



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 221 552** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 9/14, 47/12**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001116074/15, 10.11.1999  
(24) Дата начала действия патента: 10.11.1999  
(30) Приоритет: 13.11.1998 CH 2286/98  
(43) Дата публикации заявки: 20.04.2003  
(46) Дата публикации: 20.01.2004  
(56) Ссылки: WO 96/23485 A1, 08.08.1996. RU 94026104 A1, 10.11.1996. DD 98022, 05.06.1972. EP 272772 A2, 29.06.1988. EP 239798 A1, 07.10.1987. Грядунова Г.П. Аэрозоли ингаляционные. Технология лекарственных форм. - М.: Медицина, 1991, с.538-539.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 13.06.2001  
(86) Заявка РСТ: CH 99/00528 (10.11.1999)  
(87) Публикация РСТ: WO 00/28979 (25.05.2000)  
(98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Изобретатель: КЕЛЛЕР Манфред (DE), МЮЛЛЕР-ВАЛЬЦ Руди (DE)  
(73) Патентообладатель: ДЖАГО РИСЕРЧ АГ (CH)  
(74) Патентный поверенный: Агуреев александр павлович

(54) СУХОЙ ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ

(57) Предложено новое средство улучшения влагостойкости или уменьшения влияния проникающей влажности на тонкую фракцию частиц сухого порошка для ингаляции. Средство представляет собой стеарат

магния. Изобретение позволяет повысить значения доз дисперсных частиц и их тонкодисперсной фракции и значительно повышает стабильность их при хранении при 40°C и относительной влажности 75%. 2 с. и 19 з.п. ф-лы, 6 табл.

RU  
2  
2  
2  
1  
5  
5  
2  
C  
2

RU  
? 2 2 1 5 5 2 C 2



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 221 552** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 9/14, 47/12**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001116074/15, 10.11.1999  
(24) Effective date for property rights: 10.11.1999  
(30) Priority: 13.11.1998 CH 2286/98  
(43) Application published: 20.04.2003  
(46) Date of publication: 20.01.2004  
(85) Commencement of national phase: 13.06.2001  
(86) PCT application:  
CH 99/00528 (10.11.1999)  
(87) PCT publication:  
WO 00/28979 (25.05.2000)  
(98) Mail address:  
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO  
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu

(72) Inventor: KELLER Manfred (DE),  
MJuLLER-VAL'Ts Rudi (DE)  
(73) Proprietor:  
DZhAGO RISERCh AG (CH)  
(74) Representative:  
Agureev aleksandr pavlovich

(54) **DRY INHALATION POWDER**

(57) Abstract:  
FIELD: pharmaceutical industry.  
SUBSTANCE: novel agent improving moisture resistance and reducing influence of permeating moisture on fine fraction of dry inhalation powder represents magnesium

stearate. EFFECT: allowed increase of doses of disperse particles and their fine fraction, essentially increased stability of the latter on storage at 40 C and relative humidity 75%. 21 cl, 6 tbl, 8 ex

RU  
2  
2  
2  
1  
5  
5  
2  
C  
2

RU  
? 2 2 1 5 5 2 C 2

Область техники

Изобретение относится к области медицины и касается улучшения влагостойкости рецептур сухого порошка для ингаляции и новых рецептур сухого порошка.

Уровень техники

Рецептуры сухого порошка для ингаляции должны удовлетворять ряду требований, которые отчасти противоречат друг другу, причем необходимо принимать во внимание нижеследующие соображения.

Активное вещество должно быть способным к ингаляции. Для того, чтобы обладать способностью проходить в легкие, оно должно представлять собой частицы размером приблизительно от 1 до 10 мкм. Такие микроскопические частицы могут быть получены, например, посредством микронизации, регулируемым осаждением из подходящих растворителей или путем распылительной сушки, если технологические условия подобраны надлежащим образом, и они контролируются и осуществляются. Однако микроскопические частицы имеют неблагоприятно большое соотношение величин поверхности и объема (или массы) и поэтому обладают большой поверхностной энергией. Это проявляется в сильной адгезии и тенденции к когезии, которая, в свою очередь, приводит к ухудшению текучести и к укрупнению частиц порошка. Поэтому с микроскопическими порошками этого типа трудно обращаться, причем их свойства сильно зависят от электростатического заряда, обработки, атмосферной влажности и т.п.

Для того чтобы обеспечить гарантированное получение рецептуры, механическое заполнение порошкового ингалятора, правильную дозировку и выделение порошка из ингалятора, этот порошок должен быть свободно текучим. Как правило, хорошие свойства текучести наблюдаются у достаточно крупных частиц, которые имеют максимально возможную сферическую форму и которые обладают малой поверхностной энергией и малой поверхностью контакта.

В случае порошковых ингаляторов, имеющих резервуар, готовый фармацевтический препарат вводят в этот резервуар в виде слоя порошка. Дозу извлекают с помощью специально сконструированного дозирующего устройства. Изъятие дозы производится по объему. Точная объемная дозировка препарата создает необходимость разбавления наиболее активных соединений фармацевтически инертной лекарственной средой для того, чтобы получить величину единичной дозы, соответствующую требованиям к точности дозировки.

Для порошковых ингаляторов, в которых лекарство выделяется из упаковок предварительной дозы, например капсульных или пузырьковых упаковок, применимо такое же ограничение на работу без трения машин, заполняющих эти единичные дозы.

В случае ингалятора с несколькими дозами сухого порошка, который содержит резервуар порошка, из которого отдельные дозы выводятся с помощью механизма дозировки, порошкообразное лекарство, как правило, находится в контакте с окружающей средой и, таким образом, может оказаться под

воздействием атмосферной влажности. Однако внешние факторы не должны оказывать существенно вредное воздействие на качество лекарства и систему ингаляции в течение предполагаемого срока хранения, вплоть до применения упаковки.

Для того чтобы удовлетворять этим требованиям, ингалируемые (то есть, присутствующие в виде микроскопических частиц) компоненты, активные вещества, смешиваются с фармакологически инертными веществами, чтобы получить текучие порошки. При этом степень разбавления выбирают такой, чтобы подаваемое из порошкового ингалятора количество точно соответствовало желаемой дозе. Преобладающая часть фармакологически инертной среды для лекарства в такой смеси намеренно присутствует в виде частиц такого размера, которые не могут ингалироваться. Они служат не только для разбавления, но также и для достижения приемлемой (если возможно, то хорошей, или очень хорошей) текучести порошковой смеси. В случае "интерактивных или упорядоченных смесей" средой является вещество носителя, с которым микроскопические частицы активного вещества связываются за счет адгезии для того, чтобы достигнуть и поддерживать соответствующее состояние смешанного материала, то есть гомогенность смеси. Используя процесс смешивания, также можно изменить размер частиц таким образом, чтобы определенная их часть приобрела способность к ингаляции.

Как правило, размер частиц носителя, используемого в этом случае, зависит от требований и технических условий порошкового ингалятора, который предназначен для введения рецептуры. Для этих смесей справедливо, что в ходе всех необходимых операций, связанных с переработкой, транспортом, хранением и дозировкой, не должно происходить расслоение смеси, то есть частицы активного вещества не должны отделяться от частиц их носителя. Однако в процессе диспергирования в ингаляторе, вызванного респираторным потоком пациента, частицы активного вещества должны отделяться как можно более эффективно, то есть, по возможности, количественно для того, чтобы они могли ингалироваться. В большинстве случаев носителем является лактоза, но им также может быть маннит, трегалоза или другой подходящий материал может быть маннит, трегалоза или другой подходящий материал носителя. В некоторых ингаляторах, которые имеются на рынке, в качестве материала носителя также присутствует глюкоза.

Известно, что текучесть упорядоченных смесей в основном зависит от физико-химических свойств носителя, который, как правило, подмешивается в избытке. Также известно, что эффективность выделения ингалируемых первичных частиц активного вещества, особенно под действием усилия сдвига, зависит и от свойств носителя, кроме физико-химических и специфических свойств конкретного активного соединения и физических, особенно аэродинамических свойств порошкового ингалятора. По этой причине в качестве аналитического параметра определяется

количество активного вещества в дисперсных, ингалируемых частицах (доза дисперсных частиц, далее также обозначается как ДДЧ) или часть дисперсных частиц (далее также обозначается как ЧДЧ) относительно общего количества выделяемого активного вещества вне организма, в так называемых каскадных импакторах или жидкостных импинжерах (прибор для определения запыленности), таких, которые описаны в различных правилах фармакопей.

Недавние исследования показали, что показатель ЧДЧ тем выше, чем меньше размер частиц подмешиваемой лактозы [см. M.J. Clarke, U.J.Potter, P.Lucas, M. J. Tobyn and J.N.Staniforth: Poster presentation to the conference "Drug Delivery to the Lungs VIII" of the Aerosol Society, London, 12.15-16.1997: and P. Lucas, M.J.Clarke, K.Anderson, M.J.Tobyn and J.N. Staniforth (1988): Presentation to the conference "Respiratory Drug Delivery VI", Hilton Head Island, 5.3-7.1998, published in: R. N. Dalby, P.R. Byron and S.J.Farr (editors): Respiratory Drug Delivery VI, Interpharm Press, 1998, 243 et seq. ] Однако этот способ имеет естественное ограничение, поскольку текучесть для частиц малого размера быстро становится неудовлетворительной.

Аналогичным образом было показано, что при сопоставлении идентичных просеянных фракций различных сортов лактозы, для перекристаллизованной лактозы достигается более высокий показатель ЧДЧ [см. статью N.M. Kassam, D. Ganderton, J. Pharm. Pharmacol. , 1990, т. 42, с.11 (Приложение) и EP-B-0 464171J. Этот эффект обусловлен тем фактом, что частицы активного вещества предпочтительно связываются с дефектами, трещинами и разломами, то есть, с особенно активированными центрами ("активные центры" или "горячие пятна", частиц носителя. В этих активных центрах адгезионные силы имеют наибольшее значение, и таким образом, их освобождение в ходе ингаляции также наименее вероятно. Затем было показано на электронных микрофотографиях, что перекристаллизованная лактоза является гораздо более регулярной по структуре, чем имеющийся в продаже материал.

Кроме того, известно, что кристаллический моногидрат альфа-лактозы также содержит небольшую долю аморфной лактозы, которая взаимодействует с регулярной кристаллической структурой и таким образом обеспечивает образование активных центров на поверхности кристалла [G.Buckton, P. Darcy, Int. J. Pharm. , 1995, т. 123, с. 265; E.M. Phillips, Int. J. Pharm., 1997, т. 149, с.267]. В случае повышенной атмосферной влажности, вода может присоединиться предпочтительно к этим аморфным частицам как пластификатор, вызывая превращение в более стабильную термодинамически кристаллическую форму [B.C.Hancock and G. Zografi, J. Pharm. Sci., 1997, т. 86, с.1]. В свою очередь, это приводит к тому, что стабильность при хранении порошкообразных препаратов этого типа ограничивается при повышенной атмосферной влажности.

В WO-A-95/11666 предлагается насыщать активные центры путем добавления

микродисперсной лактозы с целью получения только нескольких обогащенных энергией связывающих центров на лактозе, которые доступны для активного вещества при приготовлении окончательной смеси. Поскольку для удаления при ингаляции требуется соответственно меньше энергии, доля дисперсных частиц должна существенно возрасти, что было четко продемонстрировано. Это также применимо для способа, который описан в WO-A-93/11746.

Более того, в публикации (J. Pharm. Pharmacol., 1982, т. 34, с.141-145) было обнаружено, что добавление третьего порошкообразного компонента в приготовленную заранее упорядоченную смесь салициловой кислоты (1%) и сахарозы в результате взаимодействия зарядов может повлиять на физическую стабильность тройной смеси различным образом. Добавка 0,5-4% стеарата магния отрицательно влияет на адгезию частиц салициловой кислоты с сахарозным носителем, причем доля слабо связанных частиц активного вещества увеличивается с ростом концентрации стеарата магния. Это явление объясняется изменением взаимодействия зарядов на поверхности сахарозного носителя между положительным электростатическим зарядом стеарата магния и отрицательным зарядом салициловой кислоты и частиц сахарозы. Этот эффект и тот факт, что добавление третьего компонента, который предпочтительно добавляется к частицам носителя, может привести к замещению частиц активного вещества на центрах их адгезии, уже был отмечен в публикации J. Pharm. Pharmacol., 1979, т. 31, с.800. Напротив, при добавлении кукурузного крахмала (2%) адгезия частиц активного вещества усиливается, и увеличивается количество активного вещества, связывающегося с сахарозой, в то время как добавка 2% талька обычно увеличивает адгезионные силы между частицами. Аналогичные эффекты также были обнаружены N.M. Kassam (диссертация DX 187842, Лондонский университет, 1990) и таким же образом объясняются электростатическими свойствами их компонентов.

С другой стороны, WO-A-87/05213 предлагается использовать носители, состоящие из микрочастиц конгломерата одного или нескольких твердых водорастворимых разбавителей, таких как лактоза, ксилит, маннит, арабиноза или декстран, со смазывающим веществом, таким как стеарат магния, бензоат натрия, коллоидный диоксид кремния, гидрированное масло или жировые вещества, для получения ингаляционных порошков. Предпочтительно, микрочастицы имеют размер от 30 до 150 мкм, и они получают путем добавления смазывающего вещества к водному раствору части твердого разбавителя, гранулирования остальной части твердого разбавителя вместе с этой смесью и просеивания полученных гранул. Использование таких носителей должно обеспечить, кроме прочего, улучшение свойств текучести и улучшение свойств "автоматического смазывания".

Однако было показано, что порошкообразные смеси, в особенности

интерактивные порошкообразные смеси, чувствительны к влаге окружающего воздуха. Поэтому они имеют ограниченную пригодность для использования в многодозировочном ингаляторе сухого порошка, который содержит резервуар порошка, так как обычно он не является плотно упакованным в смысле герметичной изоляции от паров воды. Обычно это проявляется как резкое уменьшение ингалируемой части выделенной дозы, которая определяется вне организма как ЧДЧ или ДДЧ. Это уменьшение основано на более сильной адгезии микронных частиц активного вещества с частицами носителя как из-за относительной атмосферной влажности, так и в результате конденсации паров воды, "жидкостные мостики" приводят к промежуточным состояниям, которые дают вклад в увеличение энергии связи. Визуальными признаками этого процесса является образование корки или комков, которые однако не всегда должны наблюдаться в каждом случае. Этот процесс является необратимым, так как при высушивании жидкостных мостиков образуются "твердые мостики". Между прочим, тенденция поглощения воды или способность поглощать воду для рассматриваемых веществ также является решающей при определении степени ухудшения свойств порошка в случае хранения в условиях высокой атмосферной влажности.

Сущность изобретения

Поэтому изобретение имеет целью уменьшение чувствительности порошкообразных смесей к влаге. Согласно изобретению эта цель достигается посредством использования стеарата магния. Действительно, неожиданно было установлено, что стеарат магния способен минимизировать влияние проникающей влаги на ДДЧ и ЧДЧ в процессе хранения ингаляционного порошка, то есть предотвращать или по меньшей мере значительно уменьшать вредное воздействие влаги на ДДЧ и ЧДЧ и стабилизировать рецептуру сухого порошка. Таким образом, исходное качество фармацевтического препарата становится гораздо лучше, чем в случае традиционных препаратов, даже при хранении в экстремальных по температуре и влажности условиях. Обычно это улучшение проявляется в том, что можно предотвратить или значительно ослабить влияние влажности на среднемассовый аэродинамический диаметр (который далее также обозначается как СМАД) и на точность и воспроизведение выделяемой дозы. Эти эффекты являются весьма значительными, особенно для активных веществ, чувствительных к влаге, так как возможная гигроскопичность активного вещества способствует поглощению воды и, следовательно, образованию жидкостных мостиков. Более того, использование стеарата магния, как правило приводит к общему улучшению ДДЧ и ЧДЧ. Полагают, что стеарат магния, кроме общей защиты от влаги, также стабилизирует материалы носителя и активного вещества путем подавления или замедления нежелательных морфологических фазовых переходов.

Следовательно, изобретение относится к использованию стеарата магния для

улучшения влагостойкости, то есть уменьшения чувствительности к атмосферной влажности рецептур сухого порошка для ингаляции. Применение стеарата магния приводит к соответствующему улучшению стабильности при хранении и, в частности, уменьшает влияние проникающей влажности на ЧДЧ и ДДЧ, что позволяет поддерживать высокие значения ДДЧ и ЧДЧ даже в сравнительно жестких по температуре и влажности условиях.

Таким образом, рецептуры сухого порошка, которые получают согласно изобретению, содержат фармацевтически инертный носитель в виде частиц неингалируемого размера, высокодисперсное фармацевтически активное вещество в виде частиц ингалируемого размера (т.е. частиц, имеющих диаметр предпочтительно не более 10 мкм, особенно не более 5 мкм) и стеарат магния для улучшения влагостойкости, причем предпочтительно они присутствуют в виде "интерактивных (или упорядоченных, или адгезионных) смесей". По желанию, рецептуры сухого порошка также могут содержать часть материала носителя в виде частиц ингалируемого размера.

Выражения "интерактивная смесь", или "упорядоченная смесь", или "адгезионная смесь" знакомы специалисту в этой области техники, и в контексте настоящего изобретения они включают рецептуры сухого порошка, в которых фармакологически инертный носитель присутствует в виде частиц такого размера, которые не могут ингалироваться (или частицы ингалируются частично) и в которых микродисперсные частицы активного вещества связаны с частицами носителя посредством адгезии (то есть не содержатся в носителе, например, в виде гранул).

Было установлено, что стеарат магния пригоден для улучшения влагостойкости практически любых целевых рецептур сухого порошка, независимо от природы активных веществ и материалов носителя. Однако это улучшение особенно заметно в случае сухих порошков, в которых сочетание активного вещества и носителя (то есть без добавления стеарата магния) обладает высокой чувствительностью к действию атмосферной влажности и демонстрирует, например, уменьшение ЧДЧ по меньшей мере на 50% в течение 10 суток, в случае хранения в открытом состоянии при 40 °C при 75% относительной влажности атмосферы. Высокая чувствительность показателей ЧДЧ и ДДЧ к атмосферной влажности часто наблюдается, если активное вещество присутствует в виде соли или сложного эфира, и/или если оно является сравнительно гигроскопичным или гидрофильным.

Активное вещество является гигроскопичным в том смысле, что оно никогда полностью не высыхает при давлении паров воды в осушающем воздухе больше нуля, то есть при контакте с воздухом, имеющим содержание влаги больше 0% относительной влажности, но всегда содержит определенное количество абсорбционно связанной воды [H. Sucker, P. Fuchs and P. Speiser: Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2<sup>nd</sup> edition 1991, page 85]. Применение

стеарата магния согласно изобретению является особенно выгодным, если активное вещество является сравнительно гигроскопичным и, например, поглощает или удерживает по меньшей мере приблизительно 0,5 мас. % абсорбционно связанной воды при хранении в осушающем воздухе, имеющем относительную влажность 50%.

Порошок активного вещества является гидрофильным, если он может легко смачиваться водой, в контексте настоящего изобретения термин "порошки гидрофильного активного вещества", в частности, подразумевает такие, которые, например, имеют угол смачиваемости меньше, чем приблизительно 90° [Martin, Swarbrick and Cammarata: Physikalische Pharmazie [Physical Pharmacy], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 3<sup>rd</sup> edition 1987, page 534]. Применение стеарата магния согласно изобретению является особенно выгодным в случае порошков активного вещества, которые имеют угол смачиваемости меньше 70°.

Таким образом, применение стеарата магния для улучшения влагостойкости рецептур сухого порошка является особенно предпочтительным в случае рецептур сухого порошка, которые содержат фармацевтически активное вещество, которое присутствует в виде соли или сложного эфира, и/или поглощает или удерживает по меньшей мере приблизительно 0,5 мас. % абсорбционно связанной воды при хранении в осушающем воздухе, имеющем относительную влажность 50%, и/или имеют угол смачиваемости меньше чем 90°, в частности меньше чем 70°.

Более того, использование стеарата магния является особенно выгодным для применения в многодозировочных ингаляторах сухого порошка, которые содержат резервуар порошка, из которого индивидуальные дозы выводятся с помощью механизма дозировки. Однако использование стеарата магния также пригодно для улучшения влагостойкости единичной упаковки предварительной дозы, которая может присутствовать, например, в виде капсул.

Активное вещество, присутствующее в рецептурах, получаемых согласно изобретению, вообще может быть любым желательным фармацевтически активным веществом, которое может назначаться путем ингаляции в сухих порошках. Для того, чтобы активное вещество было ингалируемым, то есть, могло проходить в легкие, оно должно присутствовать в виде частиц, имеющих средний диаметр частиц (измеряемый как СМАД) не больше, чем приблизительно 10 мкм, например, от 1 до 10 мкм и, предпочтительно, приблизительно от 1 до 6 мкм. Такие микродисперсные частицы могут быть получены способами, которые по существу известны, например путем микронизации, регулируемого осаждения из подходящих растворителей (например, даже из сверхкритического диоксида углерода) или путем распылительной сушки, если надлежащим образом выбраны условия способа, причем они регулируются и осуществляются.

В качестве активного вещества рецептуры, которые могут быть получены согласно

изобретению, могут предпочтительно содержать бета-миметический агент, такой как левалбутерол, тербуталин, репротерол, салбутамол, салметерол, формотерол, фенотерол, кленбутерол, бамбутерол, тулобутерол, броксатерол, эпинефрин, изопреналин или гексопреналин, антихолинэргический агент, такой как тиотропий, ипратропий, окситропий или гликопирроний, кортикостероид, такой как бупропикарт, рофленид, будезонид, циклезонид, мометазон, флутиказон, беклометазон, лотепреднол или триамцинолон, антагонист лейкотриена, такой как андоласт, иралукаст, пранлукаст, имитродаст, сератродаст, зилейтон, зафирлукаст или монтелукаст, ингибитор фосфодиэстеразы, такой как филаминаст или пикламиласт, ингибитор PAF (фактор активации тромбоцитов), такой как апафант, форапафант или исрапафант, расширитель канала ионов калия, такой как амилорид или фуросемид, болеутоляющее средство, такое как морфин, фентанил, пентазоцин, бупренорфин, петидин, тилидин, метадон или героин, сильнодействующий агент, такой как силденафил, алпростадил или фентоламин, пептид или белок, такой как инсулин, эритропозтин, гонадотропин или вазопрессин, или фармацевтически приемлемые производные или соли этих веществ. В случае хирально активных веществ они могут присутствовать в виде оптического изомера, смеси диастереоизомеров или рацемата. По желанию, рецептуры согласно изобретению могут содержать два или более фармацевтически активных веществ.

Поскольку чувствительность к влаге часто создает большую проблему, особенно в случае активных веществ, которые присутствуют в виде соли или сложного эфира, применение стеарата магния является выгодным, особенно в случае рецептур сухого порошка, которые содержат по меньшей мере одно фармацевтически активное вещество в виде фармацевтически приемлемой соли, например, хлорида, бромида, иодида, нитрата, карбоната, сульфата, метилсульфата, фосфата, ацетата, бензоата, бензолсульфоната, фумарата, малоната, тартрата, сукцината, цитрата, лактата, глюконата, глютамата, эдетата, мезилата, паноата, пантотената или гидроксинафтоата, или фармацевтически активное вещество в виде фармацевтически приемлемого сложного эфира, например, ацетата, пропионата, фосфата, сукцината или этабоната.

Использование стеарата магния в рецептурах сухого порошка, которые содержат бета-миметический агент, и/или антихолинэргический агент, и/или кортикостероид, является особенно предпочтительным и в частности в рецептурах сухого порошка, которые содержат бета-миметический агент, и/или антихолинэргический агент, и/или кортикостероид, в виде фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, например бета-миметический агент в виде соли, такой как сульфат левалбутерола, фумарат формотерола, тартрат формотерола, сульфат салбутамола, ксинафоат салметерола (эфир салметерола и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты) или

антихолинэргический агент в виде соли, такой как бромистый окситропий, гликопирролат (бромистый гликопирроний), бромистый ипратропий, или бромистый тиотропий, или кортикостероид в виде сложного эфира, такого как дипропионат беклометазона, пропионат флутиказона, 16,21-диацетат триамцинолона, ацетонид-21-ацетат триамцинолона, ацетонид-21-динатрийфосфат триамцинолона, ацетонид-21-полусукцинат триамцинолона, фуроат мометазона, или этабонат лотепаднола, или их сочетание, такое как бромистый ипратропий в сочетании с сульфатом салбутамола.

В соответствии с дополнительным предпочтительным аспектом рецептуры, получаемые согласно изобретению, также могут содержать, в частности, кортикостероид, такой как циклезонид, рофленид, пропионат флутиказона, фуроат мометазона или этабонат лотепаднола, в сочетании с бета-миметическим агентом, таким как фумарат формотерола, тарtrat формотерола, сульфат левалбутерола или ксинафоат салметерола.

Количество активного вещества в рецептуре, получаемой согласно изобретению, может изменяться в широких пределах и может в значительной степени зависеть от типа активного вещества и, до некоторой степени, также от типа используемого порошкового ингалятора. Обычно концентрация активного вещества может составлять приблизительно от 0,1 до 10 мас.%, в частности приблизительно от 0,1 до 5 мас.%, в расчете на всю рецептуру. В некоторых случаях также могут применяться повышенные или пониженные концентрации, однако случаи, когда концентрация активного вещества ниже 0,001 мас.% или ниже 0,01 мас.%, встречаются редко.

Для точной дозировки по объему наиболее активных веществ или рецептур необходимо разбавлять активное вещество фармацевтически инертной средой для лекарства для того, чтобы получить величину единичной дозы, соответствующую требованиям точности дозировки. С этой целью микродисперсные частицы ингалируемого активного вещества смешиваются с фармацевтически инертными веществами (носителями). Согласно изобретению разбавление подбирают таким образом, чтобы количество вещества, подаваемого из порошкового ингалятора, точно соответствовало желаемой дозе. Фармакологически инертная среда для лекарства предпочтительно служит не только для разбавления, но также для регулирования текучести порошкообразной смеси, которая, по возможности, должна быть хорошей; и в случае "интерактивных или упорядоченных смесей", используемых предпочтительно, эта среда является веществом носителя, с которым микродисперсные частицы активного вещества связаны адгезией для того, чтобы достигнуть и поддерживать приемлемую степень смешения материала, то есть гомогенность смеси.

Предпочтительно, носитель присутствует в рецептуре, получаемой согласно изобретению, в виде частиц неингалируемого размера. Однако частицы носителя, с другой стороны, не должны быть слишком крупными,

так как это оказывает неблагоприятное воздействие на ДДЧ. Как правило, оптимальный размер частиц носителя, используемого в этом случае, зависит от требований и технических условий порошкового ингалятора, который предназначен для введения рецептуры. В контексте настоящего изобретения можно использовать носители, имеющие обычный размер частиц, причем специалист в этой области техники сможет легко определить оптимальный размер частиц для каждого случая. Однако в общем, средний диаметр частиц (СМАД) носителя может составлять приблизительно от 10 до 500 мкм и предпочтительно приблизительно от 50 до 200 мкм.

Степень адгезии частиц активного вещества на частицах носителя должна быть достаточной, чтобы не происходило расслоение смеси в ходе операций обработки, транспорта, хранения и дозирования; однако, с другой стороны, не настолько сильной, чтобы не обеспечивалось отделение частиц активного вещества во время респираторного потока к пациенту, которое должно быть, по возможности, количественным. Эффективность выделения частиц активного вещества особенно зависит, кроме физико-химических свойств активного вещества и аэродинамических свойств порошкового ингалятора, от свойств носителя, особенно от природы носителя и структуры его поверхности, среднего размера частиц и распределения частиц по размеру.

В контексте настоящего изобретения пригодны практически любые материалы носителя, которые обычно используются в рецептурах сухого порошка, например, моно- или дисахариды, такие как глюкоза, лактоза, моногидрат лактозы, сахароза или трегалоза, спирты сахаров, такие как маннит или ксилит, полимолочная кислота или циклодекстрин, глюкоза, трегалоза, и вообще, особенно предпочтительным является моногидрат лактозы. По желанию, рецептуры также могут содержать два или больше материалов носителя. Кроме неингалируемых частиц носителя, по желанию, рецептура также может содержать часть ингалируемых частиц носителя. Например, кроме относительно крупных частиц носителя - моногидрата лактозы, - рецептура может содержать часть, например, от 0,1 до 10 мас. %, микрочастиц моногидрата лактозы, которые могут иметь диаметр, например, не более 10 мкм, предпочтительно не более 5 мкм, по меньшей мере для 50% частиц.

Доля материала носителя в рецептурах, получаемых согласно изобретению, может изменяться в широких пределах, в зависимости от разбавления, необходимого или желательного для конкретного активного вещества и количества стеарата магния, использованного для улучшения влагостойкости. Доля материала носителя во всей рецептуре может составлять, например, приблизительно 80-99,9 мас. %, однако в некоторых случаях также могут быть выгодны повышенные или пониженные доли, в зависимости от активного вещества.

Концентрация стеарата магния также может изменяться в относительно широких пределах и может составлять, например, приблизительно от 0,001 до 10 мас.%, в

особенности приблизительно от 0,01 до 5 мас.%, в расчете на всю рецептуру, причем, как правило, предпочтительной является концентрация приблизительно от 0,1 до 2 мас.%. Однако, учитывая токсикологическую безвредность, обычно концентрация стеарата магния не будет превышать приблизительно 1 мас. %, но с другой стороны, обычно по меньшей мере приблизительно 0,25 мас. %, для того чтобы гарантировать высокую эффективность; было показано, что интервал концентраций приблизительно от 0,4 до 0,8 мас.%, предпочтительно приблизительно от 0,5 до 0,75 мас.%, является особенно приемлемым в большинстве случаев. Предпочтительно, стеарат магния используется как порошкообразный материал, причем конкретный размер частиц не имеет значения.

По желанию, рецептуры, получаемые согласно изобретению, могут содержать дополнительные компоненты. Однако рецептуры предпочтительно состоят из одного или нескольких фармацевтически инертных носителей, из одного или нескольких фармацевтически активных веществ и стеарата магния.

Рецептуры сухого порошка согласно изобретению могут быть получены совместным смешением фармацевтически инертного носителя с частицами неингалируемого размера (которые, по желанию, могут содержать часть частиц ингалируемого размера), высокодисперсные частицы фармацевтически активного вещества ингалируемого размера, например, имеющие средний диаметр не более 10 мкм (предпочтительно не более 5 мкм) и стеарат магния. В принципе, компоненты можно смешивать друг с другом в любой желаемой последовательности, однако осуществлять соответственно таким образом, чтобы частицы компонентов - независимо от адгезии с частицами носителя - удерживались практически как таковые, то есть без разрушения, например путем грануляции и т.п. Однако в соответствии с предпочтительным вариантом сначала можно приготовить предварительную смесь стеарата магния с носителем, а затем можно подмешивать частицы активного вещества. В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом, сначала готовят предварительную смесь активного вещества с носителем и затем подмешивают стеарат магния. Смешивание можно осуществлять, по существу, известным способом, например в барабанном смесителе. Однако предпочтительно, в этом способе можно добавлять порошкообразный стеарат магния, имеющий средний размер частиц приблизительно от 1 до 100 мкм, в частности приблизительно от 5 до 20 мкм.

Описанные рецептуры сухого порошка можно применять во всех традиционных ингаляторах сухого порошка. Особенно выгодно их использование в многодозировочном ингаляторе сухого порошка, который содержит резервуар с порошком, в частности во многодозировочном ингаляторе порошка, таком, как описано в WO-A-97/20589.

Аналогичным образом настоящее изобретение относится к рецептурам сухого порошка для ингаляции, имеющим

улучшенную влагостойкость, которые включают частицы фармацевтически инертного носителя неингалируемого размера, высокодисперсное фармацевтически активное вещество в виде частиц фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира ингалируемого размера (предпочтительно, имеющие средний диаметр частиц не более 10 мкм, в частности не более 5 мкм) и от 0,25 до 1 мас.% стеарата магния, в расчете на всю рецептуру. Предпочтительными рецептурами сухого порошка являются те, которые присутствуют в виде интерактивных смесей. Предпочтительные соли и сложные эфиры активного вещества, материалы носителя, интервалы концентраций, способы и т.п. очевидны из приведенного выше описания.

В дальнейшем изобретение иллюстрируется следующими ниже примерами. В этих примерах сокращение ОВ означает относительную атмосферную влажность; н/о означает, что рассматриваемая величина не определялась. В каждом случае испытания проводили, используя ингалятор сухого порошка типа SkyePharma mDI (фирма SkyePharma AG, Швейцария) согласно WO-A-97/20589. Параметры ДДЧ и ЧДЧ в каждом случае определяли, если не указано иное, используя спаренный импинжер. Если не указано иное, в каждом случае просеивание осуществляли, используя сито, имеющее отверстия 180 мкм. Для определения чувствительности к влаге сухие порошки хранили в открытом состоянии, без защиты от влаги во всех примерах, кроме примера 7.

#### Пример 1

Моногидрат лактозы (198,46 г), имеющий определенный размер частиц: меньше 200 мкм - 100%, меньше 125 мкм - 50% и меньше 75 мкм - 10% частиц (ситовой анализ), просеивают и смешивают с 1 г просеянного стеарата магния, используя барабанный смеситель. После этого добавляют 0,54 г дигидрата фумарата формотерола, и предварительную смесь просеивают и смешивают. Полученной таким образом смесью заполняют соответствующее дозирующее устройство ингалятора сухого порошка. Для точного аналитического определения размера частиц и особенно ДДЧ и ЧДЧ высвобождают соответствующее количество доз, которые собирают в импинжере или импакторе, описанных в Европейской фармакопее (ЕФ) или в других национальных Правилах, например, в "сдвоенном импинжере" или в "многоступенчатом жидкостном импинжере" по методикам, которые также описаны в ЕФ. Уловленные и осажденные частицы активного вещества обрабатывают по стандартным аналитическим методикам, чтобы получить растворы образцов, и определяют количество активного вещества, осажденного для каждого интервала размеров. Для определения стабильности в отношении влаги образцы ингалируемых порошков хранят на воздухе, при 40°C и относительной атмосферной влажности 75%, или в других подходящих условиях, в течение времени от нескольких суток до недель, и затем испытывают в описанном выше порошковом ингаляторе.

Результаты, полученные с

использованием приготовленной тройной смеси (рецептура 1-А) и с использованием традиционных смесей (рецептуры 1-В и 1-С) в 5-ступенчатом жидкостном импинжере по ЕФ, и составы смесей (в мас.%) приведены в табл. 1. По сравнению с традиционными интерактивными смесями тройная смесь со стеаратом магния согласно изобретению обладает преимуществами: повышенными значениями ДДЧ и ЧДЧ и значительно улучшенной стабильностью показателей ДДЧ и ЧДЧ при хранении при 40°C и ОВ 75%. Как показывают результаты для рецептуры 1-С, в традиционных рецептурах, за счет добавления микрочастиц лактозы, конечно, может быть достигнуто начальное увеличение показателей ДДЧ и ЧДЧ, но не улучшение защиты от воздействия повышенной температуры и влажности. Таким же образом это очевидно из величин СМАД, определенных для рецептур 1-А и 1-С сразу после их приготовления, или после хранения сухого порошка в течение 7 или 13 суток при 40°C и ОВ 75%: для рецептуры 1-А после приготовления 1,8 мкм, спустя 7 суток 1,9 мкм и спустя 13 суток 1,9 мкм; для рецептуры 1-С после приготовления 2,2 мкм, спустя 7 суток 2,5 мкм и спустя 13 суток 5,5 мкм. В отличие от традиционной рецептуры, для рецептуры согласно изобретению величина СМАД остается постоянной, что подтверждает результаты исследования ДДЧ и ЧДЧ.

#### Пример 2

Моногидрат лактозы (97,23 г), имеющий определенный размер частиц: меньше 200 мкм - 100%, меньше 125 мкм - 50% и меньше 75 мкм - 10% частиц (ситовой анализ), просеивают и смешивают с 2,5 г микрочастиц просеянного моногидрата лактозы (50% частиц меньше 5 мкм) в барабанном смесителе. После этого добавляют 0,27 г дигидрата фумарата формотерола, и предварительную смесь просеивают и смешивают. Полученную таким образом смесь смешивают с 0,125 г просеянного стеарата магния, и заполняют соответствующее дозирующее устройство ингалятора сухого порошка. Для аналитического определения ДДЧ и ЧДЧ высвобождают соответствующее количество доз, которые собирают в сдвоенном импинжере или в многоступенчатом жидкостном импинжере. Уловленные и осажденные частицы активного вещества обрабатывают по стандартным аналитическим методикам, чтобы получить растворы образцов, и определяют количество активного вещества, осажденного для каждого интервала размеров. Для определения стабильности в отношении влаги образцы ингалируемых порошков хранят на воздухе при 40 °С и ОВ 75% в течение нескольких суток и затем испытывают в описанном выше порошковом ингаляторе.

Результаты, полученные для приготовленной смеси (рецептура 2) и для традиционной смеси (рецептура 1-С) в 5-ступенчатом жидкостном импинжере по ЕФ, и составы смесей (в мас.%) приведены в табл. 2. По сравнению с традиционной интерактивной смесью смесь со стеаратом магния согласно изобретению обладает преимуществами - повышенными значениями ДДЧ или ЧДЧ и улучшенной стабильностью

показателей ДДЧ и ЧДЧ при хранении при 40 °С и ОВ 75%.

#### Пример 3

Моногидрат лактозы (97 г), имеющий определенный размер частиц: меньше 110 мкм - 90%, меньше 70 мкм - 50% и меньше 40 мкм - 10% частиц (ситовой анализ), просеивают и смешивают с 0,5 г микрочастиц просеянного стеарата магния в барабанном смесителе. После этого добавляют 2,5 г сульфата салбутамола, и предварительную смесь просеивают и смешивают. Полученной таким образом смесью заполняют соответствующее дозирующее устройство ингалятора сухого порошка. Для аналитического определения ДДЧ и ЧДЧ высвобождают соответствующее количество доз, которые собирают в сдвоенном импинжере. Уловленные и осажденные частицы активного вещества обрабатывают по стандартным аналитическим методикам, чтобы получить растворы образцов, и определяют количество активного вещества, осажденного для каждого интервала размеров. Для определения стабильности в отношении влаги образцы ингалируемых порошков хранят на воздухе при 40 °С и ОВ 75% в течение 7 суток и затем испытывают в описанном выше порошковом ингаляторе.

Результаты, полученные для приготовленной тройной смеси (рецептура 3А) и для традиционной бинарной смеси (рецептура 3-В) в сдвоенном импинжере по ЕФ, и составы смесей (в мас.%) приведены в табл. 3. Для тройной смеси со стеаратом магния достигаются повышенные значения ДДЧ или ЧДЧ, которые более стабильны при хранении при 40°C и ОВ 75%.

#### Пример 4

Моногидрат лактозы (1196 г), имеющий определенный размер частиц: меньше 315 мкм - 100%, меньше 150 мкм - 55-90% и меньше 63 мкм - в лучшем случае 10% частиц (ситовой анализ), просеивают и смешивают с 3 г просеянного стеарата магния в барабанном смесителе (барабанной мешалке). После этого добавляют 1,44 г дигидрата фумарата формотерола, и предварительную смесь просеивают и смешивают. Аналогично, при варьировании величины загрузки, параметров процесса и количеств стеарата магния и фумарата формотерола были приготовлены дополнительные рецептуры для того, чтобы исследовать влияние этих параметров на стабильность ДДЧ. Полученной смесью после приготовления или после последующего хранения в открытом состоянии при повышенной температуре и влажности заполняют соответствующее дозирующее устройство ингалятора сухого порошка. Распределение частиц по размеру вне организма и величины ДДЧ и ЧДЧ определяют из соответствующего количества доз с использованием многоступенчатого жидкостного импинжера.

Результаты показывают, что при получении порошкообразных смесей с использованием барабанного смесителя по сути только концентрация стеарата магния ответственна за стабильность величины ДДЧ, в то время как другие параметры в исследованном интервале практически не оказывают влияния на стабильность при повышенной влажности. В табл. 4 обобщены

данные о величине загрузки, концентрации стеарата магния (СМ) и концентрации дигидрата fumarата формотерола (ФФ) для некоторых представительных смесей и их значения ЧДЧ, измеренные в 5-ступенчатом жидкостном импинжере в соответствии с ЕФ, которые были определены сразу после получения или после хранения при 40 °С и ОВ 75%, в течение 7 суток. В таблице приведены средние значения из трех измерений для каждого параметра. Результаты показывают, что, если концентрация стеарата магния является соответствующей, то на показатель ЧДЧ уже больше не оказывают вредного воздействия повышенная температура и влажность. Более того, по-видимому, показатель ЧДЧ, равный 32,3%, измеренный для рецептуры 1-А после хранения в течение 3 недель при 40 °С и ОВ 75%, указывает, что даже при концентрации стеарата магния ниже оптимальной обеспечивается долговременная защита от воздействия повышенной температуры и влажности.

#### Пример 5

Моногидрат лактозы (49,5 г), имеющий определенный размер частиц: меньше 200 мкм - 100%, меньше 125 мкм - 50% и меньше 75 мкм - 10% частиц (ситовой анализ), просеивают и смешивают с 0,25 г просеянного стеарата магния в барабанном смесителе. После этого добавляют 0,25 г сульфата салбутамола, и предварительную смесь просеивают и смешивают. Аналогично, при варьировании концентрации стеарата магния (СМ) и сульфата салбутамола (СС, были приготовлены дополнительные смеси, указанные в табл. 5. Полученной смесью, после приготовления или после хранения в открытом состоянии при 40 °С и ОВ 75%, в течение 5 или 21 суток, заполняют соответствующее дозирующее устройство ингалятора сухого порошка. Для определения ДДЧ или ЧДЧ высвобождают соответствующее количество доз в сдвоенном импинжере в соответствии с ЕФ, собирают и аналитически определяют содержание активного вещества в индивидуальных фракциях.

Указанные в табл. 5 величины ЧДЧ (среднее значение из двух измерений), демонстрируют, что стеарат магния обеспечивает защиту от повышенной температуры и влажности, даже в случае чувствительного к влаге активного вещества - сульфата салбутамола, однако стабилизация ЧДЧ достигается только при более высокой концентрации стеарата магния, чем в случае препаратов fumarата формотерола.

#### Пример 6

Моногидрат лактозы (99,2 г), имеющий определенный размер частиц: меньше 315 мкм - 100%, меньше 150 мкм - 55-90% и меньше 63 мкм - в лучшем случае 10% частиц (ситовой анализ), просеивают и смешивают с 0,5 г просеянного стеарата магния в барабанном смесителе. После этого добавляют 0,34 г бромистого тиотропия, и предварительную смесь просеивают и смешивают. Полученной смесью после приготовления или после хранения в открытом состоянии при 40 °С и ОВ 75% в течение 7 суток заполняют соответствующее дозирующее устройство ингалятора сухого порошка. Для определения ДДЧ или ЧДЧ высвобождают и собирают соответствующее

количество доз в сдвоенном импинжере в соответствии с ЕФ и аналитически определяют содержание активного вещества в индивидуальных фракциях. Для образцов, заполненных сразу после приготовления, величина ДДЧ составляет 8,0 мкг и величина ЧДЧ 48,4% (среднее значение из двух измерений); для образцов, выдержанных в течение 7 суток во влажных условиях, величина ДДЧ составляет 6,9 мкг и величина ЧДЧ 43,0% (среднее значение из 4 измерений); то есть, стабилизация добавкой 0,5% стеарата магния обеспечивает достаточно равномерные значения ДДЧ или ЧДЧ, даже в случае чувствительного к влаге бромистого тиотропия.

#### Пример 7

Для исследования влияния повышенной влажности и повышенной температуры на рецептуру согласно изобретению в условиях, близких к реальным, заполняют каждый ингалятор сухого порошка типа SkyePharma mDI (фирма SkyePharma AG, Швейцария), описанный в документе WO-A-97/20589, 2 г свежеприготовленного сухого порошка по примеру 1, который содержит 99,23 мас.% моногидрата лактозы, 0,50 мас.% стеарата магния и 0,27 мас.% микрочастиц дигидрата fumarата формотерола (рецептура 1-А). Данные, полученные вне организма, определяли сразу после заполнения и через 3, 6 и 12 месяцев хранения негерметизированных ингаляторов, без защиты от влаги, в различных условиях температуры и влажности. Величины высвобождаемой дозы и перемещаемой массы определяли с использованием тактов 2-4, 149-152 и 298-300 из всех трех ингаляторов; дозы высвобождались в воронку Бюхнера по методике, описанной Коллинзом на конференции "Подача лекарств в легкие VIII", Лондон, декабрь 1998 (текст сообщений, стр.116-119). Величины ДДЧ и ЧДЧ определяли при подаче 60 л/мин с помощью пятиступенчатого жидкостного импактора по ЕФ с использованием тактов 6-15, и 287-296 из всех трех ингаляторов. Приведенные в табл. 6 средние значения и относительные стандартные отклонения показывают, что на рецептуру согласно изобретению уже больше не оказывает вредное воздействие длительные сроки хранения даже в условиях сравнительно высокой температуры и влажности.

#### Пример 8

По аналогии с примером 4 получают сухой порошок, содержащий 0,2 мас.% дигидрата fumarата формотерола, 0,5 мас.% гликопирролата, 0,5 мас.% стеарата магния и 98,8 мас.% моногидрата лактозы.

#### Формула изобретения:

1. Применение стеарата магния в качестве средства для увеличения влагостойкости рецептуры сухого порошка для ингаляции, содержащей фармацевтически инертный носитель в виде частиц неингалируемого размера и тонко измельченное фармацевтически активное вещество в виде частиц ингалируемого размера, с целью улучшения влагостойкости.

2. Применение стеарата магния в качестве средства для уменьшения влияния проникающей влажности на тонкую фракцию частиц рецептуры сухого порошка для ингаляции, содержащей фармацевтически

инертный носитель в виде частиц неингалируемого размера и тонко измельченное фармацевтически активное вещество в виде частиц ингалируемого размера.

3. Применение по п.1 или 2, в котором фармацевтически инертный носитель, тонко измельченное активное вещество и стеарат магния присутствуют в виде интерактивной смеси.

4. Применение по любому из пп.1-3, в котором стеарат магния используют в концентрации от 0,1 до 2 мас.%, в расчете на всю рецептуру.

5. Применение по любому из пп.1-4, в котором стеарат магния используют в концентрации от 0,25 до 1 мас.%, предпочтительно от 0,4 до 0,8 мас.%, в расчете на всю рецептуру.

6. Применение по любому из пп.1-5, в котором композиция активного вещества и носителя имеет высокую чувствительность к влиянию атмосферной влажности.

7. Применение по любому из пп.1-6, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве фармацевтически активного вещества бета-миметический агент, антихолинэргический агент, кортикостероид, антагонист лейкотриена, ингибитор фосфодиэстеразы, ингибитор PAF, расширитель канала ионов калия, болеутоляющее средство, сильнодействующий агент, пептид или белок, предпочтительно бета-миметический агент, и/или антихолинэргический агент, и/или кортикостероид.

8. Применение по любому из пп.1-7, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве фармацевтически активного вещества бета-миметический агент из группы, включающей левалбутерол, тербуталин, репротерол, салбутамол, салметерол, формотерол, фенотерол, кленбутерол, бамбутерол, тулобутерол, броксатерол, эпинефрин, изопреналин или гексопреналин, антихолинэргический агент из группы, включающей тиотропий, ипратропий, окситропий или гликопирроний, кортикостероид из группы, включающей бупропидин, будезонид, циклезонид, мометазон, флутиказон, беклометазон, лотепреднол или триамцинолон, антагонист лейкотриена из группы, включающей андоласт, иралукаст, пранлукаст, имитродаст, сератродаст, зилейтон, зафирлукаст или монтелукаст, ингибитор фосфодиэстеразы из группы, включающей филаминаст и пикламиласт, ингибитор PAF из группы, включающей апафант, форапафант и и سراпафант, расширитель канала ионов калия из группы, включающей амилорид и фуросемид, болеутоляющее средство из группы, включающей морфин, фентанил, пентазоцин, бупренорфин, петидин, тилидин, метадон или героин, сильнодействующий агент из группы, включающей силденафил, алпростадил и фентоламин, пептид или белок из группы, включающей инсулин, эритропоэтин, гонадотропин или вазопрессин, или фармацевтически приемлемая производная, или соль одного из этих веществ.

9. Применение по любому из пп.1-8, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве фармацевтически активного

вещества бета-миметический агент из группы, включающей левалбутерол, салбутамол, салметерол, формотерол, фенотерол, кленбутерол, бамбутерол, тулобутерол, броксатерол, эпинефрин, изопреналин и гексопреналин, антихолинэргический агент из группы, включающей тиотропий, ипратропий, окситропий и гликопирроний, кортикостероид из группы, включающей будезонид, циклезонид, мометазон, флутиказон, беклометазон, лотепреднол и триамцинолон, антагонист лейкотриена из группы, включающей зилейтон, зафирлукаст и монтелукаст, расширитель канала ионов калия из группы, включающей амилорид и фуросемид, болеутоляющее средство из группы, включающей морфин, фентанил, пентазоцин, бупренорфин, петидин, тилидин, метадон и героин, сильнодействующий агент из группы, включающей силденафил, алпростадил и фентоламин, пептид или белок из группы, включающей инсулин, эритропоэтин, гонадотропин и вазопрессин, или фармацевтически приемлемая производная, или соль одного из этих веществ.

10. Применение по любому из пп.1-9, в котором рецептура сухого порошка содержит фармацевтически активное вещество, которое присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

11. Применение по любому из пп.1-10, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве фармацевтически активного вещества бета-миметический агент, и/или антихолинэргический агент, и/или кортикостероид, которое присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

12. Применение по любому из пп.1-11, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве фармацевтически активного вещества бета-миметический агент из группы, включающей сульфат левалбутерола, фумарат формотерола, тартрат формотерола, сульфат салбутамола и ксинафоат салметерола, и/или антихолинэргический агент из группы, включающей бромистый окситропий, гликопирролат, бромистый ипратропий и бромистый тиотропий.

13. Применение по любому из пп.1-12, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве фармацевтически активного вещества формотерол или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Применение по любому из пп.1-13, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве фармацевтически активного вещества кортикостероид из группы, включающей дипропионат беклометазона, пропионат флутиказона, 16,21-диацетат триамцинолона, ацетонид-21-ацетат триамцинолона, ацетонид-21-динатрийфосфат триамцинолона, ацетонид-21-полусукцинат триамцинолона, фуроат мометазона и этабонат лотепреднола.

15. Применение по любому из пп.1-14, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве фармацевтически активного вещества кортикостероид в сочетании с бета-миметическим агентом, предпочтительно, кортикостероид из группы,

включающей циклезонид, рофлепонид, пропионат флутиказона, фуоат мометазона и этабонат лотепреднола в сочетании с бета-миметическим агентом из группы, включающей фумарат формотерола, тартрат формотерола, сульфат левалбутерола и ксинафоат салметерола.

16. Применение по любому из пп.1-15, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве носителя моно- или дисахариды, спирты сахаров, полимолочную кислоту или циклодекстрин.

17. Применение по любому из пп.1-16, в котором рецептура сухого порошка содержит в качестве носителя глюкозу, моногидрат лактозы или трегалозу.

18. Применение по любому из пп.1-17, где стеарат магния в качестве средства для увеличения влагостойкости рецептуры сухого порошка для ингаляции смешан с

фармацевтически инертным носителем, имеющим неингалируемый размер частиц и тонко разделенным фармацевтически активным веществом с ингалируемым размером частиц.

5 19. Применение по п.18, где увеличение влагостойкости рецептуры сухого порошка для ингаляции происходит за счет подмешивания к предварительной смеси стеарата магния активного вещества.

10 20. Применение по п.18, где увеличение влагостойкости рецептуры сухого порошка для ингаляции происходит за счет подмешивания стеарата к предварительной смеси активного вещества и носителя.

15 21. Применение по любому из пп.1-20 для использования в ингаляторе сухого порошка, предпочтительно в многодозировочном ингаляторе сухого порошка, который содержит резервуар порошка.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Рецептура	1-А, %	1-В, % (сопоставление)	1-С, % (сопоставление)
Моногидрат лактозы	99,23	99,73	97,24
Микрочастицы моногидрата лактозы	0,00	0,00	2,49
Стеарат магния	0,50	0,00	0,00
Микрочастицы дигидрата фумарата формотерола	0,27	0,27	0,27
ДДЧ после приготовления (мкг/такт)	4,7	1,3	3,3
ДДЧ спустя 3-4 суток при 40°C и ОВ 75% (мкг/такт)	4,5	н/о	1,0
ЧДЧ после приготовления (найденно активного вещества, %)	42,5	13,7	35,9
ЧДЧ спустя 3-4 суток при 40°C и ОВ 75% (найденно активного вещества, %)	37,3	н/о	11,0

Таблица 2

Рецептура	2, %	1-С, % (сопоставление)
Моногидрат лактозы	96,75	97,24
Микрочастицы моногидрата лактозы	2,48	2,49
Стеарат магния	0,50	0,00
Микрочастицы дигидрата фумарата формотерола	0,27	0,27
ДДЧ после приготовления (мкг/такт)	5,3	3,3
ДДЧ спустя 3-4 суток при 40°C и ОВ 75% (мкг/такт)	н/о	1,0
ЧДЧ после приготовления (найденно активного вещества, %)	41,4	35,9
ЧДЧ спустя 3-4 суток при 40°C и ОВ 75% (найденно активного вещества, %)	н/о	11,0

RU 2221552 C2

RU 2221552 C2

Таблица 3

Рецептура	3-А, %	3-В, % (сопоставление)
Моногидрат лактозы	97,00	97,50
Стеарат магния	0,50	0,00
Микрочастицы сульфата салбутамола	2,50	2,50
ДДЧ после приготовления (мкг/такт)	39,5	26,2
ДДЧ спустя 7 суток при 40°C и ОВ 75% (мкг/такт)	27,8	11,3
ЧДЧ после приготовления (найденно активного вещества, %)	37,4	25,3
ЧДЧ спустя 3-4 суток при 40°C и ОВ 75% (найденно активного вещества, %)	35,6	9,7

Таблица 4

Рецептура	Масса загрузки, кг	Стеарат магния, масс. %	ФФ, масс. %	ЧДЧ, % в тот же день	ЧДЧ, % спустя 7 сут.
4-А	1,2	0,25	0,12	42,5	33,6
4-В	4,8	0,50	0,12	49,3	н/о
4-С	4,8	0,75	0,12	56,9	56,8
4-Д	1,2	0,25	0,34	50,0	33,5
4-Е	4,8	0,50	0,34	58,1	н/о
4-Ф	4,8	0,75	0,34	59,2	57,2
1-С (сопоставление)	0,2	0,00	0,27	39,7	12,3
1-А	0,2	0,50	0,27	44,8	32,5

RU 2221552 C2

RU 2221552 C2

Таблица 5

Рецептура	Стеарат магния, масс. %	СС, масс. %	ЧДЧ, % спустя		
			0 суток	5 суток	7 суток
5-A	0,5	0,5	9,3	14,2	12,0
5-B	0,5	1,0	22,3	17,1	14,9
5-C	0,5	2,5	30,2	25,6	22,3
5-D	1,0	0,5	19,0	18,8	13,5
5-E	1,0	1,0	23,0	20,1	15,8
5-F	1,0	2,5	25,0	22,6	20,8
5-G	2,5	1,0	22,7	23,4	21,5
5-H	2,5	2,5	25,9	26,4	27,4
Сопоставление:					
5-I	0,00	0,5	13,5	5,3	4,0
5-J	0,00	1,0	19,7	9,5	6,6
5-K	0,00	2,5	25,3	14,8	13,9

Таблица 6

Хранение	Перемещаемая масса, г	Высвобождаемая доза, мкг	ЧДЧ, %	ДДЧ, мкг
нет	6,0 ( $\pm 5,4\%$ )	10,2 ( $\pm 10,1\%$ )	43,5	6,0
25°C/ОВ 60%:				
3 мес.	6,1 ( $\pm 4,8\%$ )	10,5 ( $\pm 9,5\%$ )	40,8	5,4
6 мес.	5,9 ( $\pm 8,2\%$ )	10,9 ( $\pm 6,9\%$ )	47,8	7,0
12 мес.	6,1 ( $\pm 5,0\%$ )	12,1 ( $\pm 5,9\%$ )	42,2	5,9
30°C/ОВ 70%:				
3 мес.	6,1 ( $\pm 6,9\%$ )	11,0 ( $\pm 12,9\%$ )	40,1	5,6
6 мес.	6,2 ( $\pm 8,7\%$ )	10,6 ( $\pm 11,5\%$ )	39,9	5,7
12 мес.	6,3 ( $\pm 4,3\%$ )	10,7 ( $\pm 5,9\%$ )	42,0	5,7
40°C/ОВ 75%:				
3 мес.	5,8 ( $\pm 9,7\%$ )	9,9 ( $\pm 9,8\%$ )	38,1	5,2
6 мес.	6,0 ( $\pm 19,5\%$ )	10,3 ( $\pm 19,2\%$ )	35,1	4,9
12 мес.	6,7 ( $\pm 6,8\%$ )	10,7 ( $\pm 7,9\%$ )	37,9	5,4

RU 2221552 C2

RU 2221552 C2