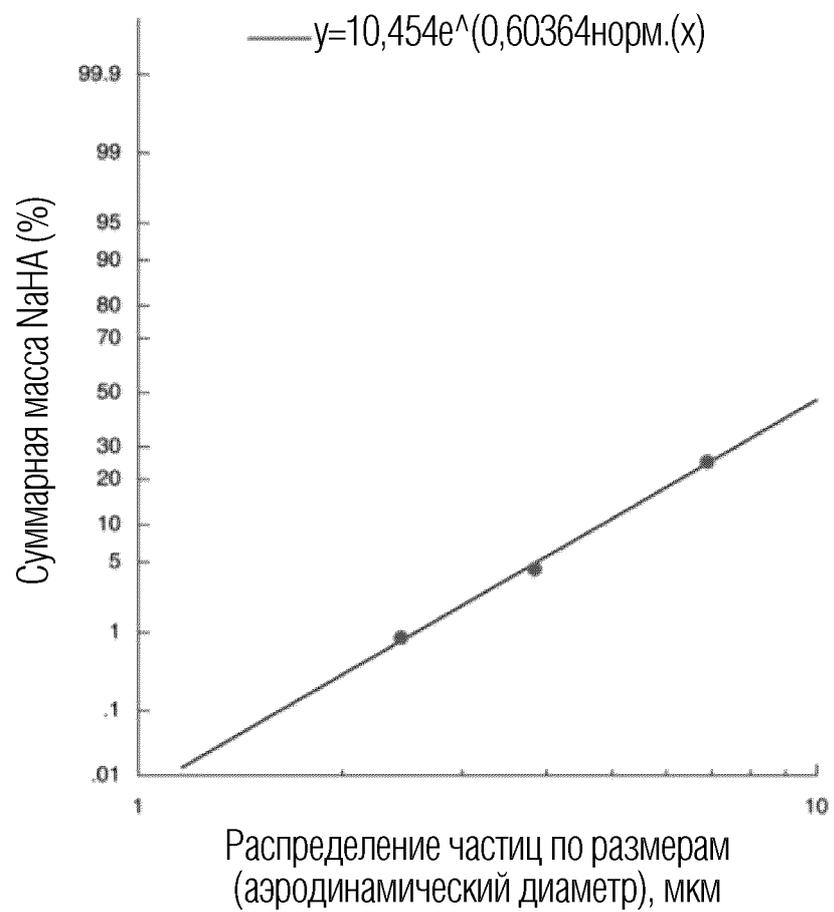
ФИГ. 5



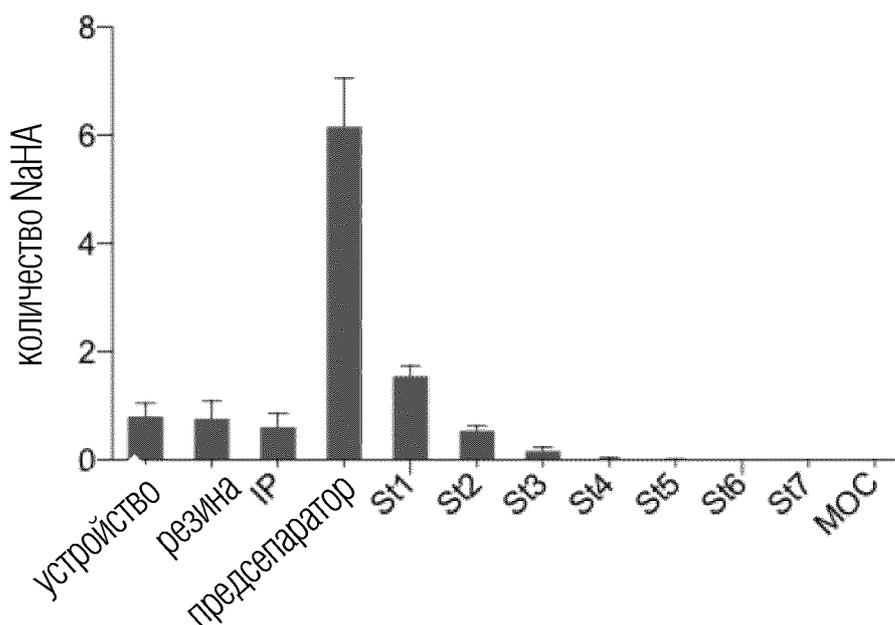
ФИГ. 6



ФИГ. 7



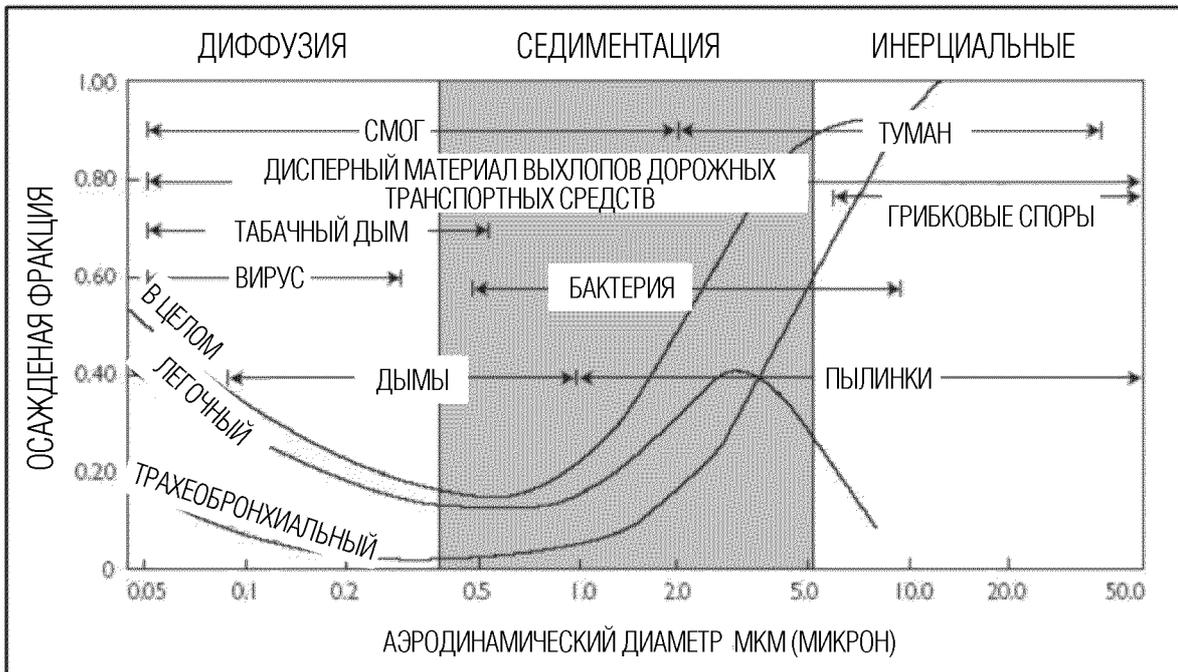
ФИГ. 8



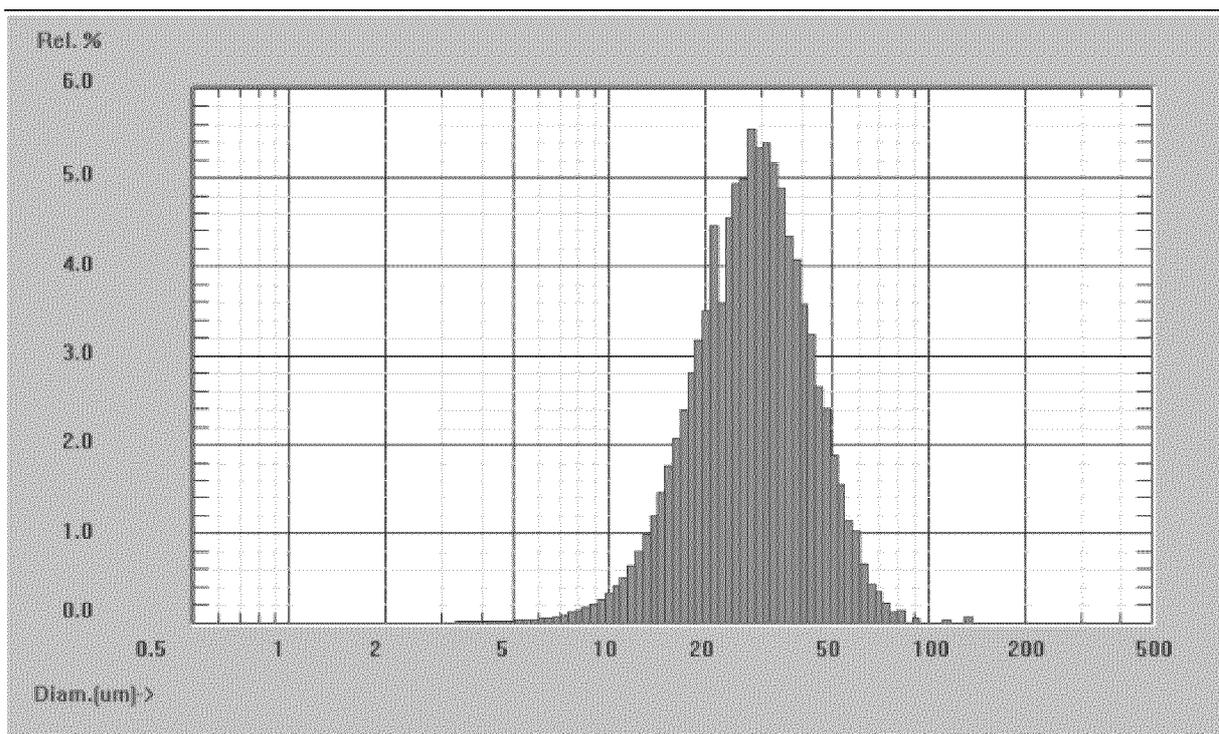
ФИГ. 9

	Развитие		диаметр, см	длина, см	число	площадь общего поперечного сечения, см <sup>2</sup>	
	проводящая зона	Трахея	0	1.80	12.0	1	2.54
Бронхи		1	1.22	4.8	2	2.33	
		2	0.83	1.9	4	2.13	
		3	0.56	0.8	8	2.00	
Бронхиолы		4	0.45	1.3	16	2.48	
		5	0.35	1.07	32	3.11	
зоны переноса и вдыхания	Терминальные бронхиолы	16	0.06	0.17	$6 \times 10^4$	180.0	
	респираторные бронхиолы	17	↓	↓	↓	↓	
		18	↓	↓	↓	↓	
		19	0.05	0.10	$5 \times 10^5$	$10^3$	
	альвеолярные ходы	T <sub>3</sub>	20	↓	↓	↓	↓
		T <sub>2</sub>	21	↓	↓	↓	↓
		T <sub>1</sub>	22	↓	↓	↓	↓
альвеолярные мешочки	T	23	0.04	0.05	$8 \times 10^6$	$10^4$	

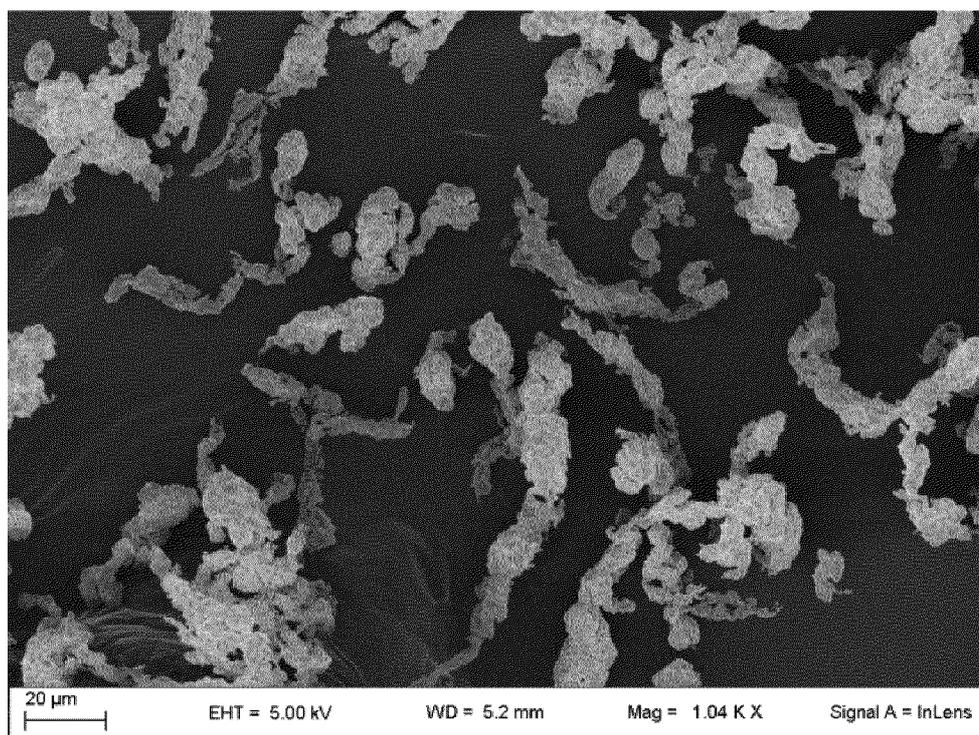
ФИГ. 10



ФИГ. 11

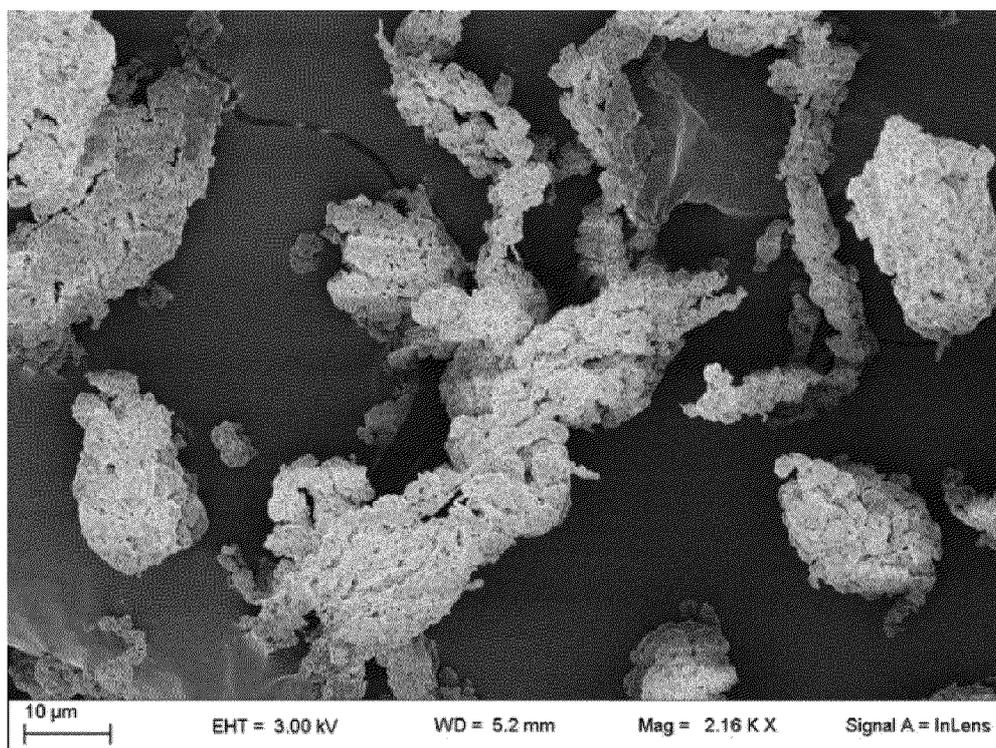


ФИГ. 12

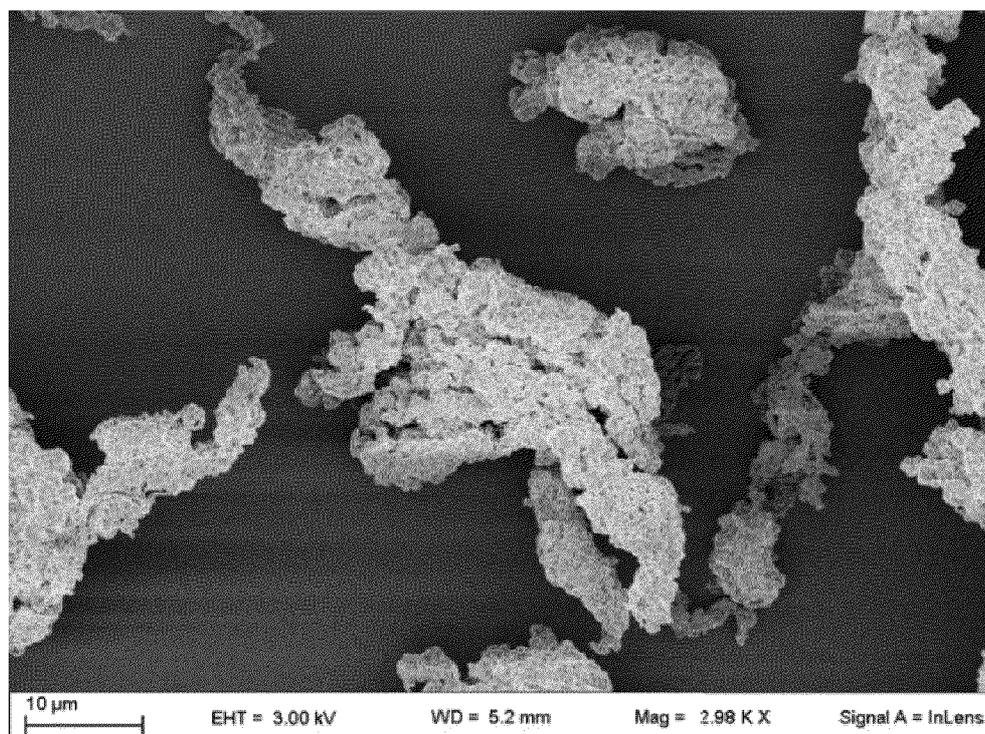


ФИГ. 13А

9/18

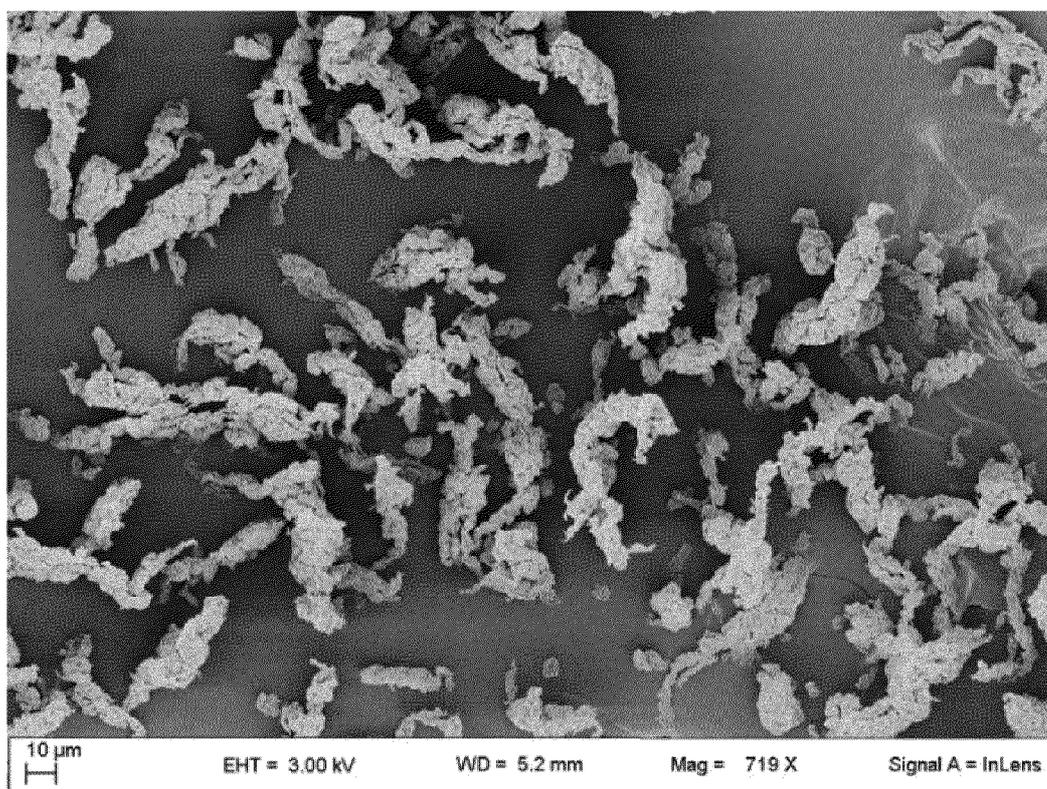


ФИГ. 13В

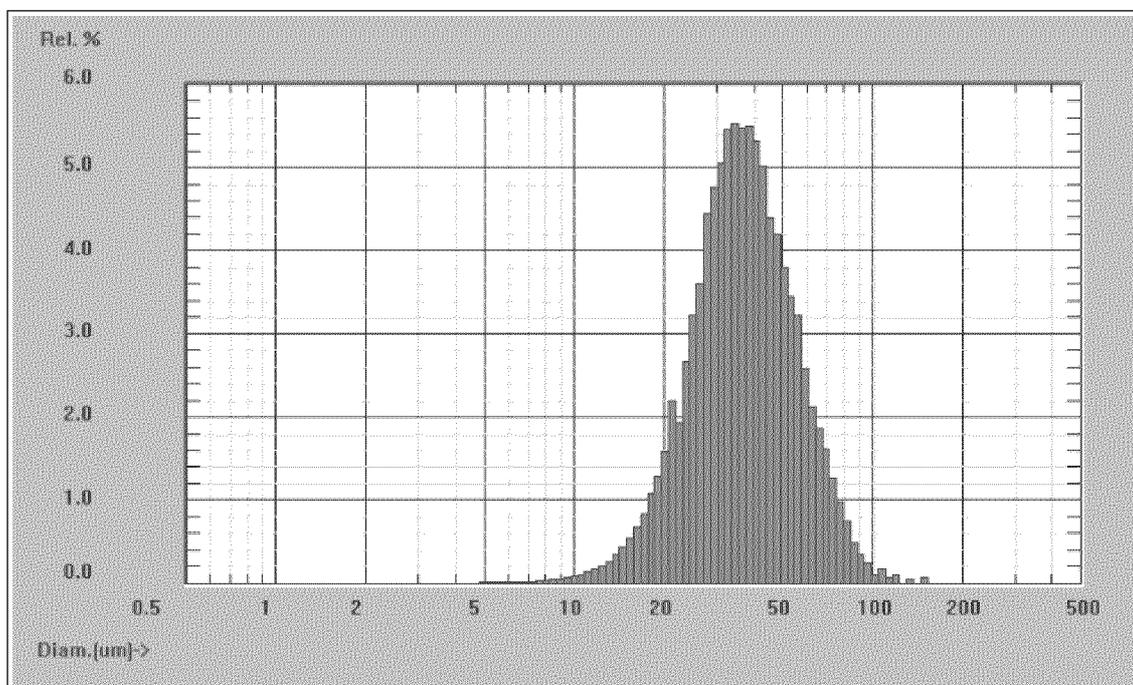


ФИГ. 13С

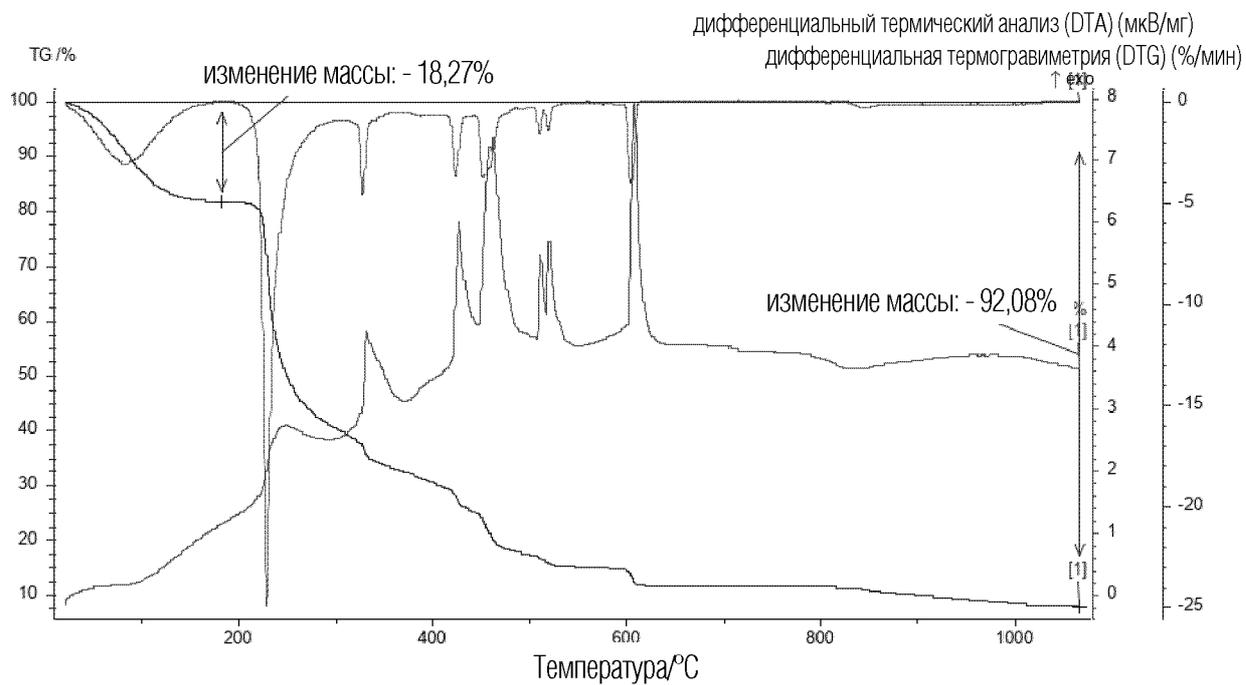
10/18



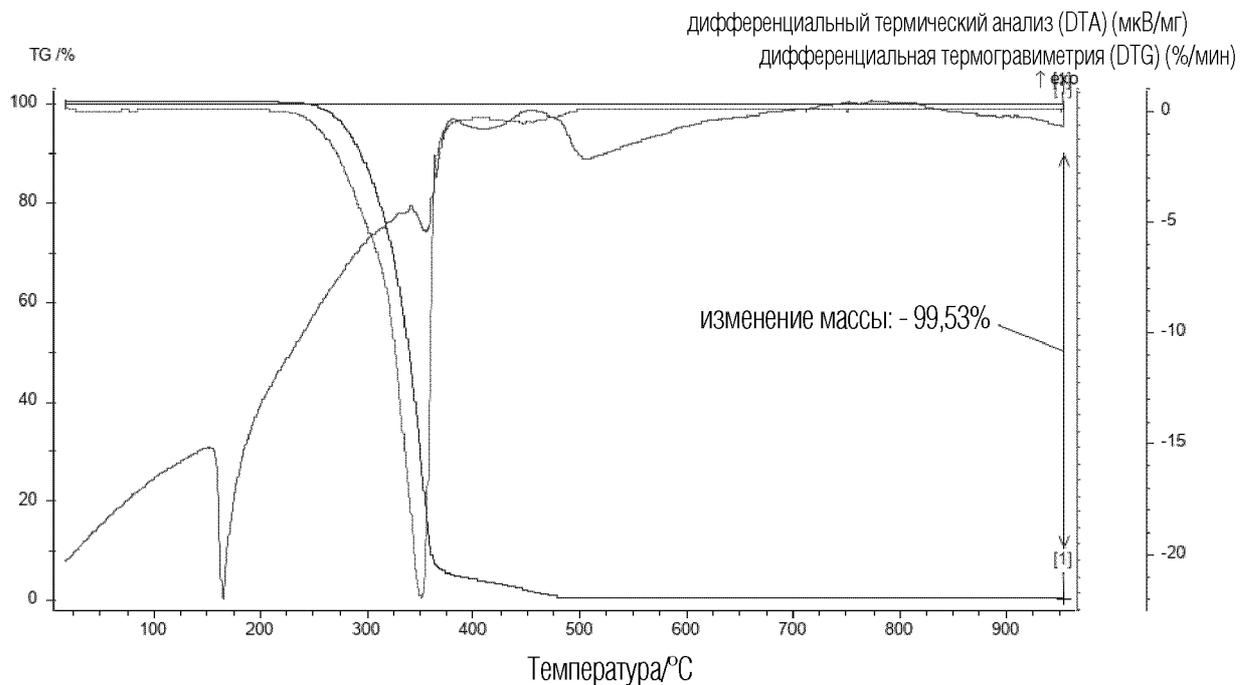
ФИГ. 13D



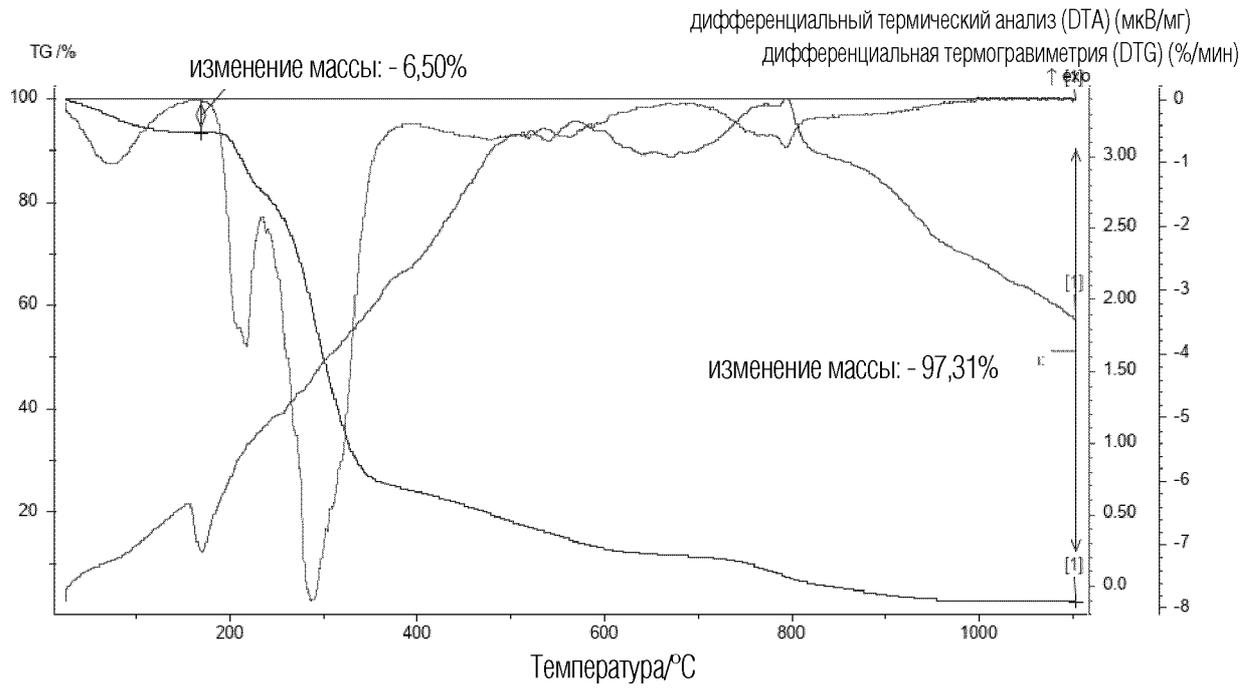
ФИГ. 14



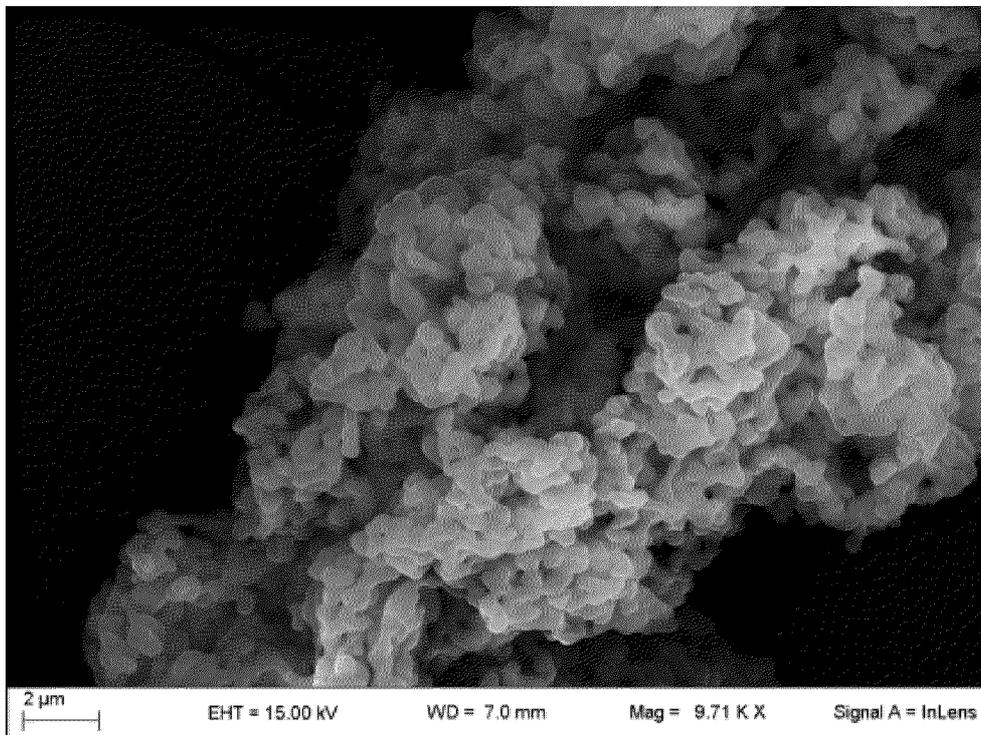
ФИГ. 15А



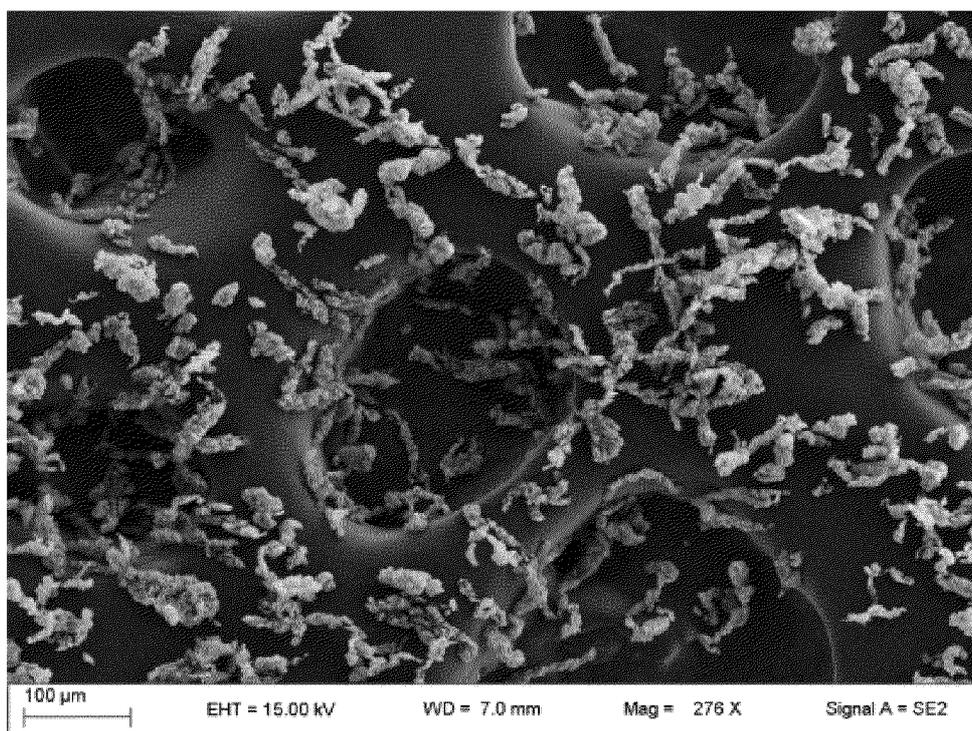
ФИГ. 15В



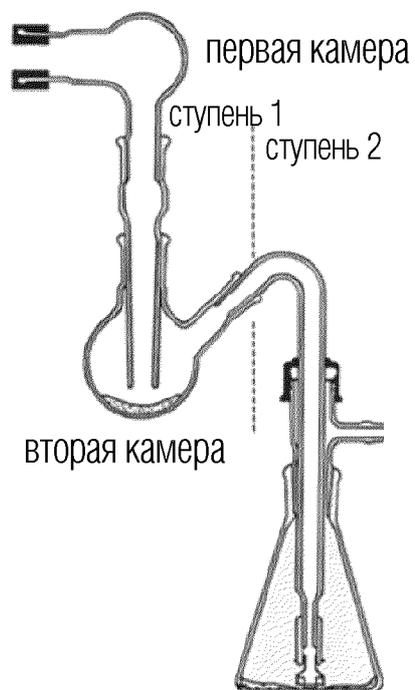
ФИГ. 15С



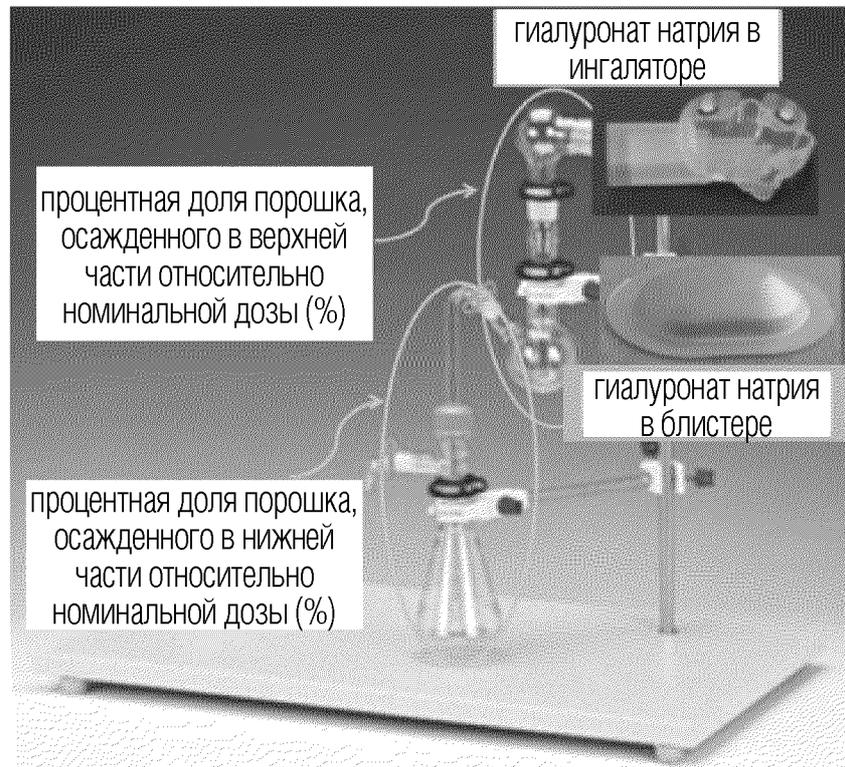
ФИГ. 16



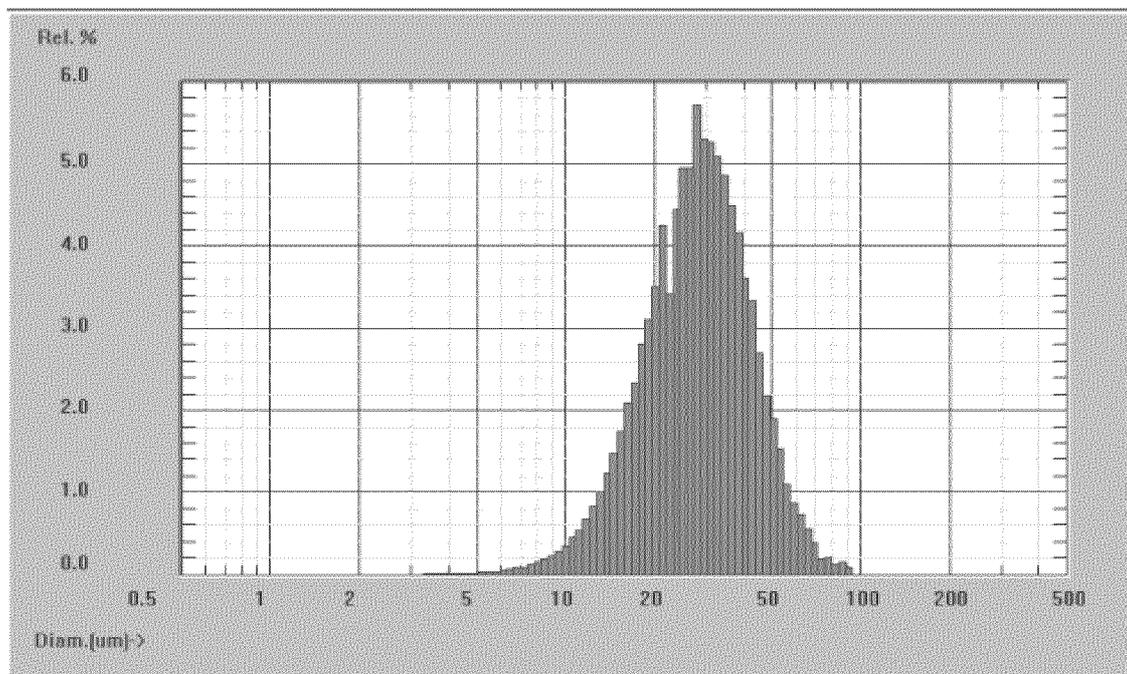
ФИГ. 17



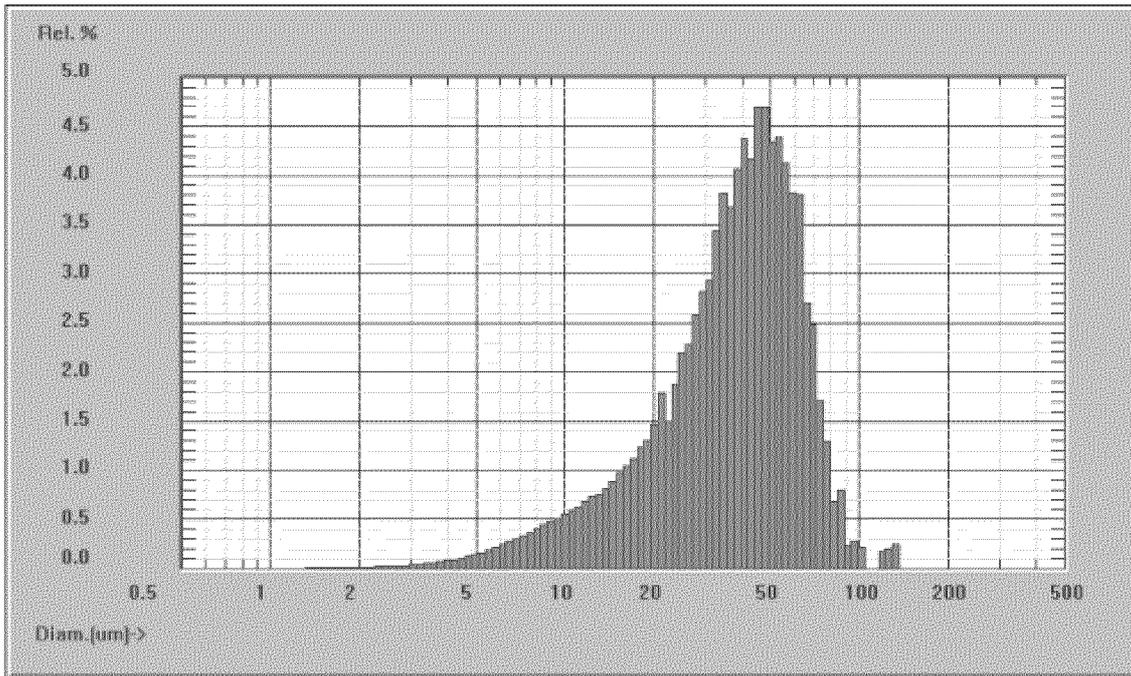
ФИГ. 18



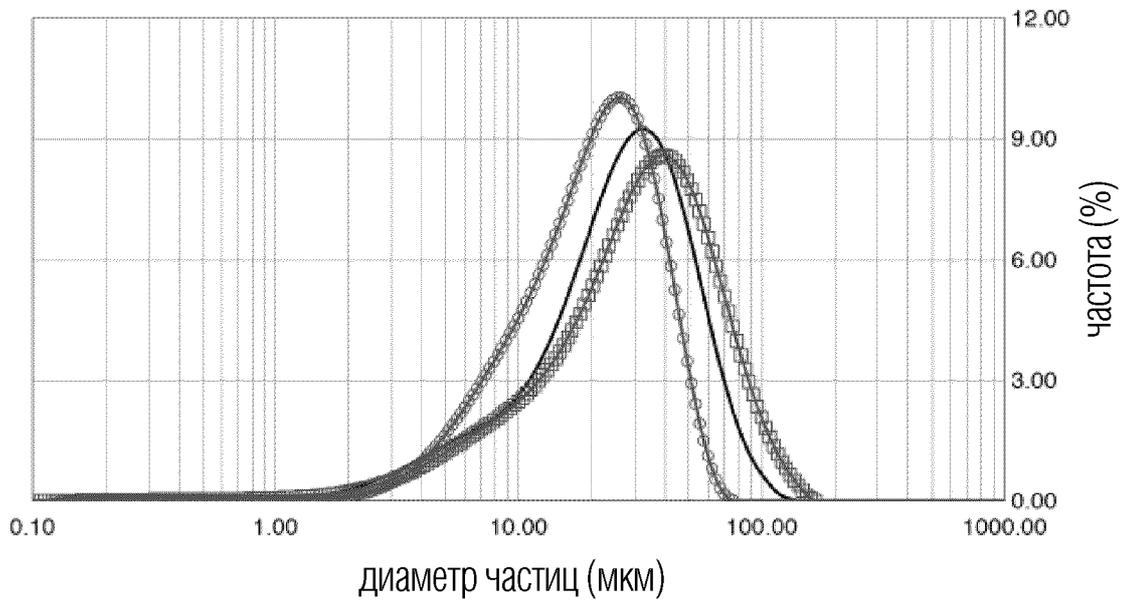
ФИГ. 18А



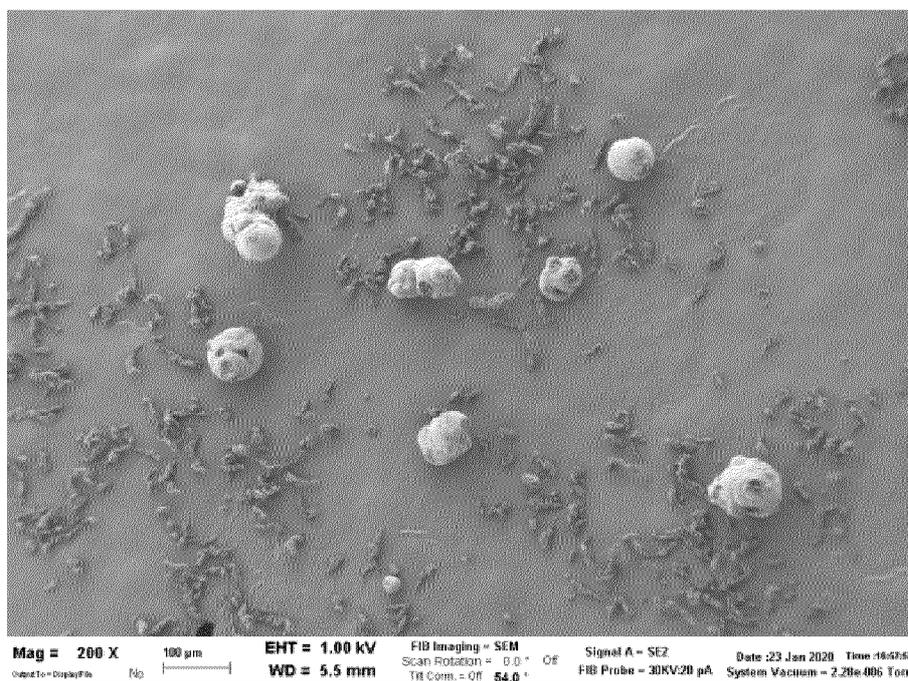
ФИГ. 19



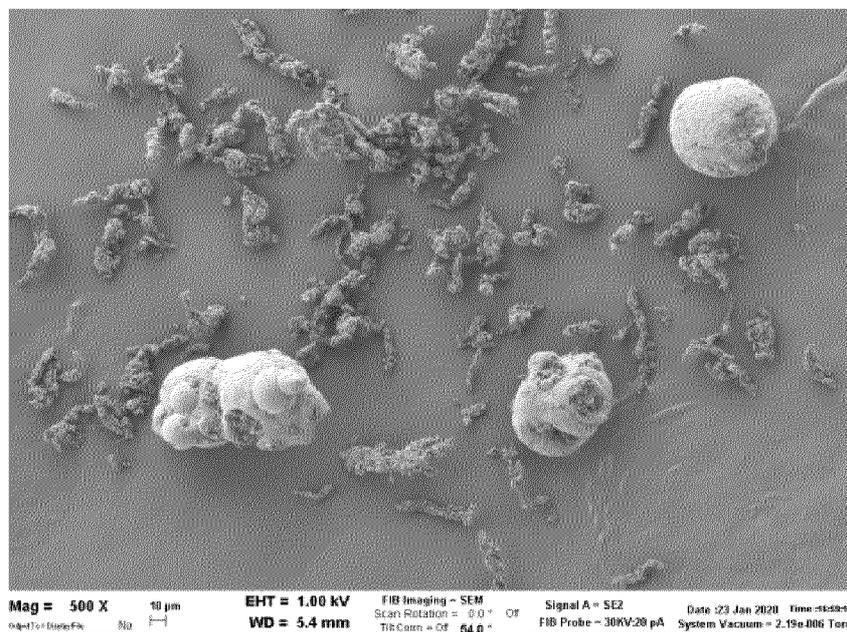
ФИГ. 20



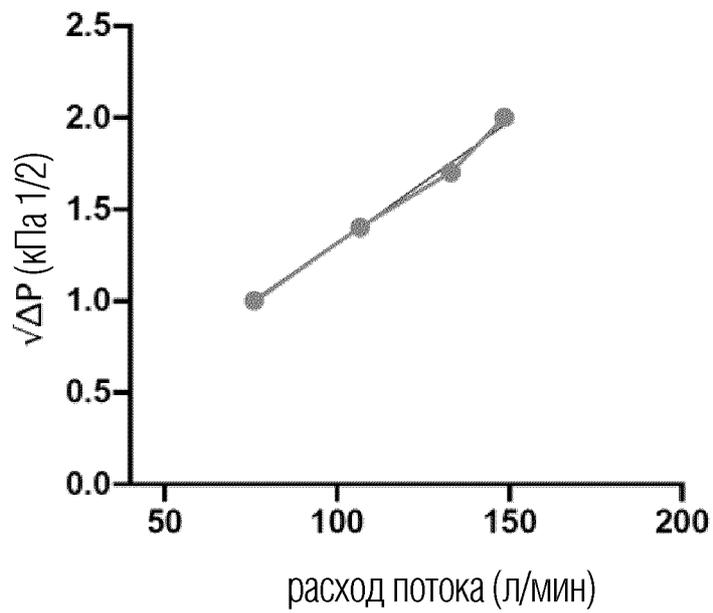
ФИГ. 21



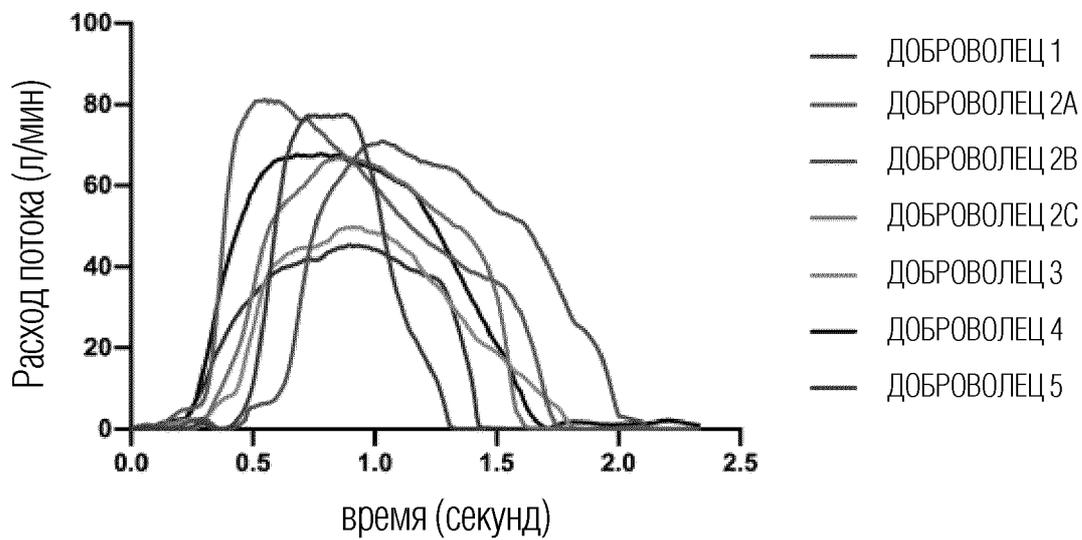
ФИГ. 22



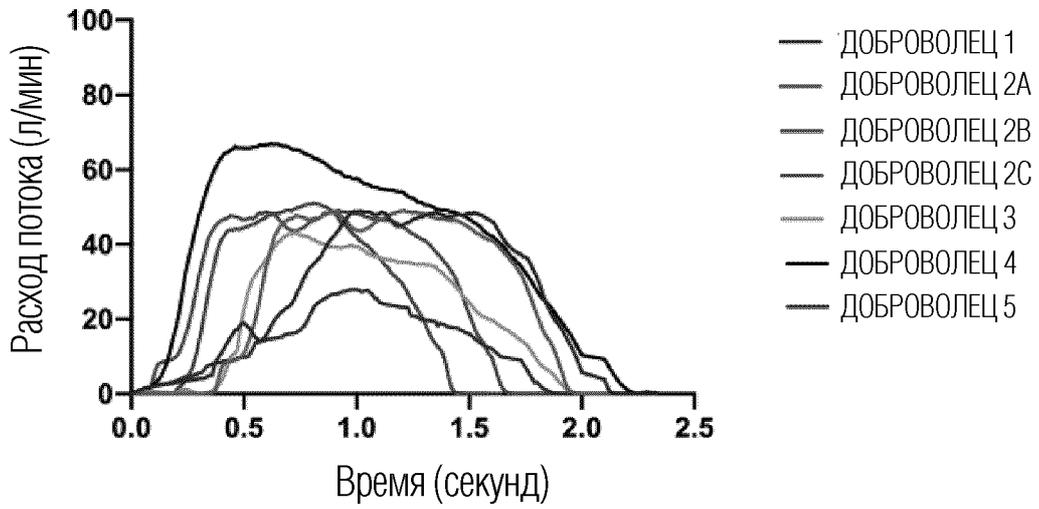
ФИГ. 23



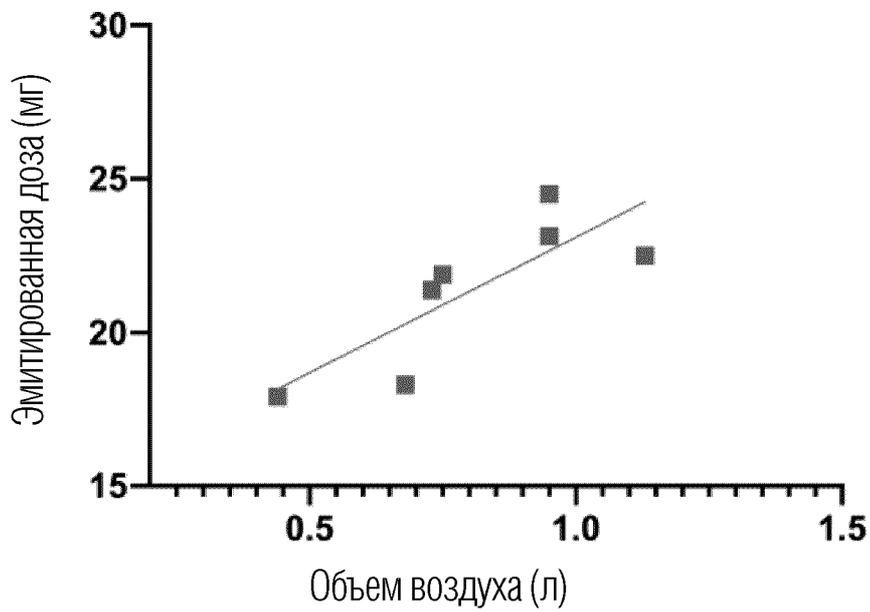
ФИГ. 24



ФИГ. 25



ФИГ. 26



ФИГ. 27