

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391686** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.09.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.10

(54) **СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПОРОШКА, СОДЕРЖАЩЕГО
ВОРИКОНАЗОЛ**

(31) **10202000030437**

(32) **2020.12.10**

(33) **IT**

(86) **PCT/EP2021/085197**

(87) **WO 2022/123009 2022.06.16**

(71) Заявитель:
ЗАМБОН С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

**Цанелотти Лаура, Маджи Лоретта,
Фаелла Джанлуиджи, Маджи Надиа,
Никозиа Валентина, Кастеджини
Франко, Капонетти Джованни (IT)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способу изготовления ингаляционного порошка, содержащего лейцин и вориконазол или его фармацевтически активную соль, по существу в кристаллической форме, в количестве более 50 мас.% по отношению к общей массе порошка. Способ включает первую стадию, состоящую в приготовлении раствора вориконазола или его фармацевтически активной соли и лейцина в подходящем носителе, вторую стадию, состоящую в сушке порошка с использованием метода распылительной сушки при температуре на выходе от 40 до 75°C и при скорости подачи более 10 г/мин и, наконец, сбор полученного порошка.

202391686
A1

202391686

A1

СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПОРОШКА, СОДЕРЖАЩЕГО ВОРИКОНАЗОЛ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к композициям лекарственных средств в
5 форме сухого порошка для ингаляционного введения с использованием
специального ингалятора, которые обладают высокой респираторностью и
стабильностью.

В частности, настоящее изобретение относится к способу изготовления
ингаляционного порошка, подходящего для лечения легочных грибковых инфекций,
10 содержащего лекарственные средства, принадлежащие к классу триазолов, в
частности, вориконазол.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ингаляционная терапия аэрозольными препаратами применяется для
введения активных ингредиентов (действующих веществ) в дыхательные пути, в
15 слизистую оболочку, трахеальный и бронхиальный отделы. Термин «аэрозоль»
описывает препарат, состоящий из мелких частиц или капель, переносимых газом
(обычно воздухом) к месту терапевтического воздействия. Когда местами
терапевтического применения являются альвеолы и бронхиолы, лекарственное
средство должно быть распылено в виде капель или частиц с размерами менее 5,0
20 мкм в аэродинамическом диаметре.

Когда мишенью является область глотки, более подходящими являются
более крупные частицы.

Состояния, подходящие для этих видов лечения, представлены
бронхоспазмом, воспалением, отеком слизистой оболочки, легочными инфекциями
25 и т.п.

В настоящее время введение лекарственных средств глубоко в легкие
осуществляется путем доставки с помощью ингаляционных устройств, таких как:

– небулайзеры, в которых лекарственное средство растворено или
диспергировано в виде суспензии и доставляется в легкие в виде
30 распыленных мелких капель;

- ингаляторы под давлением, через которые лекарственное средство – опять же в форме капель раствора или суспензии – доставляется глубоко в легкие инертным газом, быстро расширяемым в воздухе, с помощью баллончика под давлением;
- 5 – порошковые ингаляторы, способные дозировать лекарственное средство, находящееся в ингаляторе, в виде микронизированных сухих частиц.

Во всех этих случаях при изготовлении эффективных продуктов встречались технологические трудности, которые до сих пор ограничивают введение лекарственных средств ингаляционным путем.

- 10 В случае ингаляционных композиций в форме порошка их в основном получают путем измельчения/микронизации активных ингредиентов в кристаллической форме с получением частиц с диаметром обычно менее 5,0 мкм, более предпочтительно менее 2,0 мкм. В общем, использование вспомогательных веществ (наполнителей) ограничивается решением проблем, связанных с
- 15 текучестью порошков микронизированных активных ингредиентов, которые решаются путем смешивания с лактозой с большим размером частиц, используемой в качестве разбавителя.

- Очевидно, что технология получения композиции, основанная на измельчении/микронизации, имеет ряд ограничений с точки зрения возможности
- 20 обработки активных ингредиентов, даже с очень разными химическими и химико-физическими характеристиками, обеспечивающими аэродинамические свойства конечной композиции, пригодные для ингаляционного введения в глубокие отделы дыхательных путей. В этом смысле эффективный подход к получению ингаляционных порошков с хорошими аэродинамическими свойствами
- 25 представляет собой разработку частиц, которые можно получить с использованием метода распылительной сушки. В соответствии с этим способом активный ингредиент и подходящие вспомогательные вещества могут быть объединены с образованием частиц, аэродинамические свойства которых определяются составом и используемыми условиями процесса.

- 30 Несмотря на возможности, предлагаемые таким получением частиц, этот способ не обходится без трудностей формирования готового продукта, которые необходимо преодолеть. Одной из наиболее важных проблем, возникающих при разработке ингаляционных порошковых продуктов, несомненно является

необходимость обеспечения того, чтобы разрабатываемый продукт имел достаточную химическую и физическую стабильность во времени по отношению к атмосферным агентам. Фактически, эти атмосферные агенты способны вызывать химическое разложение и/или физические изменения в препаратах для ингаляций, что значительно ограничивает их срок хранения.

Стабильность ингаляционного продукта особенно важна в связи с тем, что его необходимо вводить глубоко в легкие с сохранением его физических характеристик для количественного проникновения частиц или капель в самые глубокие его области. К этому следует добавить тот факт, что количество вспомогательных веществ, разрешенных в настоящее время для ингаляционного введения и, следовательно, приемлемых с точки зрения токсичности по отношению к легочной ткани, крайне ограничено.

С клинической точки зрения, что касается основных задач настоящего изобретения, легочные грибковые инфекции представляют собой важную причину заболеваемости и смертности у различных типов пациентов, от пациентов с астмой до онкогематологических пациентов.

Aspergillus – род грибов семейства *Trichosomaceae*, включающий около 200 плесеней. Он представляет собой группу повсеместно распространенных в природе грибов, которые легко растут в различных средах, в которых существуют условия повышенной влажности. В подходящих условиях образуется большое количество спор, которые затем попадают в окружающую среду, где остаются во взвешенном состоянии даже в течение длительного периода времени.

Среди наиболее распространенных видов *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus* ответственны за инфекции, известные как аспергиллез у людей и животных.

Споры аспергилл имеют небольшие размеры (2,5-3,5 мкм в диаметре) и легко попадают в дыхательные пути при вдыхании.

Если споры удаляются немедленно, как это происходит у здоровых людей, никаких патологических явлений не возникает.

Если, напротив, имеет место колонизация, она может иметь большую или короткую продолжительность.

Профиль заболевания определяется характеристиками и состоянием здоровья пораженного индивидуума, вероятно, в сочетании с размером инокулята, вызывающего начальную колонизацию.

5 Инвазивное заболевание обычно возникает у пациентов с ослабленным иммунитетом, при этом основным путем заражения является вдыхание. Аллергический аспергиллез возникает у больных астмой, атопией или кистозным фиброзом (муковисцидозом).

10 Лечение аспергиллеза легких требует применения системных препаратов. Несмотря на это, распределение терапевтических агентов из кровотока в субкомпарменты ткани, такие как легкие, часто характеризуется значительной вариабельностью, а концентрации лекарственного средства в целевом участке часто сильно отличаются от концентраций, измеренных в плазме.

15 Кроме того, некоторые низкие и субоптимальные концентрации в целевом участке могут быть причиной некоторых случаев неэффективности противогрибковых активных ингредиентов.

Триазольные противогрибковые средства имеют характерную структуру, так как содержат три атома азота в основном кольце. Активные ингредиенты, используемые в настоящее время в клинической практике, включают итраконазол, флуконазол, вориконазол и позаконазол.

20 Все эти соединения различаются по химической структуре и молекулярной массе, липофильности и метаболизму; эти различия оказывают важное влияние на их фармакокинетику и фармакодинамику.

25 Фактически указанные химико-физические свойства определяют скорость и степень проникновения и распределения в различных тканях организма, а также относительную биодоступность в тканях, органах и биологических жидкостях.

Флуконазол, который является противогрибковым триазолом, не активен против инвазивного аспергиллеза.

30 Итраконазол одобрен для системного применения для лечения инвазивного аспергиллеза у пациентов, которые не реагируют или не переносят стандартную противогрибковую терапию.

Позаконазол одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для профилактики инвазивного аспергиллеза.

5 Вориконазол одобрен FDA для первичного лечения инвазивного аспергиллеза и в настоящее время считается стандартным для лечения этого заболевания; вориконазол выпускается в таблетках для приема внутрь или в растворе для внутривенного введения в виде комплекса включения сульфобутилового эфира циклодекстрина.

10 Легочные инфекции начинаются в дыхательных путях. По этой причине в случае противогрибковых средств, используемых для профилактики или лечения инфекций дыхательных путей, получение высоких концентраций на уровне бронхоальвеолярной жидкости (жидкости эпителиальной выстилки, англ. сокращение – ELF, от Epithelial Lining Fluid) и альвеолярных макрофагов имеет решающее значение. Посмертные исследования, проведенные на гомогенатах
15 легочной ткани пациентов, получавших вориконазол, показали концентрации вориконазола, сравнимые с таковыми, измеренными в плазме.

У здоровых добровольцев, получавших загрузочные дозы вориконазола внутривенно, а затем перорально по 200 мг два раза в день, соотношение ELF/концентрация в плазме крови было равно 11. (*Felton T., Troke PF., Hope WW. 2014. Tissue penetration of antifungal agents. Clin Microbiol Rev. 27(1): 68-88.*)
20

Биодоступность вориконазола после перорального приема у пациентов, не перенесших трансплантацию, составляет 96%.

Вместо этого, в случае внутривенного введения, полученного с помощью начальной загрузочной дозы с последующим введением 3 доз по 4 мг/кг каждые 12
25 часов, в литературе сообщалось о переменном соотношении ELF/концентрация в плазме в диапазоне от 6 до 9 и переменном соотношении альвеолярные макрофаги/концентрация в плазме в диапазоне от 3,8 до 6,5.

В случае итраконазола воздействие ELF составляло примерно 1/3 от концентрации в плазме у здоровых добровольцев, в то время как концентрация в
30 альвеолярных клетках была более чем в два раза выше по сравнению с концентрацией в плазме.

В остальных случаях концентрации итраконазола в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, и из легочной ткани дыхательных путей были в 10 раз ниже, чем в плазме.

5 В посмертных образцах, полученных от 4 гематологических пациентов, среднее отношение концентрации итраконазола в легочной ткани/плазме составляло от 0,9 до 7.

10 Таким образом, представленные результаты убедительно показывают, что как при пероральном, так и при инъекционном введении можно получить даже относительно высокие концентрации активных триазольных ингредиентов с противогрибковым действием на уровне различных элементов дыхательных путей, включая эпителиальную жидкость, альвеолярные макрофаги и саму ткань. Однако этот положительный эффект высокой концентрации не достигается без вовлечения других важных систем организма.

15 Во-первых, следует должным образом учитывать длительное время пребывания активных ингредиентов с большей липофильностью и риск накопления в различных органах при концентрациях, намного превышающих концентрации в плазме.

20 В случае вориконазола после перорального или внутривенного введения его метаболизм в печени представляет собой элемент беспокойства, так как только 5% препарата выводится в неизменном виде с мочой. Вориконазол имеет нелинейный фармакокинетический профиль, максимальную концентрацию в плазме и площадь под кривой плазмы (AUC, от англ. Area under the Plasma Curve), которая увеличивается непропорционально увеличению вводимой дозы.

25 Вориконазол является метаболическим субстратом и ингибитором цитохромов CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. В случае пациентов, получающих лечение другими препаратами от другого заболевания, существует необходимость провести тщательную оценку потенциальных взаимодействий с этими препаратами.

30 Лечение инвазивного аспергиллеза вориконазолом включает в себя в первые 24 часа начальную загрузочную дозу 6 мг/кг внутривенно каждые 12 часов, а затем дозы 4 мг/кг каждые 12 часов. Эти дозы выше, чем те, которые обычно используются перорально (200 мг каждые 12 часов).

У детей из-за ускоренного метаболизма и быстрого клиренса дозы вориконазола могут быть даже выше.

Профиль возможных побочных эффектов вориконазола включает временные нарушения зрения (фотопсия), гепатотоксичность, которая проявляется
5 повышением билирубина в сыворотке, щелочной фосфатазы и печеночной аминотрансферазы и может влиять на вводимую дозу; кожные высыпания, зрительные галлюцинации и другие побочные эффекты.

По всем вышеперечисленным причинам очевидно, что лечение вориконазолом с использованием ингаляционного пути способно оптимизировать
10 введение в орган-мишень с резким снижением вводимой дозы, поскольку больше нет необходимости распределять активный ингредиент по всему телу.

В частности, химико-физические свойства вориконазола и степень липофильности по сравнению с итраконазолом предполагают, что после введения
15 активного ингредиента непосредственно в легкие он будет способен распределяться в высокой концентрации как в бронхоальвеолярной жидкости, так и на уровне легочной ткани и, возможно, также макрофагов. Следует также считать важным тот факт, что этот активный ингредиент (действующее вещество), в отличие от итраконазола, не склонен накапливаться в различных тканях, подвергаемых лечению.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) не является инвазивным
20 заболеванием, а скорее заболеванием, характеризующимся повышенной чувствительностью к аспергиллам. Терапевтические показания сильно отличаются от таковых при инвазивном аспергиллезе. Цель терапии АБЛА направлена на профилактику и лечение обострений, а также на профилактику терминальной
25 стадии фиброза, которая может развиваться у пациента. Системные кортикостероиды являются препаратами выбора для этой терапии. Первоначально назначаемая доза составляет 0,5 мг/кг/сутки преднизолона (или другого эквивалентного кортикостероида) с постепенным снижением дозы, начиная со времени, когда симптомы начинают улучшаться.

30 Менее тяжелые обострения можно регулировать с помощью кортикостероидов и бронходилататоров посредством ингаляций.

В случае острых обострений рекомендуемый терапевтический цикл состоит из дозы преднизолона от 0,5 до 1,0 мг/кг/сутки в течение от 1 до 2 недель, с

последующей дозой 0,5 мг/кг через день в течение от 6 до 12 недель после клинической ремиссии и дальнейшее снижение дозы до доз, первоначально применявшихся в период до обострения.

5 Обострения астмы в свете этой стратегии лечения требуют постоянной терапии дозами кортикостероидов, обычно превышающими 7,5 мг/кг/сутки.

Необходимо отметить, что АБЛА особенно критичен у пациентов с муковисцидозом, при этом заболевание преобладает у 10% всех пациентов с муковисцидозом.

10 Ввиду того, что тяжелое поражение легких может возникать и у бессимптомных пациентов, важно через регулярные промежутки времени (каждые 1–2 месяца) тщательно контролировать уровень сывороточного IgE.

15 Также рекомендуется периодический контроль функции дыхания и рентген грудной клетки. При обнаружении в легких наличия инфильтратов, мукоидных элементов, фиброза, нарастании бронхоэктаза или физиологического ухудшения рекомендуется адаптация терапии кортикостероидами.

У этих пациентов в сочетании со стероидами было предложено введение итраконазола в дозе 200 мг перорально два раза в день на срок до 6 месяцев, с получением хороших результатов, позволяющих значительно сократить использование пероральных кортикостероидов.

20 Ингаляционное введение противогрибковых препаратов представляет собой очень привлекательный вариант, поскольку при использовании этого пути теоретически возможно достичь очень высоких локальных концентраций препарата при минимальном системном воздействии, что особенно важно, особенно в случае некоторых из этих агентов, для которых системное введение связано со
25 значительными побочными эффектами.

Совместная локализация лекарственного средства и патогенного агента в ткани или органе фактически является идеальным способом сделать терапевтическое лечение эффективным против инфекционного агента.

30 В отличие от перорального и парентерального способов введения лекарственных средств, которые требуют их диффузии для достижения очага инфекции, введение лекарственных средств путем ингаляции доставляет противомикробные агенты непосредственно в дыхательную систему.

Следовательно, введение посредством ингаляции может максимизировать их эффективность и ограничить системную токсичность.

5 В случае ингаляционных противомикробных препаратов, чтобы они были эффективными, введение должно быть оптимизировано для получения терапевтических концентраций в очаге инфекции в самых глубоких отделах дыхательных путей.

Различия в методах введения могут привести к значительным изменениям, даже превышающим 100%, эффективно вводимой дозы.

10 Два ключевых аспекта, связанных с непосредственным введением противомикробных агентов в дыхательные пути, связаны с характеристиками аэрозольных частиц и методами введения аэрозолей. Физические свойства противомикробных составов могут оказывать существенное влияние на введение лекарственного средства, а также оказывать влияние на переносимость пациентом.

15 По этой причине очень мало противомикробных препаратов было разработано специально для ингаляционного введения, и в ряде случаев через небулайзеры в виде аэрозоля вводят инъекционные препараты.

20 Иногда эти композиции не оптимизированы для аэрозольного введения и могут иметь физические свойства (например, распределение частиц по размерам, вязкость, поверхностное натяжение, осмоляльность, тоничность, pH), которые затрудняют их введение и/или вредны, в некоторых случаях вызывая побочные эффекты, такие как кашель и бронхokonстрикция.

Как правило, лекарственное средство в жидкой форме для введения в виде аэрозоля должно иметь осмоляльность от 150 мОсм/кг до 1200 мОсм/кг, содержание натрия в диапазоне от 77 мэкв/л до 154 мэкв/л и pH от 2,6 до 10.

25 Эти характеристики композиции не всегда присутствуют даже у препаратов для внутривенного введения.

30 Кроме того, консерванты, такие как фенолы и сульфиты, содержащиеся в некоторых препаратах для парентерального введения, могут способствовать возникновению кашля и раздражения дыхательных путей, а также бронхokonстрикции.

Основным свойством отложения в дыхательных путях и альвеолах является аэродинамический диаметр частиц (или капель) аэрозоля.

Эталонным параметром, характеризующим аэродинамическое распределение частиц аэрозоля по размерам при вдыхании, является СМАД, то
5 есть средний массовый аэродинамический диаметр.

Ввиду положительных клинических элементов, обнаруженных при применении триазольных противогрибковых активных ингредиентов, вводимых перорально и внутривенно для лечения различных типов аспергиллеза, необходимо рассмотреть потенциальное использование ингаляционного вориконазола при
10 лечении различных форм аспергиллеза, включая инвазивный аспергиллез и АБЛА.

Опубликованы предварительные исследования с многообещающими эффектами внутривенного введения вориконазола путем ингаляции с помощью небулайзера в 3 различных случаях инвазивного аспергиллеза, при которых системная терапия вориконазолом была приостановлена из-за неблагоприятных
15 побочных эффектов, которые стали неприемлемыми (*Hilberg O., Andersen CU., Henning O., Lundby T., Mortensen J., Bendstrup E.; Remarkably efficient inhaled antifungal monotherapy for invasive pulmonary aspergillosis. Eur. Resp. J. 40 (1) 271-273*).

Как уже упоминалось выше, изготовление ингаляционного препарата, полученного путем преобразования продукта, пригодного для внутривенного
20 введения, не является технически приемлемым путем по уже указанным причинам.

В частности, включение вориконазола в циклодекстрин для обеспечения растворимости этого ингредиента в воде не одобрено с точки зрения нормативного регулирования.

По этой причине желаемая композиция для ингаляций, содержащая триазольный противогрибковый агент, способная эффективно и безопасно лечить формы инфекции легких, вызванные *Aspergillus fumigatus* и грибами того же рода, может быть получена путем изготовления ингаляционного порошка, содержащего вориконазол и имеющего подходящие аэродинамические характеристики и
30 достаточную физическую и химическую стабильность.

В качестве подтверждения технических трудностей для композиции, с которыми приходится сталкиваться специалисту в данной области техники, следует

упомянуть, что триазольные противогрибковые препараты и, в частности, вориконазол, являются активными ингредиентами, известными с прошлого века, для которых применение посредством ингаляции было предложено, начиная с 1990-х годов.

5 Однако на сегодняшний день на рынке все еще нет лекарственного средства, подходящего для введения в легкие, содержащего указанные активные ингредиенты, которое было бы одобрено компетентными регулирующими органами.

10 В научной и патентной литературе описываются ингаляционные порошки, содержащие противогрибковые препараты, потенциально полезные для лечения легочных грибковых инфекций.

15 В US 2019/0167579 описан сухой порошок, содержащий итраконазол в аморфной форме в количестве от 45% до 75%, который можно использовать для лечения аспергиллеза легких. Однако описанный порошок может иметь проблемы с физической и химической стабильностью, в частности, в условиях высоких температур и влажности, из-за преимущественно аморфного твердого состояния порошка, что может повлиять на характеристики и стабильность этого порошка с течением времени.

20 WO 2018/071757 описывает сухую фармацевтическую композицию для ингаляций, содержащую кристаллическое противогрибковое лекарственное средство в форме субчастиц. Частицы окончательной порошковой композиции получают посредством первоначального приготовления стабилизированной суспензии наночастиц противогрибкового активного ингредиента с последующим процессом распылительной сушки. Способ изготовления этой композиции трудно перевести из экспериментального масштаба в промышленный масштаб. Следует
25 отметить, что экспериментальная часть этой международной заявки на патент направлена на разработку сухих порошков, содержащих активный ингредиент итраконазол.

30 EP2788029B1 описывает фармацевтические композиции для ингаляции, содержащие триазолы в аморфной форме. Эти композиции имеют низкую загрузку активного ингредиента, что вместе с описанной физической формой создает проблемы стабильности состава и в то же время ограничивает его применение при некоторых легочных заболеваниях. Кроме того, в составе композиции могут присутствовать некоторые специфические вспомогательные вещества, такие как

полиолы и сахара, которые могут изменить стабильность активного ингредиента. Следует отметить, что экспериментальная часть этого патента непосредственно касается исключительно разработки сухих порошков, содержащих активный ингредиент итраконазол.

- 5 В свете изложенных выше соображений было бы целесообразно изготовить фармацевтическую композицию для ингаляции в форме сухого порошка, содержащую триазолы и, в частности, вориконазол, которая является стабильной и может легко вводиться с помощью обычных ингаляторов для сухих порошков, и в то же время остается простой в изготовлении.
- 10 Также было бы желательно разработать способ изготовления фармацевтических композиций для ингаляции, содержащих вориконазол, применимый в промышленном масштабе, обеспечивающий стабильный и пригодный для доставки продукт, который минимизирует производственные затраты.
- 15 На современном уровне техники проблема создания лекарственной формы для ингаляций, содержащей вориконазол, которая является стабильной и которую можно вводить с помощью обычных ингаляторов для сухих порошков, сохраняя характеристики высокой доставляемости и респирабельности, и которую можно производить в промышленных масштабах с помощью способа, который выгоден с
- 20 экономической точки зрения, до сих пор не решена или решена неудовлетворительно.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Таким образом, первым аспектом настоящего изобретения является способ изготовления ингаляционного порошка (порошка для ингаляций), содержащего
- 25 вориконазол или его фармацевтически активную соль, по существу в кристаллической форме и в количестве более 50 масс.% по отношению к общему количеству порошка.

- В частности, настоящее изобретение относится к способу изготовления ингаляционного порошка, содержащего лейцин и вориконазол или его
- 30 фармацевтически активную соль, по существу в кристаллической форме и в количестве более 50 масс.% по отношению к общему количеству порошка, где указанный способ включает следующие стадии:

- a) получение гомогенного раствора вориконазола или его фармацевтически активной соли и лейцина в подходящем носителе;
 - b) распылительную сушку порошка при температуре на выходе от 40°C до 75°C и скорости подачи более 10 г/мин;
- 5 c) сбор порошка.

Еще один аспект изобретения представлен ингаляционным порошком, полученным описанным выше способом изготовления.

10 Согласно настоящему изобретению термин «ингаляционный» означает, что порошок подходит для легочного введения. Ингаляционный порошок можно распылять и вдыхать с помощью подходящего ингалятора, так что частицы, из которых он состоит, могут проникать в легкие и достигать альвеол для реализации фармакологических характеристик активного ингредиента, из которого он состоит. Частицы с аэродинамическим диаметром менее 5,0 мкм обычно считаются ингаляционными.

15 В аспекте изобретения активный ингредиент присутствует в кристаллической форме; то есть вориконазол имеет специфическое твердое состояние и упорядоченную перестройку структурных единиц, которые располагаются в фиксированных геометрических моделях.

20 Термин «по существу кристаллический» в соответствии с настоящим изобретением означает, что процентное содержание активного ингредиента, вориконазола, в кристаллическом твердом состоянии составляет от 51% до 100%, предпочтительно от 70% до 100% и еще более предпочтительно от 90% до 100% по отношению к его общему количеству в порошке.

25 Предпочтительно порошок, полученный способом согласно настоящему изобретению, имеет фракцию мелких частиц (ФМЧ) более 40%, предпочтительно более 50%.

Термин «фракция мелких частиц (ФМЧ)» относится к количеству порошка по отношению к общему количеству порошка, доставляемого ингалятором, которая имеет аэродинамический диаметр (d_{a9}) менее 5,0 мкм.

30 Термин «доставляемая доза (ДД)» означает доставляемую часть активного ингредиента по отношению к общей загрузке.

Характеристическим тестом, который проводят для оценки свойств порошка, является тест ударного воздействия следующего поколения (NGI), описанное в действующем в настоящее время издании Европейской Фармакопеи. В соответствии с настоящим изобретением условия проведения этого теста
5 заключаются в том, что порошок подвергают аспирации через ингалятор таким образом, чтобы создать поток 60 ± 2 л/мин. Этот поток в случае модели ингалятора RS01 (Plastipare, Osnago IT) достигается за счет создания в системе перепада давления 2 кПа.

Согласно настоящему изобретению фармацевтически активными солями
10 вориконазола являются, например, ацетат, сульфат, цитрат, формиат, мезилат, нитрат, сульфат, гидрохлорид, лактат, валинат и т.п.

Для получения стабильного и фармацевтически активного ингаляционного порошка вориконазол или его фармацевтически активная соль предпочтительно присутствуют в количестве от 50 масс.% до 85 масс.% по отношению к общему
15 количеству порошка.

Еще более предпочтительно вориконазол или его фармацевтически активная соль присутствует в количестве, равном 70 масс.% по отношению к общему количеству порошка.

Для того, чтобы увеличить площадь поверхности, оптимизирующую
20 осаждение в легких, предпочтительно, чтобы размер частиц этого порошка, соответствующий объемной доле по меньшей мере 90% частиц в распределении частиц по размерам (X_{90}), составлял менее 10 мкм, предпочтительно менее 7 мкм.

В еще более предпочтительном варианте по меньшей мере 90% частиц в распределении частиц по размерам (X_{90}) составляет от 4,5 мкм до 7 мкм.

Согласно настоящему изобретению порошок, полученный описанным
25 способом, имеет средний массовый аэродинамический диаметр (СМАД) доставляемых частиц, равный или меньше 5 мкм, предпочтительно от 3 до 4,5 мкм.

В еще более предпочтительном варианте осуществления порошок по
30 настоящему изобретению имеет средний массовый аэродинамический диаметр (СМАД) доставляемых частиц от 3,5 до 4,5 мкм.

Предпочтительно лейцин присутствует в количестве более 10 масс.% по отношению к общему количеству порошка, более предпочтительно в количестве от

14 масс.% до 49 масс.% по отношению к общему количеству порошка; и еще более предпочтительно в количестве от 25 масс.% до 35 масс.% по отношению к общему количеству порошка.

5 Лейцин предпочтительно находится в неаморфной форме, более предпочтительно в кристаллической форме.

10 Порошок, полученный описанным здесь способом, представляет собой по существу сухой порошок, то есть порошок с содержанием влаги менее 10%, предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 3%. Этот сухой порошок предпочтительно не содержит воды в количествах, достаточных для гидролиза активного ингредиента, который делает его неактивным. Количество влаги, присутствующей в композиции, контролируется наличием лейцина, который благодаря своим гидрофобным характеристикам ограничивает её содержание как на этапе изготовления порошка, так и на последующих этапах обработки.

15 Предпочтительно на стадии а) способа по настоящему изобретению присутствует поверхностно-активное вещество, предпочтительно в растворе.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,2 масс.% до 2,0 масс.% в расчете на количество каждого порошка, предпочтительно в количестве от 0,4 масс.% до 1,2 масс.% в расчете на количество каждого порошка, еще более предпочтительно 1%.

20 Поверхностно-активное вещество фармацевтической композиции по изобретению может быть выбрано из различных классов поверхностно-активных веществ для фармацевтического применения.

25 Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, представляют собой все те вещества, характеризующиеся средней или низкой молекулярной массой, которые содержат гидрофобную часть, обычно легко растворимую в органическом растворителе, но плохо растворимую или нерастворимую в воде, и гидрофильную (или полярную) часть, плохо растворимую или нерастворимую в органическом растворителе, но хорошо растворимую в воде. Поверхностно-активные вещества классифицируются в соответствии с их полярной частью; поэтому поверхностно-активные вещества с отрицательно заряженной полярной частью определяются как анионные поверхностно-активные вещества, в то время как катионные поверхностно-активные вещества содержат положительно заряженную полярную часть. Поверхностно-

30

активные вещества без заряда обычно определяются как неионогенные, в то время как поверхностно-активные вещества, содержащие как положительно заряженную группу, так и отрицательно заряженную группу, называются цвиттер-ионными.

Соли жирных кислот (более известные как мыла), сульфаты, сульфатные простые эфиры и сульфатные сложные эфиры представляют собой примеры анионных поверхностно-активных веществ. Катионные поверхностно-активные вещества часто основаны на полярных группах, содержащих аминогруппы. Наиболее распространенные неионогенные поверхностно-активные вещества основаны на полярных группах, содержащих олиго-(этиленоксидные) группы. Цвиттерионные поверхностно-активные вещества обычно характеризуются полярной группой, состоящей из четвертичного амина и серной или карбоксильной группы.

Конкретные примеры этого применения представлены следующими поверхностно-активными веществами: бензалкония хлорид, цетримид, докузат натрия, глицерилмоноолеат, сложные эфиры сорбитана, лаурилсульфат натрия, полисорбаты, фосфолипиды, соли желчных кислот.

Предпочтительны неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты и блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, известные как «полосамеры». Полисорбаты описаны в Международном Словаре Косметических Ингредиентов Ассоциации производителей косметических, парфюмерных и туалетных изделий (CTFA, от англ. Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) как смеси эфиров сорбита и ангидрида сорбита и жирных кислот, конденсированных с этиленоксидом. Особенно предпочтительными являются неионогенные поверхностно-активные вещества серии, известной как "Tween", в частности поверхностно-активное вещество, известное как "Tween 80", доступный на рынке моноолеат полиоксиэтиленсорбитана.

Присутствие поверхностно-активного вещества полезно для обеспечения снижения электростатических зарядов, присутствующих в композициях без него, текучести порошка и поддержания однородного твердого состояния без начальной кристаллизации.

В соответствии с настоящим изобретением в растворе в соответствии со стадией а) способа изготовления в носителе, используемом в этом растворе, предпочтительно могут также присутствовать одно или более вспомогательных

веществ, в частности, вспомогательных веществ, пригодных для ингаляционного введения.

Эти вспомогательные вещества предпочтительно представляют собой сахара, такие как лактоза, маннит, сахароза, трегалоза, мальтодекстрин и циклодекстрин; жирные кислоты; сложные эфиры жирных кислот; липиды, предпочтительно фосфолипиды, такие как природные и синтетические сфингофосфолипиды и природные и синтетические глицерофосфолипиды, включая диацилфосфолипиды, алкилацилфосфолипиды и алкенилацилфосфолипиды; аминокислоты; и пептиды, такие как дилейцин и трилейцин, или гидрофобные белки.

В соответствии с настоящим изобретением носитель, в котором растворяют вориконазол или его фармацевтически активную соль и лейцин на первой стадии а), представляет собой любой растворитель, в котором растворимы активный ингредиент и вспомогательное вещество, такое как органические растворители, водные растворители и/или их смеси.

Предпочтительно носитель согласно изобретению состоит из водно-спиртовой смеси.

Еще более предпочтительно, носитель представляет собой смесь воды и спиртов, причем спирты предпочтительно выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, 2-метил-1-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, 3-метил-1-бутанола, 1-пентанола и подобных, по отдельности или в смеси.

Предпочтительно спирты находятся в соотношении с водой от 70/30 до 30/70 по объему и еще более предпочтительно в соотношении 60/40 по объему.

Предпочтительно спирт представляет собой этиловый спирт, и поэтому предпочтительным носителем является водно-спиртовая смесь воды и этилового спирта.

Как известно, распылительная сушка представляет собой метод, позволяющий получать порошки с однородными и по существу аморфными частицами из растворов активных ингредиентов и вспомогательных веществ в соответствующем растворителе или в смеси растворителей.

Этот метод состоит из ряда операций, показанных ниже:

- приготовление первой фазы, в которой активный ингредиент и любые вспомогательные вещества растворяют или диспергируют в подходящей жидкой среде;
- 5 – сушку указанной фазы в контролируемых условиях с получением сухого порошка с частицами с распределением по размерам, имеющим средний диаметр менее 10,0 мкм;
- сбор сухого порошка.

10 Первая фаза может быть либо суспензией активного ингредиента в жидкой среде, водной или неводной, либо раствором активного ингредиента в подходящем растворителе.

Приготовление раствора является предпочтительным, а органический растворитель выбирают из тех, которые смешиваются с водой.

15 Операция сушки заключается в удалении жидкой среды, растворителя или диспергирующего вещества с получением сухого порошка, имеющего желаемые характеристики размера. Характеристики сопла и параметры процесса выбирают таким образом, чтобы жидкая среда испарялась из раствора или суспензии и образовывался порошок с заданным размером частиц.

В предпочтительном аспекте изобретения стадия а) способа изготовления предпочтительно состоит из трех отдельных подэтапов:

- 20 а1) получение водного раствора лейцина, необязательно поверхностно-активного вещества и необязательно растворимого вспомогательного вещества;
- а2) обеспечение раствора вориконазола в подходящем органическом растворителе;
- 25 а3) смешивание раствора, указанного на подэтапе а1, с раствором, указанным на подэтапе а2.

Таким образом готовят стабильный и гомогенный раствор вориконазола, лейцина и любых других необязательных компонентов, избегая образования осадков, так что его можно легко высушить методом распылительной сушки.

Для того чтобы получить порошок с требуемыми характеристиками согласно изобретению, скорость подачи распылительной сушилки должна быть больше 10 г/мин, предпочтительно больше 15 г/мин, еще более предпочтительно равна или больше 20 г/мин. Таким образом получают порошок, содержащий вориконазол и лейцин, по существу в кристаллической форме, в отличие от того, что обычно происходит при методе распылительной сушки, как описано выше.

Максимальная скорость подачи, с которой можно работать для получения порошка с требуемыми характеристиками согласно изобретению, определяется типом используемой распылительной сушилки, т.е. распылительной сушилкой промышленного масштаба или экспериментальной (пилотной) распылительной сушилкой. Таким образом, максимальная скорость подачи в настоящее время составляет 200 г/мин, но при использовании более крупного оборудования ограничений нет.

В предпочтительном варианте скорость подачи при распылении находится в диапазоне от 90 до 200 г/мин.

В еще более предпочтительном варианте скорость подачи находится в диапазоне от 140 г/мин до 180 г/мин. По тем же причинам, изложенным выше, температура на выходе должна быть от 40°C до 75°C, предпочтительно от 50°C до 70°C.

В еще более предпочтительном варианте температура на выходе находится в диапазоне от 55°C до 70°C.

Термин «температура на выходе» в соответствии с настоящим изобретением означает температуру продукта, уже высушенного после выхода из сушильной камеры и перед входом в циклонный сепаратор.

Термин «температура на входе» в соответствии с настоящим изобретением означает температуру, с которой сталкивается раствор, когда он выходит из сопла распылительной сушилки.

Согласно настоящему изобретению температура на входе составляет от 80°C до 140°C, предпочтительно от 90°C до 120°C.

Как уже подробно описано выше, для того чтобы получить ингаляционную композицию в виде порошка, содержащую вориконазол, с помощью способа изготовления, проводимого в большем масштабе, чем масштаб, используемый в

лаборатории, например, в экспериментальном (пилотном) и промышленном масштабе, важно, чтобы порошку придавались различные специфические характеристики путем сочетания не только основных аспектов фармацевтических характеристик, таких как аэродинамические характеристики для доставки 5 максимально возможного количества лекарственного средства в глубокие отделы легких, но также аспектов качества продукта и эффективного промышленного производства. По этой причине идеальный препарат должен одновременно характеризоваться:

- возможностью введения высоких доз в разовой дозе;
- 10 – уменьшенным аэродинамическим размером частиц;
- химической и физической стабильностью композиции;
- высокой эффективностью производственного процесса с точки зрения выхода продукции.

15 Что касается введения высоких доз путем ингаляции, как в случае с выбранным активным ингредиентом вориконазола, это следует считать уместным в связи с тем, что его обычно вводят перорально или парентерально в дозах не менее 200 мг/дозу. В случае ингаляционного введения в виде порошка доза значительно ниже, около 10-40 мг/дозу, что в любом случае представляет собой относительно высокую дозу по отношению к ингаляционному способу введения.

20 Что касается возможности введения высоких доз путем ингаляции в виде порошка, то это потенциально может быть достигнуто за счет введения в него процентных долей активного ингредиента не менее 50 масс.%, чтобы предотвратить вдыхание больших количеств порошка из-за стимуляции кашлевого рефлекса у больного.

25 Способ изготовления порошка с использованием метода распылительной сушки обычно позволяет производить разработанные частицы порошка, сочетающие подходящие количества активных ингредиентов и вспомогательных веществ, которые выполняют функцию облегчения разделения частиц или стимулирующего образования структур с низкой плотностью. Эти облегчающие 30 эффекты явно лучше в отношении процентного содержания вспомогательного вещества, которое может быть добавлено к композиции порошка. В случае активного ингредиента, такого как вориконазол, характеризующегося низкой растворимостью в водном растворителе, он изначально имеет высокую склонность не образовывать однородные частицы с различными вспомогательными

5
10
15
20
25
30

веществами при распылительной сушке и не связываться с ними в однородную структуру, тем более если в композиции имеется высокое содержание вориконазола, как это желательно в данном случае. Таким образом, полученный порошок может характеризоваться распределением частиц, каждая из которых не является идеально однородной по составу по отношению к раствору исходных компонентов. Однако ожидаемый конечный результат представляет собой однородный порошок с точки зрения содержания активного ингредиента по отношению к исходному раствору и введенным вспомогательным веществам.

10
15
20
25
30

Причина возможной неоднородности отдельных частиц порошка заключается в склонности активного ингредиента вориконазола к образованию частиц или кристаллических структур во время процесса распылительной сушки. Однако для обеспечения конечной однородности порошка необходимо использовать условия процесса, способствующие этой однородности. В частности, было обнаружено, что условия со слишком высокими температурами сушки могут вызвать, в случае смесей различных компонентов, неравномерное высушивание этих компонентов во время этого процесса.

20
25
30

Что касается аэродинамического размера частиц порошка, например, для обеспечения их респирабельности (вдыхаемости) более 50% дозы, введенной пациенту, технология производства распылительной сушкой позволяет создавать аэродинамически мелкие частицы (со средним массовым аэродинамическим диаметром (СМАД) менее 5,0 мкм), состоящие из высоких количеств вориконазола, связанного со вспомогательными веществами, способными обеспечить образование частиц порошка, легко распыляемых при воздействии на них потока воздуха, такого как поток, создаваемый порошковым ингалятором во время ингаляции.

30

Этот подход к составлению рецептуры, в случае композиции, содержащей вориконазол, в отличие от других случаев, описанных в литературе для различных ингаляционных порошков, не требует использования особенно высокого процентного содержания вспомогательных веществ в композиции и позволяет использовать количества вориконазола, содержащегося в композиции, более 50%.

Что касается химической и физической стабильности порошка, то он должен оставаться стабильным в течение 24 месяцев при температуре 25°C.

Следовательно, изготовление ингаляционного порошка, который является химически и физически стабильным, должно отвечать потребности в стабильности используемого активного ингредиента с необходимостью обеспечения адекватных характеристик аэрозоля с точки зрения доставки в глубокие слои легких.

5 Идеальным подходом для получения химической и физической стабильности является изготовление сухого порошка вориконазола, содержащего большое количество этого активного ингредиента в сочетании с фармацевтическим вспомогательным веществом, который можно вводить путем ингаляции и который имеет высокий уровень местной переносимости в организме по отношению к
10 легочному эпителию. Подобно вориконазолу, вспомогательное вещество для распылительной сушки само должно иметь возможность переходить в преимущественно кристаллическое твердое состояние во время процесса. Формирование ингаляционного порошка, в котором после распылительной сушки большинство компонентов может быть получено в кристаллической форме,
15 способно гарантировать его длительную физическую и химическую стабильность также в условиях высокой температуры и влажности. Полученный порошок может содержать частицы, образованные вориконазолом и вспомогательными веществами, в которых каждая отдельная частица имеет состав, эквивалентный составу, подвергнутому процессу распылительной сушки. Также приемлемо, чтобы
20 конечный порошок отражал в своем общем составе пропорции вориконазола и вспомогательных веществ, подвергнутых процессу распылительной сушки, но чтобы он был образован частицами, где состав отдельных частиц отличается друг от друга.

Что касается производительности способа, ее нельзя недооценивать,
25 поскольку теоретически возможно производить частицы, содержащие вориконазол, которые можно вводить путем ингаляции с высокой респираторностью, но полученные с помощью производственного процесса, который не особенно эффективен. Это, без сомнения, относится к оборудованию для распылительной сушки, используемому в лаборатории. Выход процесса распылительной сушки
30 порошка, составляющий по меньшей мере 50 г порошка, полученного за 6 часов, должен быть точкой отсчета для экспериментального (пилотного) или промышленного производственного процесса. Такой производительности можно достичь только за счет распылительной сушки большого количества раствора в единицу времени. Чисто для справки: эффективный производственный процесс
35 должен обеспечивать обработку не менее 20 граммов раствора в минуту.

Для того чтобы лучше проиллюстрировать настоящее изобретение, ниже приведены некоторые примеры.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ
ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Ниже описаны некоторые примеры способа изготовления ингаляционного порошка, содержащего вориконазол по существу в кристаллической форме, в соответствии с настоящим изобретением.

Изготовление порошков

10 Как описано выше, порошки, содержащие активные ингредиенты, были получены распылительной сушкой.

 Для описанных композиций в качестве растворителей использовали воду и этиловый спирт в фиксированном соотношении 54/45 (ч/ч). Концентрация растворенных твердых веществ составляла 1% ч/об.

15 Для изготовления порошка готовили два раствора: водный раствор, содержащий вспомогательные вещества Лейцин и поверхностно-активное вещество в растворе, и спиртовой раствор, содержащий активный ингредиент Вориконазол. Затем водную часть медленно добавляли к спиртовому раствору при комнатной температуре для получения единого прозрачного водно-спиртового раствора, стараясь избежать осаждения любого из компонентов.

20 Полученный водно-спиртовой раствор обрабатывали с помощью:

- Распылительной сушилки GEA NIRO PSD1 с использованием замкнутого цикла и установкой следующих параметров процесса:

- двухжидкостное сопло диаметром 0,5 мм для подачи раствора, с газоотводным стаканом сопла диаметром 5 мм

25 – распыляющий газ: азот

- давление распыления: 3 бар ($3 \cdot 10^5$ Па)

- сушильный газ: азот

- расход сушильного газа: 80 кг/ч

- температура на входе: от 90°C до 120°C

30 – скорость подачи: 20 г/мин

Система сбора порошка: циклонный сепаратор

Система фильтрации на выходе: фильтр с тефлоновой мембраной.

- Распылительной сушилки GEA NIRO PSD2 с использованием замкнутого цикла и установкой следующих параметров процесса:

- 5
 - двухжидкостное сопло диаметром 0,5 мм для подачи раствора, с газоотводным стаканом сопла диаметром 5 мм
 - распыляющий газ: азот
 - давление распыления: 4 бар ($4 \cdot 10^5$ Па)
 - сушильный газ: азот
- 10
 - расход сушильного газа: 360 кг/ч
 - температура на входе: от 98°C до 103°C
 - скорость подачи: от 100 г/мин до 120 г/мин.

Система сбора порошка: циклонный сепаратор

Система фильтрации на выходе: фильтр с тефлоновой мембраной.

- 15 По окончании процесса сушки порошки сразу после изготовления упаковывали в полиэтиленовые пакеты, которые в свою очередь хранили в термосвариваемых алюминиевых пакетах.

Характеристика порошка: гранулометрический анализ.

- 20 Полученные порошки были охарактеризованы с точки зрения размера сухих частиц с использованием устройства дифракции лазерного излучения Sympatec HELOS/BR Laser Diffraction, способного анализировать размер частиц, оснащенного блоком распыления RODOS/L для анализа порошков, связанным с системой ASPIROS/L для автоматической загрузки образца.

- 25 Прибор был откалиброван с использованием эталонного материала и подготовлен в соответствии с инструкциями, приведенными в руководстве пользователя прибора.

Процедура анализа:

Образец продукта отбирали в специальный держатель для образцов (флакн) для Aspiros и анализировали.

В качестве распыляющего газа использовали сжатый воздух, соответствующим образом очищенный от частиц.

Метод, использованный для анализа распределения частиц по размерам, был следующим:

- 5 – прибор для анализа: устройство Sympatec HELOS/BR Laser Light Diffraction
- объектив: R1 (0,1-35 мкм)
- система распыления образца: RODOS/L
- система подачи образца: ASPIROS/L
- давление распыления: 3 бар ($3 \cdot 10^5$ Па), с автоматической настройкой
- 10 давления вакуума
- время интегрирования сигнала: 10,0 с
- продолжительность эталонного измерения: 10 с
- измерение действительно в диапазоне концентраций канала 20 от 1,5% до 50%
- 15 – версия программного обеспечения: PAQSOS 3.1.1
- метод расчета: СВОБОДНЫЙ

Все анализы проводились при комнатной температуре и комнатной влажности.

- 20 Анализ размера показал значения диаметра соответственно 10% совокупности частиц (X_{10}); 50% совокупности частиц (X_{50}); 90% совокупности частиц (X_{90}) и объемно-медианный диаметр (VMD, от англ. volume median diameter) совокупности частиц в образце порошка.

Характеристика порошка: определение титра и сопутствующих веществ.

- 25 Метод анализа ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) использовали для определения содержания активного ингредиента (титр) и родственных веществ.

Используемый метод анализа характеризуется следующими параметрами:

- растворитель: 70/30 метанол/вода
- подвижная фаза: метанол/фосфатный буфер pH 7,5 10 мМ
- 30 – градиент элюции

Время (мин)	% метанола	% буфера рН 7,5
0	70	30
1,5	70	30
2,5	90	10
5,5	90	10
+ 2 мин время перерыва		

- скорость потока: 1 мл/мин
- объем впрыска: 2 мкл
- аналитическая колонка : Agilent Poroshell 120 EC-C18, 100 мм x 4,6 мм, 2,7 мкм
- температура колонки: 45°C,
- длина волны: 254 нм,
- время удержания: 1,8 мин.

Для анализов использовали ВЭЖХ Agilent модели 1200 с детектором диодной матрицы модели G1315C.

Образцы для анализа содержания активного ингредиента получали растворением в растворителе такого количества порошка, чтобы получить концентрацию вориконазола от 50 мкг/мл до 90 мкг/мл по отношению к эталонному раствору.

Образцы для анализа примесей получали путем растворения в растворителе такого количества порошка, чтобы получить концентрацию вориконазола от 500 мкг/мл до 900 мкг/мл.

Эталонный раствор вводили три раза подряд перед образцом, чтобы определить прецизионность системы, выраженную в процентах относительного стандартного отклонения (RSD%, от англ. relative standard deviation), которая должна быть менее 2%.

Содержание активного ингредиента получают путем расчета отношения площади к эталонному раствору при известной концентрации. Разложение продукта рассчитывают как отношение суммы площадей пиков анализа, соответствующих продуктам разложения, с поправкой на каждый фактор отклика, и площади активного вещества, присутствующего в образце.

Все пики анализа с площадью более 0,1% по отношению к площади активного вещества включали в сумму продуктов разложения.

Характеристика порошка: испытание на респирабельность с помощью NGI
(Next Generation Impactor)

5 Импактор нового поколения (NGI) представляет собой порошковый импактор, описанный в Фармакопеях Евросоюза и США (EP; USP), используемый для измерения аэродинамического диаметра частиц порошка, распыленных в воздухе в виде аэрозоля. Ингаляционная композиция, распыляемая с помощью подходящего ингалятора и подаваемая в инструмент путем аспирации, осаждается на различных
10 ступенях импактора, расположенных последовательно, в соответствии с ее аэродинамическими характеристиками, которые зависят от размера, плотности и формы частиц. Каждая ступень NGI соответствует диапазону аэродинамических размеров частиц осевшего на ней порошка, определяемому с помощью ВЭЖХ количественного анализа присутствующего активного ингредиента. Путем
15 количественного определения активного ингредиента на каждой ступени получают распределение порошка по аэродинамическим размерам, и можно рассчитать средний аэродинамический диаметр и респирабельную фракцию, определенную Европейской Фармакопеей как фракция, имеющая аэродинамический диаметр менее 5,0 мкм.

20 Для испытания на респирабельность порошки композиций из примеров были разделены на капсулы из ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлозы) размера 3 и дозированы через порошковый ингалятор однократной дозы RS01 модели 7, код 239700001AB (Aerolizer - Plastiapе S.p.A.).

25 Прибор был собран в соответствии с инструкциями по применению и в соответствии с указаниями Европейской Фармакопеи.

Для проведения испытания достаточно доставки одной капсулы с порошком для каждого испытания на респирабельность. Испытания проводились при скорости потока 60 л/мин в течение 4 секунд, что обусловлено падением давления в системе на 2 кПа.

30 Следующие отсечки аэродинамического диаметра соответствуют этому расходу для каждой ступени NGI.

1 ступень: более 8,06 мкм

- 2 ступень: от 8,06 мкм до 4,46 мкм
- 3 ступень: от 4,46 мкм до 2,82 мкм
- 4 ступень: от 2,82 мкм до 1,66 мкм
- 5 ступень: от 1,66 мкм до 0,94 мкм
- 5 6 ступень: от 0,94 мкм до 0,55 мкм
- 7 ступень: от 0,55 мкм до 0,34 мкм
- 8 ступень (МОС): менее 0,34 мкм

Респирабельная фракция (фракция мелких частиц) представляет собой количество лекарственного средства, рассчитанное по отношению к доставляемой дозе, характеризующееся частицами, имеющими средний аэродинамический диаметр менее 5,0 мкм, и рассчитывается с использованием специального утвержденного программного обеспечения (CITDAS Copley).

Аэродинамические параметры композиции для ингаляций, подвергнутой NGI-анализу, выражаются в терминах:

15 - Доставляемая доза (сокращенно ДД): т.е. процентная доля дозы активного ингредиента, выпускаемая из мундштука ингалятора, по отношению к загруженной дозе.

20 - Доза мелких частиц (сокращенно ДМЧ): теоретически пригодная для вдыхания доза (респирабельная фракция) активного ингредиента, характеризующаяся аэродинамическим диаметром менее 5,0 мкм.

- Фракция мелких частиц (сокращенно ФМЧ): теоретически пригодная для вдыхания доза (респирабельная фракция) (аэродинамический диаметр менее 5,0 мкм) активного ингредиента, выраженная в процентах от доставляемого количества.

25 - Средний массовый аэродинамический диаметр (сокращенно СМАД): средний аэродинамический диаметр доставляемых (выпускаемых) частиц.

30 Количественное определение активного ингредиента на каждой стадии выполняли с помощью ВЭЖХ с использованием метода определения титра и родственных веществ; единственное отличие заключалось в уровне растворителя, для которого был добавлен внутренний стандарт (тестостерон) с целью минимизации вызванной аналитической ошибки, путем его испарения на стадии восстановления опытных образцов NGI. В отличие от метода анализа титра и

родственных веществ, в новый растворитель тестостерон добавляется в концентрации примерно 10 мкг/мл в растворе метанол/вода 70/30.

5 Содержание вориконазола рассчитывают из отношения площади активного ингредиента к площади тестостерона (время удержания 2,6 мин) в образце по отношению к такому же соотношению в эталонном растворе при известной концентрации.

Характеристика порошка: определение твердого состояния методом рентгеновской дифрактометрии и расчет процента кристалличности.

Рентгеновская дифрактометрия

10 Для определения твердого состояния порошка были проведены измерения методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD, от англ. X-ray powder diffraction).

15 Кристаллы преломляют рентгеновские лучи характерным для их структуры образом. По этой причине метод рентгеновской дифрактометрии позволяет определить кристаллическое или аморфное твердое состояние компонентов образца.

Используемым прибором является Bruker AXS D2-Phaser с детектором LYNXEYE, измерительным программным обеспечением – DIFFRAC.MEASUREMENT CENTER.V7.

20 Образцы порошка располагали равномерным слоем на кремниевых держателях образцов с куполом с сепаратором, модель A100B 139 (стальной воздухонепроницаемый держатель образцов Steel Airtight Specimen Holder).

В выбранном методе анализа использовалась следующая конфигурация прибора:

- 25
- Источник: медь
 - Дивергентная щель: 0,2 мм
 - Диафрагма Соллера: 4°

Использовались следующие параметры сканирования:

- 30
- Диапазон углов: 4-50° 2Theta
 - Размер шага: 0,03°

- Время выдержки под каждым углом: 1 с
- Апертура детектора: 4 мм
- Нет вращения образца

Расчет процента кристалличности

5 Кристаллическую природу компонентов измеряли путем сравнения с эталонными структурами, найденными в литературе, и образцами кристаллического сырья.

Для анализа дифрактограмм использовали программу Bruker AXS DIFFRAC.TOPAS.V6. Дифрактограммы были загружены в программное
10 обеспечение, и с ними были связаны эталонные структуры в формате STR вориконазола и лейцина, созданные из онлайн-файлов CIF на веб-сайте открытой базы данных Crystallography Open Database (2212055 и 2108011 соответственно) со следующими изменениями:

- уточнение параметров ячейки
- 15 – предпочтительная ориентация 0 0 1 для лейцина и 0 0 2 для вориконазола.

Для анализа дифрактограмм были выбраны следующие параметры:

- Фон: алгоритм 3-го порядка с поправкой Чебышева и $1/X$ Vkg
- Пиковый сдвиг: коррекция смещения образца
- Искривления образца: коррекция поглощения фиксированной толщиной
20 образца 0,5 мм.

Пиковую фазу добавляли как меру аморфного компонента. Для каждой дифрактограммы на графике выбирали точку минимума между пиками при $19^{\circ}2\theta$ и при $21^{\circ}2\theta$.

Поскольку это эталон для аморфного компонента, размер кристаллита L был
25 предложен равным 1, оставляя возможность для уточнения, в то время как параметры положения и площади пика были заданы фиксированными значениями. Затем эту фазу идентифицировали как аморфную для расчета степени кристалличности образца.

Подгонка всегда запускалась до расчетного предела программы и
30 принималась в пределах значения R_{wp} не выше 15.

Таблицы ниже иллюстрируют серию примеров, проведенных в соответствии с указанными выше спецификациями, чтобы продемонстрировать, как получают порошки, содержащие вориконазол в высоких концентрациях и с высокой респирабельностью, с помощью способа изготовления согласно настоящему изобретению.

В частности, Таблицы 1 и 2 иллюстрируют условия способа, при которых проводились примеры, тогда как Таблицы 3 и 4 иллюстрируют характеристики порошков, полученных способом согласно изобретению.

Таблица 1

Пример №	Распылительная сушилка	Состав (%) (VRZ:LEU:Tw80)	Концентрация раствора (%) (масс./масс.)	Состав смеси растворителей (об./об.) EtOH/H ₂ O	Температура на входе (°C)	Температура на выходе (°C)	Скорость подачи (г/мин)	Выход (%)
1 (сравнительный)	PSD1	70/29/1	1,0	60/40	170	86	20	19
2	PSD1	70/29/1	1,0	60/40	90	44	20	44
3	PSD1	70/29/1	1,0	60/40	120	60	20	54
4	PSD1	55/44/1	1,0	60/40	90	44	20	38
5	PSD1	85/14/1	1,0	60/40	90	44	20	43
6	PSD1	85/14/1	1,0	60/40	120	60	20	60

32

Обозначения в Таблицах:

VRZ – вориконазол

LEU – лейцин

Tw80 – Tween 80

EtOH – этанол

H₂O – вода

Таблица 2

Пример №	Распылительная сушилка	Состав (%) (VRZ:LEU:Tw80)	Концентрация раствора (%) (масс./масс.)	Состав смеси растворителей (об./об.) EtOH/H ₂ O	Температура на входе (°C)	Температура на выходе (°C)	Скорость подачи (г/мин)	Выход (%)
7	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	82	44	120	30
8	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	83	44	120	28
9	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	95	52	120	33
10	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	98	60	100	45
11	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	103	60	120	43
12	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	120	60	160	52
13	PSD2	70/29/1	1,5	60/40	114	60	140	58
14	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	117	60	160	51
15	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	117	60	160	55
16	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	126	60	180	51
17	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	114	60	140	55
18	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	116	75	100	46
19	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	124	75	120	50
20	PSD2	70/29/1	1,0	60/40	123	75	120	39

Таблица 3

Пример №	X ₉₀ (мкм)	VMD (мкм)	Кристалличность, измеренная методом XRPD (%)	Содержание VRZ (%)	СМАД (мкм)	ФМЧ (%)
1 (сравнительный)	13,0	5,5	93,9	109,0	5,1	30,5
2	5,4	2,7	93,1	102,9	3,3	73,4
3	7,9	3,8	93,7	106,4	3,6	67,2
4	4,3	2,3	94,9	104,2	3,2	75,9
5	4,6	2,4	92,9	104,7	3,2	72,3
6	6,9	3,3	93,1	104,5	4,2	56,3

Таблица 4

Пример №	X ₉₀ (мкм)	VMD (мкм)	Кристалличность, измеренная методом XRPD (%)	Содержание VRZ (%)	СМАД (мкм)	ФМЧ (%)
7	5,4	2,9	93,7	101,3	4,3	47,4
8	5,4	2,9	93,7	99,5	3,8	57,2
9	5,6	3,0	93,7	99,8	3,8	59,3
10	5,0	2,7	93,9	100,1	4,0	58,9
11	6,0	3,1	93,8	103,0	4,3	51,5
12	6,6	3,3		100,1	4,1	51,7
13	5,7	3,0		99,1	4,0	53,8
14	5,9	3,1		102	4,2	53,3
15	5,5	2,9		99,3	4,0	58,4
16	6,8	3,5		99,5	4,2	48,5
17	5,6	3,0		99,9	4,1	54,4
18	7,1	3,5	93,4	106,2	4,9	40,5
19	7,9	4,1	93,4	103,8	4,8	41,1
20	7,6	3,7	93,4	104,1	4,6	46,5

ПРИМЕРЫ 1-2-3

Примеры 1, 2 и 3 описывают композиции, содержащие вориконазол в качестве активного ингредиента, имеющие одинаковый процентный состав и полученные распылительной сушкой, сушкой водно-спиртового раствора компонентов, как описано выше, при различных температурах сушки, с использованием распылительной сушилки NIRO PSD 1.

Примеры подчеркивают важность температуры процесса, указанной как Температура на выходе (температура продукта на выходе из сушильной камеры), в результате комбинированного воздействия температуры сушки (Температура на входе) и скорости подачи раствора для сушки (Скорость подачи) для того, чтобы получить композицию высушенного распылением вориконазола с оптимальными характеристиками с точки зрения размера получаемых частиц, их аэродинамических характеристик и однородности порошка с химической точки зрения, определяемых с помощью титра активного ингредиента.

В Примере 1 показано, как процесс, проводимый при высоких температурах, привел к получению порошка, характеризующегося крупными частицами с диаметром, соответствующим 90% распределения по размерам 13 мкм, из которых только около 30% пригодны для вдыхания (ФМЧ 30,5%). Фактически при высоких температурах сушка отдельных компонентов происходит в разное время, в результате чего получается неоднородный порошок, в котором только частицы активного ингредиента, которые имеют тенденцию накапливаться в циклоне-сборнике, или только частицы вспомогательного вещества (Лейцин), которые вместо этого имеют тенденцию накапливаться в собирающем фильтре, так что порошок, накапливаемый циклоном, богат активным ингредиентом (титр 109%).

Снижение температуры на входе до 90°C, что соответствует температуре на выходе 44°C, позволяет снизить скорость сушки компонента с наибольшей тенденцией к осаждению, так что сушка компонентов происходит одновременно, что обеспечивает образование мелких частиц ($X_{90} = 5,4$ мкм) с высокой респирабельностью (ФМЧ 73,4%), в которых активное вещество распределено равномерно (титр 102,9%). Улучшение физических, аэродинамических и химических свойств обратно пропорционально температуре процесса (Примеры 1-3-2). Выход порошка рассчитывается путем оценки порошка, собранного в циклоне.

ПРИМЕР 4

В Примере 4 описана композиция высушенного распылением вориконазола, в которой активный ингредиент присутствует в меньшем количестве по сравнению с Примерами 2-3.

- 5 В этом случае также низкая температура процесса приводит к получению композиции, характеризующейся мелкодисперсными частицами ($X_{90} = 4,3$ мкм) с высокой респирабельностью (ФМЧ более 75%) и титром активного ингредиента 104,2%.

ПРИМЕРЫ 5-6

- 10 В примерах 5-6 описаны композиции вориконазола, высушенного распылением, в которых активный ингредиент присутствует в большем количестве, чем в Примерах 2-3.

- 15 В этом случае также и, следовательно, снова при изменении состава композиции в любом случае очевидно влияние температуры на характеристики полученного продукта. Фактически, при высоких температурах и в этом случае также получают продукт, характеризующийся большим размером частиц по сравнению с соответствующей композицией, полученной при низких температурах (X_{90} 6,9 мкм против 4,6 мкм). Точно так же аэродинамические характеристики композиции, полученной при низкой температуре, выше (ФМЧ 72,3% против 56,3%).

- 20 ПРИМЕРЫ 7-20

- Примеры 7-20 были получены, исходя из композиции, аналогичной Примерам 2-3 (70% вориконазола), но при работе с распылительной сушилкой PSD2 промышленного масштаба. Для данного типа распылительной сушилки также были установлены условия, предусматривающие применение низких рабочих температур.
- 25 Температура на входе составляла 82-130°C при скорости подачи от 100 г/мин до 180 г/мин, чтобы получить температуру продукта на выходе от 44°C до 75°C.

В частности, Примеры 7 и 8 имеют температуру на входе 82°C и 83°C, соответственно, скорость подачи 120 г/мин, чтобы получить температуру продукта на выходе 44°C.

- 30 Пример 9 имеет температуру на входе 82°C и 83°C, скорость подачи 120 г/мин, чтобы получить температуру продукта на выходе 52°C.

Примеры 10-17 имеют температуру на входе от 98°C до 126°C, скорость подачи от 100 г/мин до 180 г/мин, чтобы получить температуру продукта на выходе 60°C.

5 Примеры 18-20 имеют: температуру на входе от 116°C до 124°C, скорость подачи от 100 г/мин до 120 г/мин, чтобы получить температуру продукта на выходе 75°C.

10 При этих условиях процесса можно получить высушенный распылением порошок вориконазола со значением X_{90} в диапазоне от 5 до 7,9 мкм и респирабельностью в диапазоне от 40,5% до 58,9%, последнее значение – для порошка, полученного с более низкой скоростью подачи (100 г/мин) (Пример 10).

В частности, порошки из примеров 10-17, т.е. порошки, полученные при температуре на выходе 60°C, демонстрируют распределение по размерам (X_{90}), распределение частиц по аэродинамическим размерам (СМАД) и респирабельность в пределах предпочтительных значений, связанные с высоким выходом.

15 Эти примеры показывают, что, независимо от размера и масштаба используемого оборудования, принципиально важно поддерживать низкие температуры процесса, чтобы получить мелкодисперсный высушенный распылением порошок вориконазола, пригодный для вдыхания и однородный с точки зрения содержания активного ингредиента.

20 Эти примеры также показывают, как способ в соответствии с изобретением позволил эффективно масштабировать процесс до промышленных масштабов, что не ухудшило физические характеристики и аэродинамические характеристики порошков вориконазола в соответствии с настоящим изобретением.

ПРИМЕР 21

25 Пример 21 проводили для того, чтобы оценить химическую и физическую стабильность порошков, полученных с использованием способа, описанного в настоящем изобретении. В частности, оценивали стабильность через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и 24 месяца.

30 Ряд порошков, полученных, как описано в приведенном выше Примере 2, разделяли и упаковывали в герметичные алюминиевые пакеты и хранили в условиях температуры 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%.

В каждый интервал времени отбирали образцы и давали им уравниваться при комнатной температуре, открывали и анализировали для оценки содержания вориконазола, общего количества примесей и некоторых параметров, относящихся к респирабельности порошка, таких как X_{50} (мкм), X_{90} (мкм), ФМЧ (%) и СМАД (мкм).

- 5 В приведенной ниже Таблице 5 представлены данные о стабильности в соответствии с приведенным выше описанием.

Таблица 5

	T0	3M	6M	12M	24M
Содержание VRZ (%)	101,7	100,9	99,8	99,9	100,0
Общее содержание примесей (%)	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
X_{50} (мкм)	1,8	1,8	1,8	1,7	1,7
X_{90} (мкм)	3,8	3,9	3,8	3,7	3,7
ФМЧ (%)	64,9	68,1	68,0	61,0	67,8
СМАД (мкм)	3,3	3,1	3,0	3,4	2,9

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ изготовления ингаляционного порошка, содержащего лейцин и вориконазол или его фармацевтически активную соль, по существу в кристаллической форме и в количестве более 50 масс.% по отношению к общему количеству порошка, включающий следующие стадии:

- a) получение гомогенного раствора вориконазола или его фармацевтически активной соли и лейцина в подходящем носителе;
- b) распылительную сушку порошка при температуре на выходе от 40°C до 75°C и скорости подачи более 10 г/мин;
- 10 c) сбор порошка.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что порошок имеет фракцию мелких частиц (ФМЧ) более 40%.

3. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что лейцин присутствует в количестве более 10 масс.% по отношению к общему количеству порошка.

4. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что на стадии а) присутствует поверхностно-активное вещество.

5. Способ по предшествующему пункту, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,2 масс.% до 2 масс.% по отношению к общему количеству порошка.

6. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что порошок имеет X_{90} менее 10 мкм.

7. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что порошок имеет средний массовый аэродинамический диаметр (СМАД), равный или менее 5 мкм.

8. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что вориконазол или его фармацевтически активная соль присутствуют в количестве от 50 масс.% до 85 масс.% по отношению к общему количеству порошка.

9. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что вориконазол присутствует в кристаллической твердой форме в количестве от 90% до 100% по отношению к общему количеству вориконазола в порошке.

5 10. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из хлорида бензалкония, цетримиды, докузата натрия, глицерилмоноолеата, сложных эфиров сорбитана, лаурилсульфата натрия, полисорбатов, фосфолипидов, солей желчных кислот, полисорбатов, 10 полиоксиэтилена и блок-сополимеров полиоксипропилена.

11. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что носитель представляет собой водно-спиртовую смесь.

12. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что лейцин присутствует в кристаллической форме.

15 13. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что скорость подачи составляет более 15 г/мин.

14. Способ по одному или более из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что температура на выходе составляет от 50°C до 700°C.

20 15. Ингаляционный порошок, полученный способом по одному или более из предшествующих пунктов.