



(51) МПК

A61K 9/12 (2006.01)*A61K 9/14* (2006.01)*A61K 31/198* (2006.01)*A61K 31/727* (2006.01)*A61P 11/12* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2006112583/15, 15.09.2004**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.09.2004(30) Конвенционный приоритет:
15.09.2003 GB 0321611.6
28.11.2003 GB 0327723.3(43) Дата публикации заявки: **10.11.2007**(45) Опубликовано: **10.08.2009** Бюл. № 22(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 0115672 A1, 03.08.2001. WO 03068188**
A1, 21.08.2003. WO 03068187 A1, 21.08.2003.
WO 980413 A1, 05.02.1998. WO 9600610 A1,
11.01.1996. WO 9501324 A, 12.01.1995. RU
2198181 C2, 10.02.2003.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **17.04.2006**(86) Заявка РСТ:
GB 2004/003932 (15.09.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/025540 (24.03.2005)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

МОРТОН Дэвид (GB),
ГАНДЕРТОН Дэвид (GB),
СТЭНИФОРТ Джон (GB),
КАМЛАГ Йорик (GB)

(73) Патентообладатель(и):

ВЕКТУРА ЛИМИТЕД (GB)**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к фармацевтическим композициям, предназначенным для лечения заболеваний, при которых присутствует избыток слизи в дыхательном тракте, таких как цистопиброз и хроническая обструктивная болезнь легких. Предложена композиция, способствующая выведению слизи, включающая один или более гликозаминогликанов и аминокислоту, которая представляет собой сухой порошок

для ингаляции легких. Предложено применение фармкомпозиции, способствующей выведению слизи, в терапии. Предложен способ лечения легочного заболевания. Предложен способ получения композиции, включающий распылительную сушку одного или более гликозаминогликанов. Предложен способ получения композиции, включающий струйное измельчение частиц одного или более гликозаминогликанов. Изобретение дает возможность эффективно дозировать

RU 2 3 6 3 4 4 8 C 2

RU 2 3 6 3 4 4 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61K 31/198** (2006.01)**A61K 31/727** (2006.01)**A61P 11/12** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006112583/15, 15.09.2004**(24) Effective date for property rights:
15.09.2004(30) Priority:
15.09.2003 GB 0321611.6
28.11.2003 GB 0327723.3(43) Application published: **10.11.2007**(45) Date of publication: **10.08.2009 Bull. 22**(85) Commencement of national phase: **17.04.2006**(86) PCT application:
GB 2004/003932 (15.09.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/025540 (24.03.2005)Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):

MORTON Dehvid (GB),
GANDERTON Dehvid (GB),
STEHNIFORT Dzhon (GB),
KAMLAG Jorik (GB)

(73) Proprietor(s):

VEKTURA LIMITED (GB)**(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to pharmaceutical compositions meant for treating diseases for which there is excess mucus in the respiratory channel, such as cytofibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. Proposed is a composition which promotes excretion of mucus, containing one or several glycosaminoglycans and amino acid, which is a dry mixture lung inhalation. Proposed is use of a pharmaceutical

composition, which promotes excretion of mucus, in therapy. A method of treating lung disease is proposed. A method of producing a composition, involving spray drying of one or more glycosaminoglycans, is proposed. A method of producing a composition, involving jet grinding of one or more glycosaminoglycans, is proposed.

EFFECT: possibility of effective dosing mucoactive agents in form of dry powders.

32 cl, 3 tbl, 4 dwg

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые пригодны для лечения заболеваний, при которых в респираторном тракте присутствует избыток слизи, таких как цистозифброз и хроническая обструктивная болезнь легких. В частности, данное изобретение относится к фармацевтическим композициям для введения путем легочной ингаляции.

Слизь представляет собой вязкий гель, свойства которого зависят от ряда факторов. Слизь в основном образована смесью различных количеств гликопротеинов слизи, воды, низкомолекулярных ионов, белков и липидов. Эти компоненты взаимодействуют посредством ряда путей, и эти взаимодействия создают трехмерную структуру геля и определяют вязкость и упругость геля.

Муцин является основным полимерным компонентом геля слизи и состоит из пептидной основной цепи с гликозилированным и негликозилированным доменами и олигосахаридными цепями. Наличие сульфатированных и сиаловых концов делает молекулу высокополианионной. Муцины образуют полидисперсную группу линейных полимеров с плотным расположением зарядов, некоторые из которых имеют длину до 6 мкм при беспорядочном сплетении. Реологические свойства в основном зависят от плотности сплетения, которая, в свою очередь, определяется степенью гидратации слизи и длины молекулы муцина. Некротические активированные нейтрофилы выделяют большие количества ДНК, актина и белков, которые также полимеризуются и взаимодействуют с муцином. Этот процесс значительно повышает плотность переплетения с образованием высоковязкоупругих гелей слизи.

Разные типы связей в слизи дыхательных путей влияют на химические и физические свойства слизи, такие как вязкоупругие свойства. Дисульфидные связи являются ковалентными связями, которые соединяют гликопротеиновые субъединицы в большие, протяженные макромолекулярные цепи, известные как муцины. Поперечные связи образуются между соседними муциновыми полимерами, возможно в результате их большого размера. Сахаридные элементы, которые образуют олигосахаридные боковые цепи и отвечают за примерно 80% веса муцина, образуют водородные связи с комплиментарными единицами на соседних муцинах. Хотя каждая отдельная связь слаба и легко диссоциирует, существует очень большое число связывающих сайтов, что делает это значительным видом связывания в слизи. Кроме того, муцины также являются ионизированными, содержащими как положительно заряженные аминокислотные остатки, так и отрицательно заряженные фрагменты сахара, главным образом, силовую кислоту и сульфатированные остатки. Степень ионизации муцина может действительно повышаться при заболевании дыхательных путей.

Например, при цистозифброзе (ЦФ) пропорция сульфатированных остатков дополнительно повышается из-за изменений активности гликозилтрансферазы в аппарате Гольджи. Ионные взаимодействия между фиксированными отрицательными зарядами дают в результате более плотную, более удлиненную макромолекулярную конформацию, эффективно повышая размер полимера и увеличивая число сплетений.

И, наконец, при болезнях дыхательных путей, характеризующихся инфекцией и воспалением, таких как ЦФ, ДНК с высоким молекулярным весом и волокна актина высвобождаются погибающими лейкоцитами, а экзополисахариды секретируются бактериями. Эти вещества дополнительно добавляют связывание и объем слизи.

Слизь является определяющим компонентом основного механизма защиты респираторного тракта, задерживающим вдыхаемые частицы и микробный материал для удаления с помощью мукоцилиарной системы. Однако, когда этот механизм не способен достаточно очистить легкие, слизь накапливается и должна быть откашливана

в виде мокроты, иначе она останется в дыхательном тракте и может спровоцировать колонизацию микроорганизмами, что может привести к хроническому воспалению легких и обструкции.

Задержка слизи в респираторном тракте представляет особую проблему, так как это не только затрудняет проходимость дыхательных путей, но также облегчает инфицирование и способствует циклу самосохранения инфекции и воспаления. Патологические агенты, такие как бактерии (например, *Pseudomonas aeruginosa*), часто способны образовывать колонии в слизи.

Проблемы имеют тенденцию возникать, когда первоначальное бактериальное инфицирование стимулирует хемотаксис нейтрофилов, но нейтрофилы не способны эффективно очищать дыхательные пути. Дефектный апоптоз нейтрофилов и нарушенный фагоцитоз являются ключевыми факторами в патогенезе заболевания легких при ЦФ. Протеазы нейтрофилов и оксиданты высвобождаются при данном процессе, и эти вещества обладают рядом эффектов. Они вызывают как повреждение клеток, так и нарушение цилиарного движения. Они также являются сильными средствами повышения секреции и действительно дополнительно увеличивают секрецию слизи. Данные протеазы расщепляют также антипротеазы и клеточные поверхностные маркеры, дополнительно нарушая механизмы защиты хозяина. Таким образом, цикл сохраняется, так как эти эффекты дополнительно нарушают клиренс слизи в то же самое время, увеличивая секрецию слизи, способствуя сохранению бактерий и способствуя воспалению дыхательных путей. Поэтому неспособность нейтрофилов очищать дыхательные пути от первичного инфицирования действительно приводит к быстрому ухудшению ситуации, и данный процесс отвечает за большие заболеваемость и смертность, наблюдаемые у пациентов с ЦФ.

Существуют две главные причины сохранения слизи. Первой является гиперсекреция слизи в дыхательных путях, когда организм продуцирует и секретирует повышенные уровни слизи, а мукоцилиарная система не способна справиться с большими количествами слизи и освободить от большего количества слизи достаточно быстро. Второй причиной является то, что слизь имеет ненормальную вязкоупругость. Когда слизь имеет необычно высокую вязкоупругость, мукоцилиарной системе значительно труднее передвигать слизь и освободить от нее дыхательные пути.

Средства, которые влияют на слизь таким образом, что помогают ее клиренсу, традиционно называли «муколитическими» средствами. Однако этот термин может быть неточным, поскольку часть из рассматриваемых средств проявляет свое действие на слизь не посредством лизиса. Поэтому средства, которые помогают удалению слизи, здесь называются мукоактивными средствами.

Классические направления воздействия, предпринимаемые для лечения лиц, страдающих гиперсекрецией и/или ненормальной вязкоупругостью слизи дыхательных путей, включают терапию антибиотиками, применение бронхолитиков, использование системных или ингаляционных кортикостероидов или пероральное введение отхаркивающих средств для разжижения слизи. Также известно лечение данных пациентов аэрозольно доставляемыми «муколитическими» средствами, такими как вода и гипертонический раствор соли. Для лечения пациентов с ЦФ использовали рекомбинантную человеческую ДНКазу I (рчДНКазу). РчДНКазу, как полагают, ферментативно расщепляет свободную ДНК, высвобожденную в жидкость на поверхности дыхательных путей из бактерий, нейтрофилов и обломков других клеток. Она является той ДНК, которая, как полагают, способствует повышенной

вязкоупругости слизи у пациентов с ЦФ.

Однако этим общепринятым подходам соответствует только ограниченный успех, и существует необходимость в дешевом и эффективном лечении задержки слизи в легких. Кроме того, целью данного изобретения является предоставление лечения, которое должно приводить к снижению упругости и вязкости слизи, а также делает возможным клиренс посредством работы ресничек.

Такие средства как рчДНКазы, которая расщепляет свободную ДНК в слизи, и гельзолин, который расщепляет актин в слизи, как было показано, влияют на упругость компонентов сетки, что противодействует вязкости. В исследованиях на моделях это будет направлено на облегчение кашля и очищение дыхательных путей, а не как помощь очищению посредством работы ресничек.

Предполагалось, что средства, которые разрывают поперечные связи в слизи, вызывают снижение как упругости, так и вязкости. Это является предпочтительным результатом, так как это приведет к улучшению цилиарного клиренса по исследованиям на модели.

Декстраны, как было определено в международной публикации № WO 99/01141, являются потенциально пригодным средством для улучшения удаления слизи. В этой патентной заявке предполагают на основании моделей *in vitro*, что декстраны снижают вязкоупругость слизи и повышают способность к устранению слизи реснитчатым эпителием. Декстраны, как полагают, обладают этим действием посредством разрыва водородных связей между муцинами в трехмерной структуре слизи. Предложена гипотеза о том, что декстраны конкурируют с муцином в отношении сайтов водородных связей, приводя в результате к замене декстрановыми углеводными группами олигосахаридных групп, связанных с высокомолекулярными пептидами муцина, которые образуют гель слизи. Используемые декстраны имеют значительно меньший молекулярный вес, и поэтому эти новые водородные связи являются структурно и реологически неэффективными, снижая, таким образом, общую плотность поперечного связывания в слизи, и это, как полагают, облегчает устранение слизи с помощью цилиарного и кашлевого механизмов.

В более поздней патентной заявке, международная публикация № WO 01/15672, кроме того, предполагают, что действие декстранов может быть дополнительно усилено использованием заряженных форм. Заряженный декстран, например сульфат декстрана, как полагают, обладает двойной активностью. Во-первых, указано, что он обладает действием, связанным с конкуренцией в отношении сайтов водородных связей, что обсуждалось выше. Во-вторых, ионная природа заряженного декстрана, как полагают, дает дополнительный эффект, экранируя некоторые из фиксированных зарядов на макромолекулярном остоле полимера муцина, делая его менее жестким и уменьшая число поперечных связей сплетения с соседними макромолекулами в слизи, и, тем самым, снижая вязкоупругость, связанную с ионными взаимодействиями.

В WO 01/15672 предполагают также, что заряженный олигосахарид гепарин не подходит для лечения легочных заболеваний, таких как ЦФ, так как его получение дорогостояще и, что более важно, потому что он мог бы потенциально обладать токсическими побочными эффектами, такими как легочное кровохарканье, которое является кровотечением из трахеобронхиальной слизистой оболочки.

Гепарин является линейным полисахаридом, который вместе с родственными протеогликанами, такими как гепаринсульфат, является представителем группы макромолекул, называемых гликозаминогликанами. Вследствие их линейной анионной полиэлектролитной структуры эти макромолекулы участвуют в разных

биологических процессах. Хотя гепарин использовали большей частью по его антикоагулянтным эффектам на основе его связывания с антитромбином III плазмы, существуют данные о том, что гепарин и другие гликозаминогликаны обладают также разными противовоспалительными и иммунорегуляторными свойствами, включая модуляцию Т-лимфоцитов, активацию комплемента, подавление хемотаксиса нейтрофилов, рост гладких мышц и снижение собственной вязкости ДНК.

Гепарин является гетерогенной смесью различно сульфатированных полисахаридных цепей с молекулярным весом в интервале от 6000 до 30000 Дальтон.

Гепарин в целом или нефракционированный (НФГ) можно фракционировать с получением низко- и высокомолекулярных фракций, что хорошо известно специалистам в данной области. Фракционированный низкомолекулярный гепарин (НФГ), как было показано, снижает вязкоупругость слизи собак и улучшает очищение с помощью реснитчатого эпителия на модели неба лягушек.

Эффекты ингаляции водным раствором гепарина с использованием небулайзера при бронхиальной астме были предметом нескольких исследований. Однако результаты этих исследований были противоречивыми, возможно из-за трудности количественного определения дозировки ингаляционного гепарина, достигающего нижних отделов респираторного тракта.

N-Ацетил-L-цистеин, который также обычно называют ацетилцистеином или НАЦ (НАС), является химическим соединением, продуцируемым в организме, которое повышает продукцию фермента глутатиона, мощного антиоксиданта. НАЦ, как известно, является мукоактивным средством, и его используют для помощи по разжижению густой слизи, часто присутствующей у людей, страдающих хроническими респираторными заболеваниями. Он доступен для приобретения в растворе для перорального приема, мукомист (Mucomyst, торговая марка), который можно принимать внутрь или вводить посредством аэрозоля и вдыхать.

Хотя в предшествующем уровне техники обсуждается возможность сочетания конкуренции связывания по водородным связям и ионного экранирования, чтобы обеспечить двойной способ снижения вязкоупругости слизи, существуют еще и дополнительные механизмы, с помощью которых вязкоупругость может быть снижена, и данным изобретением предпринимается попытка использования этих других механизмов для получения еще более эффективных средств для помощи по устранению слизи, особенно у пациентов, страдающих от таких патологических состояний, как цистифиброз (ЦФ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, острая астма или бронхоэктаз.

Удаление слизи может быть улучшено путем снижения вязкости и упругости геля слизи. Существует ряд механизмов, с помощью которых можно воздействовать на эти свойства, чтобы помочь удалению путем кашля, движения ресничек или сочетанием этих двух механизмов.

Во-первых, могут быть разорваны поперечные связи в строении геля слизи. Это может быть достигнуто с помощью агентов, которые разрывают дисульфидные связи между гликопротеинами в слизи. Альтернативно или дополнительно поперечные связи в структуре геля слизи могут быть разорваны с помощью веществ, которые конкурируют за сайты водородных связей, как описано выше в отношении декстрана. Кроме того, ионное связывание, которое существует в геле, может быть также разрушено путем экранирования зарядов при использовании ионного вещества. Это было описано в связи с использованием заряженного декстрана.

Во-вторых, слизь может быть разбавлена путем повышения содержания в ней воды.

Это будет снижать вязкость геля и будет облегчать удаление слизи. Это может быть сделано путем введения в мокроту вещества, которое будет притягивать в слизь воду путем оказания осмотического эффекта. Альтернативно, содержание воды в слизи может быть повышено с помощью веществ, которые регулируют натриевые каналы в эпителии легких и поэтому способны блокировать поглощение соли и воды через эпителий дыхательных путей.

В-третьих, расщепление свободной ДНК и других клеточных обломков, таких как волокнистый актин, обнаруженный в слизи, также будет снижать вязкость и упругость слизи.

Таким образом, в первом аспекте данного изобретения представлена композиция для помощи по удалению слизи, причем композиция включает один или более из мукоактивных агентов для снижения поперечного связывания в слизи; для разбавления слизи; и/или для расщепления свободной ДНК и клеточных остатков в слизи.

Композиции по данному изобретению предпочтительно вводят непосредственно в легкие путем ингаляции. Мукоактивные агенты имеют локальное действие на слизь в легких. Эти агенты не предназначены для системного действия, и они не предназначены для всасывания в кровоток через легкие.

В предпочтительном варианте данного изобретения композиция включает два или более мукоактивных агента и обладает, по меньшей мере, двумя из перечисленных эффектов в отношении слизи.

Предпочтительно, композиция по данному изобретению дополнительно обладает эффектом снижения воспаления.

В одном из вариантов данного изобретения композиция включает один или более из мукоактивных агентов вместе с дополнительным активным агентом.

Дополнительный активный агент может быть агентом, который обладает терапевтическим действием, которое будет помогать при лечении причины или симптомов патологических состояний, участвующих в гиперсекреции дыхательных путей и/или ненормальной вязкоупругости слизи. Альтернативно, дополнительный активный агент может быть включен для лечения или предотвращения разных патологических состояний.

В особенно предпочтительном варианте дополнительный активный агент является противовоспалительным средством, таким как одно из противовоспалительных средств, перечисленных ниже. Данная композиция может поэтому, например, включать комбинацию НАЦ и ибупрофена.

В другом варианте данного изобретения мукоактивный агент для снижения поперечного связывания в слизи является агентом, который имеет сайты водородных связей, которые конкурируют с сайтами водородных связей боковых цепей муцинов, которые образуют водородные связи с комплементарными элементами соседних муцинов. Особенно подходящими являются заряженные мукоактивные агенты, которые, кроме экранирования некоторых из фиксированных зарядов на макромолекулярном остоле муцинового полимера, также конкурируют за сайты водородных связей. Этот двойной эффект делает слизь менее плотной и снижает число поперечных связей сплетения с соседними макромолекулами в слизи, снижая тем самым вязкоупругость, связанную с ионными взаимодействиями. В одном из вариантов мукоактивный агент, обладающий двойным действием, не является декстраном.

В особенно предпочтительном варианте данного изобретения мукоактивным

агентом для снижения поперечного связывания является гликозаминогликан. Гликозаминогликаны являются группой гетерополисахаридов, которая содержит N-ацетилированный гексозамин в характерном повторяющемся дисахаридном элементе. Гепарин является предпочтительным гликозаминогликаном.

В одном из вариантов данного изобретения гепарин, используемый в композициях, содержит НФГ, т.е. высокомолекулярный гепарин. Неожиданно было открыто, что эта высокомолекулярная форма гепарина эффективна для содействия освобождению от слизи, и она, как было обнаружено, является более эффективной, чем низкомолекулярные фракции для снижения вязкоупругости слизи человека *in vitro*.

При альтернативном варианте гепарин, используемый в качестве мукоактивного агента в композициях данного изобретения, представляет собой низкомолекулярные фракции гепарина.

Кроме того, аналоги гепарина являются коммерчески доступными и могут также использоваться в качестве мукоактивных агентов в настоящем изобретении. Такие аналоги включают сульфатированный гепарин и гликозилированный гепарин. Неожиданно было обнаружено, что сульфатированный гепарин более эффективен, чем несulfатированный гепарин, для снижения упругости человеческой слизи.

Соответственно, при предпочтительном варианте данного изобретения композиция включает сульфатированный гепарин в качестве мукоактивного агента.

Гепариновые производные обычно называют гепариноидами, и эти гепариноиды также можно использовать в композициях данного изобретения. Гепариноиды тесно связаны с гепарином и обладают многими из его свойств. Гепариноиды пригодны для снижения поперечного связывания в слизи, и они проявляют также противовоспалительные свойства.

Хондроитины являются другой группой гликозаминогликанов, которые можно использовать в настоящем изобретении, и эти соединения включают дерматансульфат и хондроитинсульфаты. Кератинсульфат и гиалуроновая кислота являются дополнительными гликозаминогликанами, которые можно использовать в качестве мукоактивных агентов в композициях настоящего изобретения, которыми являются гепаритинсульфаты, такие как гепарансульфатпротеогликан.

В одном из вариантов настоящего изобретения мукоактивный агент является данапароидом натрия. Этот гепариноид низкого молекулярного веса содержит смесь натриевых солей гепарансульфата, дерматансульфата и хондроитинсульфата и пригоден для снижения поперечного связывания в слизи. Другой гепариноид, который можно использовать, включает комбинацию гепарина, дерматансульфата и хондроитинсульфата.

Существующие в природе и синтетические высокосulfатированные гликозаминогликаны также являются примерами мукоактивных агентов, которые могут быть включены в композиции данного изобретения. Эти соединения, которые известны также как гликозаминогликановые полисульфатные соединения или sulfатированные мукополисахариды, также пригодны для снижения поперечного связывания в слизи, которая подлежит удалению.

Другие полисахариды, помимо гликозаминогликанов, можно использовать в качестве мукоактивных агентов, которые снижают поперечное связывание в слизи, такие как декстраны. Предпочтительно полисахаридный мукоактивный агент должен иметь относительно низкий молекулярный вес. Например, вещество должно иметь средний молекулярный вес менее 30000, более предпочтительно, менее 20000 и еще более предпочтительно, менее 10000.

И, наконец, дополнительной группой мукоактивных агентов, способных к содействию удалению слизи, являются аминокислоты. В частности, эффективные аминокислоты включают основные аминокислоты, такие как лизин, аргинин и гистидин и их производные. Эти аминокислоты, как полагают, способствуют выведению слизи путем повышения разницы трансэпителиальных потенциалов, вызывающего стимуляцию транспорта хлора, который индуцирует движение воды в эпителиальную выстилающую жидкость и, кроме того, повышает разжижение слизи. Другие аминокислоты, такие как цистеин, как полагают, разрывают дисульфидные связи в слизи. Аминокислоты, включая гидрофобные аминокислоты, такие как лейцин, также снижают поперечное связывание в слизи.

Ацетилцистеин (НАЦ; NAC) и солевое производное ацетилцистеина нацистелин (или НАЛ; NAL) также являются эффективными мукоактивными агентами, которые пригодны для включения в композиции данного изобретения. Разумеется, эффективность НАЛ показана в данных экспериментов, обсуждаемых ниже.

В дополнительном предпочтительном варианте несущий заряд агент используют для снижения поперечного связывания путем экранирования зарядов на муцинах, снижая тем самым ионные взаимодействия между соседними муцинами. Подходящие несущие заряды агента включают несущие заряды гликозаминогликаны, которые обсуждались выше, включая, например, гепаринсульфат, гепарансульфаты или данапароиднатрий. Можно также использовать другие сульфаты или фосфаты полисахаридов, такие как декстрансульфаты или -фосфаты. Альтернативным мукоактивным агентом, способным к снижению поперечного связывания путем экранирования зарядов на муцине, является раствор хлорида натрия или тому подобное.

Мукоактивные агенты, подходящие для разрывов поперечных связей в слизи путем разрыва дисульфидных мостиков между гликопротеиновыми единицами, являются соединениями, несущими свободные сульфидрильные группы, такие как цистеин. Эти агенты включают цистеиновое производное НАЦ, ацетилцистеиновое солевое производное НАЛ и дитиотреитол.

В другом варианте данного изобретения, предпочтительно, когда композиция включает только один мукоактивный агент или когда композиция не включает дополнительный активный агент, мукоактивным агентом является не декстран или заряженный декстран, такой как декстрансульфат или декстранфосфат. В другом варианте агентом для снижения поперечного связывания является декстран, имеющий молекулярный вес более 5000.

В еще одном варианте данного изобретения, предпочтительно, когда композиция включает только один мукоактивный агент или когда композиция не включает дополнительный активный агент, мукоактивным агентом не является гепарин, или гепаринсульфат, или низкомолекулярный гепарин.

В другом варианте, предпочтительно, когда композиция включает только один мукоактивный агент или когда композиция не включает дополнительный активный агент, мукоактивным агентом не является рчДНКаз или НАЦ.

Разные мукоактивные агенты способствуют выведению слизи путем увеличения содержания воды в слизи. Некоторые из этих агентов действуют путем притягивания дополнительной воды в слизь и часто называются осмотическими агентами или точнее неструктивными муколитиками. Альтернативно, эти агенты действуют путем блокирования поглощения соли и воды через эпителий дыхательных путей.

Мукоактивные агенты, подходящие для включения в композиции данного

изобретения, которые действуют путем притягивания воды в слизь, включают низкомолекулярные сахара, такие как декстраны, декстрин, маннит, глюкозу или мочевины. Различные другие моносахариды, дисахариды и олигосахариды также обладают осмотическим эффектом. Амилорид является агентом, который, как

5 предполагают, блокирует поступление соли и воды через эпителий дыхательных путей, повышая тем самым гидратацию и разбавление макромолекулярных компонентов слизи. Некоторые из производных амилорида обладают подобной активностью, включая фенамил и бензамил.

10 Примеры мукоактивных агентов, которые способны помочь выведению слизи путем расщепления свободной ДНК и клеточных остатков слизи, включают рчДНКазу, которая расщепляет свободную ДНК. Филаментный актин может быть разрушен деполимеризующими агентами, такими как гельзолин и тимозин $\beta 4$.

Мукоактивные агенты, которые снижают воспаление, включают

15 гликозаминогликаны, обсужденные выше, и, в частности, гепарин, гепариноиды и хондроитины. Использование таких мукоактивных агентов позволяет композициям данного изобретения одновременно воздействовать на избыток слизи в дыхательных путях, а также облегчать особенно неприятные результаты этого избытка слизи, а именно воспаление, которое часто является результатом инфекции, которая

20 эффективно поддерживается избытком слизи, что обсуждено выше.

Как должно быть ясно из предшествующего обсуждения мукоактивных агентов, пригодных для использования в данном изобретении, многие из этих агентов действительно проявляют два или более из желательных эффектов в отношении слизи.

25 Например, гепарин снижает поперечное связывание в слизи, и он обладает противовоспалительным эффектом. Декстраны могут разрывать поперечные связи в слизи, а также инициировать разжижение слизи.

Нужно отметить, что гепариновые продукты, такие как нефракционированный

30 гепарин, включают как высокомолекулярный, так и низкомолекулярный гепарин в качестве единственного продукта. Эти разные формы гепарина могут, как обсуждено выше, обладать разными эффектами на слизь, так что наблюдаются сочетания разрыва водородных связей, ионная интерференция и осмотический эффект от применения этого единственного продукта.

35 В одном из вариантов данного изобретения композиция включает гликозаминогликан и предпочтительно несущий заряд гликозаминогликан.

В другом варианте данного изобретения композиция включает, по меньшей мере, два мукоактивных агента. В одном из вариантов, по меньшей мере, одним из

40 мукоактивных агентов является гликозаминогликан. В другом варианте два или более мукоактивных агента обладают разными эффектами в отношении слизи вместе друг с другом, как обсуждено выше.

Сочетание разных типов эффектов в отношении слизи посредством разных механизмов содействия выведению слизи, обсужденных выше, является неожиданно

45 эффективным. Сочетанные эффекты, как полагают, снижают вязкость и упругость слизи, делая возможным выведение слизи из легких как посредством кашля, так и посредством движения ресничек.

Более того, некоторые комбинации мукоактивных агентов проявляют синергидный

50 эффект. Например, рчДНКазу, как было обнаружено в прошлом, обладает ограниченным эффектом у некоторых пациентов, и это, как полагали, являлось результатом того, что рчДНКазу с трудом проникала в слизь. Однако, когда рчДНКазу применяют вместе с другим мукоактивным агентом, который способен

разрывать поперечные связи в слизи, например с гепарином, рчДНКза способна лучше проникать в структуру геля и поэтому более эффективна. Таким образом, эффект комбинации мукоактивных агентов больше, чем сумма эффектов веществ, когда их применяют отдельно.

В предпочтительном варианте данного изобретения композиция включает комбинацию агентов для снижения поперечного связывания и агент для разжижения слизи. Например, агент для снижения поперечного связывания может быть гепарином или гепаринсульфатом, цистеином, НАЦ или НАЛ, тогда как агент для разжижения слизи может быть низкомолекулярным сахаром, таким как декстран. Однако комбинация включает смесь разных гепаринов или гепариноидов. Альтернативно, комбинация может включать агент для снижения поперечного связывания, такой как гликозаминогликан, плюс декстран, маннит и/или лактозу, чтобы повысить осмотический эффект или эффект разрыва водородных связей. В другом варианте композиция включает агент для снижения поперечного связывания, такой как гепарин, гепариноид или другой гликозаминогликан, и аминокислоту, такую как лизин, цистеин или лейцин. Другая комбинация включает гепарин, дерматансульфат и хондроитинсульфат.

В другом варианте данного изобретения мукоактивные агенты вводят или одновременно или последовательно с антибиотиком. Например, для лечения ЦФ антибиотик может быть выбран из тобрамицина, гентамицина, ципрофлоксацина или коломицина. Для лечения ХОБЛ антибиотик может быть амоксициллином, котримоксазолом или доксициклином. Один или более из антибиотиков могут быть включены в композиции с одним или более из мукоактивных агентов.

В другом варианте данного изобретения мукоактивные агенты вводят или одновременно или последовательно с противовоспалительным средством. Например, противовоспалительное средство может быть выбрано из диклофенака натрия, кетопрофена, ибупрофена, недокромила и кромогликата. Одно или более из противовоспалительных средств могут быть включены в композицию с одним или более из мукоактивных агентов.

В еще одном варианте данного изобретения мукоактивные агенты вводят или одновременно или последовательно с поверхностно-активным веществом. Поверхностно-активные вещества, как известно, снижают сцепление слизи и помогают ее выведению или могут помогать распределению мукоактивной композиции, когда она уже находится в легких. Поверхностно-активные вещества, такие как лецитин, природные или синтетические поверхностно-активные вещества в легких, или фосфолипиды, такие как ДППЦ, ДППЭ и другие такие липиды, которые известны специалистам, могут преимущественно влиять на поверхностное натяжение слизи и поэтому помогать ее выведению.

Альтернативно, комбинации могут представлять одно или более из мукоактивных агентов с любыми одним или более из активных агентов, выбранных из:

1) стероидных лекарственных средств, таких, например, как алкометазон, белкометазон, белкометазона дипропионат, бетаметазон, будесонид, клобетазол, дефлазакорт, дифлукортолон, дезоксиметазон, дексаметазон, флудрокортизон, флунизол, флуцинолон, флуметолон, флутиказон, флутиказона пропионат, гидрокортизон, триамсинолон, надролона деканоат, неомидин сульфат, римексолон, метилпреднизолон и преднизолон;

2) антибиотиков или антибактериальных агентов, таких как, например, метронидазол, сульфадиазин, триклозан, неомидин, амоксициллин, амфотерицин,

клиндамицин, акларубицин, дактиномицин, нистатин, мупироцин и хлоргексидин;

3) антигистаминов, таких как, например, азеластин, хлорфенирамин, астемизол, цетиризин, циннаризин, дезлоратадин, лоратадин, гидроксизин, дифенгидрамин, фексофенадин, кетотифен, прометазин, тримепразин и терфенадин;

4) противовоспалительных агентов, таких как, например, пироксикам, недокромил, бензидамин, диклофенак натрия, кетопрофен, ибупрофен, недокромил, кромогликат, фазафунгин и йодоксамид;

5) антихолинергических агентов, таких как, например, атропин, бензатропин, бипериден, циклопентолат, оксибутинин, орфенадина гидрохлорид, гликопирроний, гликопирролат, проциклидин, пропантелин, пропиверин, тиотропий, тропикамид, тропий, ипратропия бромид и окситропия бромид;

6) бронхолитиков, таких как сальбутамол, фенотерол, формотерол и сальметерол;

7) симпатомиметических средств, таких как адреналин, норадреналин, дексамфетамин, дипирефин, добутамин, допексамин, фенилэфрин, изопреналин, допамин, псевдоэфедрин, трамазолин и ксилометазолин;

8) противогрибковых средств, таких как, например, амфотерицин, каспофунгин, клотримазол, эконазола нитрат, флуконазол, кетоконазол, нистатин, итраконазол, тербинафин, вориконазол и миконазол;

9) местных анестетиков, таких как, например, аметокаин, бупивакаин, гидрокортизон, метилпреднизолон, прилокаин, проксиметакаин, ропивакаин, тиротрицин, бензокаин и лигнокаин;

10) фармацевтически приемлемых солей, любых из предшествующих.

Дозы мукоактивных агентов, необходимые для наличия желаемого эффекта содействия выведению слизи, очевидно, будут зависеть от используемых средств. В основном доза может включать не более 250 мг одного или более из мукоактивных агентов, предпочтительно, не более 200 мг, предпочтительно, не более 150 мг, предпочтительно, не более 100 мг, не более 50 мг или не более 20 мг. В случае гликозаминогликанов, таких как гепарин и гепариноиды, предпочтительная доставляемая доза имеет тенденцию быть высокой, так как большие количества этих средств необходимы для желаемого эффекта на слизь. Необходимая суточная доза, вероятно, должна быть порядка от 100 до 200 мг в сутки, и поэтому индивидуальные дозы этих мукоактивных агентов должны быть в области 20-120 мг, предпочтительно, 40-80 мг или 50-60 мг. Другие мукоактивные агенты, такие как НАЦ и НАЛ, могут быть эффективными в низких концентрациях, и их можно поэтому использовать в низких дозах или можно вводить менее часто.

Эти дозы являются относительно большими дозами, даже в области нижних пределов интервалов, и это представляет некоторые проблемы для доставки, которые исследуются ниже.

Композиции данного изобретения хорошо подходят для лечения легочных и других заболеваний, наряду с тем преодолевая проблемы, связанные с существующими в настоящее время способами лечения таких заболеваний. Предпочтительно, композиции должны использоваться для лечения заболеваний, которые имеют в качестве симптома избыток образования слизистых секретов в дыхательных путях, включая хронический бронхит, острую астму, цистопиброз (ЦФ), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктаз, гиперсекрецию, происходящую в результате повреждения эпителия, такого как аллергенами или механическим истиранием, и назальной гиперсекреции.

В особенно предпочтительном варианте первого аспекта данного изобретения

композиция для содействия выведению слизи находится в форме сухого порошка.

Предпочтительно, размер частиц порошка выбран для депонирования в легких, где активные вещества должны оказывать локальное действие. В частности, предпочтительны частицы с СМАД менее 10 мкм, менее 8 мкм, менее 7 мкм, менее 5 мкм, менее 3 мкм или менее 2 мкм.

Существует общее предубеждение в данной области технологии против лечения избытка слизи в легких пациента, страдающего ЦФ, ХОБЛ или тому подобного, препаратами сухих порошков. Такие патологические состояния в прошлом лечили почти исключительно растворами. Несмотря на предубеждение, было обнаружено, что создание композиций, включающих один или более из мукоактивных агентов в виде сухого порошка, связано с рядом значительных преимуществ, которые делают возможным введение настоящего изобретения в практику и ввести в практику коммерчески привлекательным образом.

Когда растворы или суспензии нужно ввести в легкие путем ингаляции, это делается с использованием небулайзеров. Эти устройства дозируют растворы и суспензии в виде тонкого аэрозоля, и они обычно имеют прикрепляемую лицевую маску, так что пациент может вдыхать тонкодисперсный аэрозоль через рот или нос. Однако небулайзеры имеют тенденцию быть большими устройствами, и они обычно не транспортабельны, часто из-за того, что давление в них создается с помощью резервуара со сжатым кислородом. По этой причине небулайзеры имеют тенденцию по их использованию для введения лекарственных средств немобильным пациентам, и они часто не подходят там, где желательно легкое и удобное самовведение лекарственного средства, как в случае настоящего изобретения.

Дополнительная проблема связана с тем, что при использовании небулайзеров трудно получить точную информацию относительно дозы, действительно поступившей пациенту. Существуют также общие недостатки точности, воспроизводимости и эффективности при доставке лекарственного средства, приводящие к необходимости повысить вводимую дозу для обеспечения того, чтобы достичь желаемого терапевтического эффекта, что приводит к потере лекарственного вещества и повышенному риску побочных эффектов.

И, наконец, когда пациенту нужно вводить относительно большие дозы активного агента, это часто требует ингаляции тонкодисперсного аэрозоля в течение длительного периода времени. Например, в одном из исследований эффекта ингалируемого гепарина относительно небольшую дозу гепарина в 8000 МЕ нужно было вводить в течение периода, равного 15 минутам. Ясно, что это не является удобным путем введения.

В противоположность этому устройства, используемые для доставки сухих порошковых препаратов, простые и относительно дешевые, так что они могут быть даже одноразовыми. Кроме того, устройства являются небольшими и поэтому легко транспортируемыми. Они также очень легки в применении для пациента.

Однако существуют проблемы, связанные с созданием композиций данного изобретения в виде сухого порошка. Во-первых, из-за полианионной природы гликозаминогликаны представляют собой «липкие» молекулы, и они, как было обнаружено, легко образуют агрегаты, когда представлены корпускулярной структурой. Такие агрегаты являются слишком большими для того, чтобы проникнуть глубоко в легкие при ингаляции. Во вторых, чтобы содействовать выведению слизи из дыхательных путей, необходима большая доза мукоактивного агента. Чтобы можно было ввести дозу порядка 10-в миллиграммов активного агента

путем вдыхания сухого порошка, необходима высокая эффективность дозирования, иначе неприемлемые количества порошка должны были бы вдыхаться в легкие.

Ингаляторы для сухого порошка, которые в настоящее время доступны для приобретения, действуют так, что дают относительно плохую эффективность дозирования. В отношении этих сухих порошковых препаратов было обнаружено, что часто только небольшое количество (часто только примерно 10%) активных частиц, которые выходят из устройства при ингаляции, попадают в нижние отделы легких. Это полностью неприемлемо, когда необходимо вводить большую дозу.

Настоящее изобретение представляет способы и композиции, которые дают возможность эффективно дозировать мукоактивные агенты в виде сухих порошков. Эти аспекты данного изобретения обсуждены более детально ниже.

Изготовление сухих порошковых препаратов для использования в настоящем изобретении представляет проблемы, особенно, когда композиция включает «липкий» гликозаминогликан, такой как гепарин или гепариноиды. Природа этих соединений означает, что они не вполне выдаются в препарате в тонкодисперсной форме. Поэтому необходимо использовать специальные методы изготовления, чтобы получить порошок, который можно дозировать эффективным образом так, чтобы он мог способствовать выведению слизи. Если используют простой сухой порошковый препарат, эффективность дозирования будет такой, что оно будет максимально возможным, но будет невозможно ввести достаточно мукоактивного агента или агентов в легкие, чтобы иметь желаемый эффект содействия выведению слизи.

Эффективность дозирования высоко зависит от фракции тонкодисперсных частиц (FPP; ФТЧ) сухого порошкового препарата, и разные вспомогательные вещества необходимо добавлять, чтобы обеспечить достижение достаточно высокого уровня ФТЧ.

Еще одним затруднением для того, чтобы было возможно доставить композицию данного изобретения в виде сухого порошка, является высокая доза мукоактивных агентов, необходимая для того, чтобы получить эффект. Единственный путь, которым достаточно высокая доза может быть введена без воздействия на легкие слишком большого количества сухого порошка, состоит в том, что эффективность дозирования должна быть высокой. Обычная максимальная доза лекарственного вещества, доставляемого при использовании сухого порошка, составляет порядка 5 мг. В данном изобретении дозы часто намного превышают этот уровень, и, если эффективность дозирования не очень высока, будет просто невозможно доставить большие дозы необходимого мукоактивного агента.

Таким образом, данное изобретение является не просто решением использовать некоторые мукоактивные агенты или комбинации этих агентов. Вернее, представлен значительный объем работы, необходимый для того, чтобы ввести данное изобретение в практику таким образом, чтобы оно могло быть фармацевтическим продуктом.

Композиция по данному изобретению может дозироваться с использованием любого устройства, которое пригодно для введения в легкие сухого порошка. Предпочтительно, данная композиция пригодна для введения с использованием ингалятора для сухого порошка (ИСП; DPI).

Композиция данного изобретения может также включать другие вещества, такие как стабилизаторы или вещества наполнителя. Частицы мукоактивного агента будут обычно состоять из, по меньшей мере, 1% мукоактивного агента, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95% или,

по меньшей мере, 99% мукоактивного агента. Частицы мукоактивного агента могут также включать другие вещества, такие как стабилизаторы или вещества наполнителя.

Другие частицы или вещества, включенные в композицию, предназначены для содействия эффективной и воспроизводимой доставке активных частиц из устройства доставки в нижние отделы респираторного тракта или глубоко в легкие, и эти вещества будут детально обсуждены ниже.

Доставка сухих фармацевтических композиций в виде порошка в респираторный тракт, как известно, представляет некоторые проблемы. Устройство ингалятора (обычно ИСП) должно доставлять максимально возможную часть выбрасываемых активных частиц в легкие, включая значительную часть в нижние отделы легкого, предпочтительно, при низкой способности вдыхания, которая ограничена у некоторых пациентов. В результате необходимо было выполнить большой объем работы по усовершенствованию сухих порошковых препаратов для повышения пропорции активных частиц, которые доставляются в нижние отделы респираторного тракта или глубоко в легкие.

Тип применяемого ингалятора для сухого порошка будет влиять на эффективность доставки активных частиц в респираторный тракт. Физические свойства порошка также влияют как на эффективность и на воспроизводимость доставки активных частиц, так и на место осаждения в респираторном тракте.

При выходе из ингаляторного устройства активные частицы должны образовывать физически и химически стабильный аэроколлоид, который остается во взвеси до тех пор, пока он не достигнет проводящих бронхиол или более мелких разветвлений бронхиального дерева или другого места всасывания, предпочтительно, в нижних отделах легких. Предпочтительно, активные частицы не выдыхаются из места всасывания.

При доставке препарата в легкие для местного действия размер активных частиц в препарате очень важен для детерминирования места всасывания в организме.

Для того чтобы препараты достигли глубоких отделов легких путем ингаляции, активный агент в препарате должен быть в форме частиц (активных частиц), которые являются очень тонкодисперсными, например, имеющими средний массовый аэродинамический диаметр (СМАД; MMAD) менее 10 мкм. Хорошо установлено, что частицы, имеющие СМАД более 10 мкм, вероятно, соударяются со стенками горла и в основном не достигают легких. Частицы, имеющие СМАД от 5 до 2 мкм, будут в основном оседать в респираторных бронхиолах, тогда как частицы, имеющие СМАД от 3 до 0,05 мкм, вероятно, должны оседать в альвеолах и должны всасываться в кровотоки.

Так как мукоактивные агенты должны действовать непосредственно на слизь в дыхательных путях, сухая порошковая композиция должна быть изготовлена для доставки в нижние отделы респираторного тракта. Таким образом, сухой порошковый препарат должен предпочтительно состоять из частиц мукоактивного агента, которые имеют СМАД менее 10 мкм или примерно 2-5 мкм. Предпочтительно, по меньшей мере, 90% по весу мукоактивных частиц имеют диаметр в этом интервале.

Из-за полианионной природы гликозаминогликанов они легко образуют агрегаты, когда представлены в корпускулярной структуре. Такие агрегаты слишком велики для того, чтобы проникать глубоко в легкие. Однако стало возможно получить измельченные препараты, включающие мукоактивные агенты, такие как гликозаминогликаны, которые способны аэрозолироваться в ингаляторе для сухих порошков и доставляться глубоко в легкие.

Преимущественно, композиции данного изобретения включают, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95% или, по меньшей мере, 99% по весу мукоактивного агента от всего веса препарата.

В дополнение в «липкой» природе мукоактивных агентов тонкодисперсные частицы являются также термодинамически нестабильными из-за большой площади их поверхности по отношению к объему, что обеспечивает значительное добавление свободной поверхностной энергии и способствует агрегации частиц. В ингаляторе агрегация малых частиц и сцепление таких частиц со стенками ингалятора представляют проблемы, которые приводят к тому, что тонкодисперсные частицы уходят из ингалятора в виде больших стабильных агрегатов или не способны покинуть ингалятор и остаются прилипшими к внутренней части ингалятора или даже забивают или блокируют ингалятор.

Неопределенность в отношении степени образования стабильных агрегатов частиц при каждом пуске ингалятора, а также у разных ингаляторов и разных партий частиц, приводит к плохой воспроизводимости дозы. Кроме того, образование агрегатов означает, что СМАД активных частиц может быть чрезмерно увеличен, так что агрегаты активных частиц не достигают желаемой части легких для получения необходимого терапевтического эффекта.

По предпочтительному варианту композиции данного изобретения, во-первых, обеспечивают высокий уровень фракции тонкодисперсных частиц (ФТЧ) и дозу тонкодисперсных частиц (ДТЧ) при аэрозолировании препарата. Кроме того, композиции содержат частицы с соответствующим СМАД, чтобы оседать в соответствующей части легких. Преимущественно при данном изобретении был установлен ряд простых методов получения этих композиций, имеющих хорошую ФТЧ и ДТЧ и верный интервал размера частиц.

Отмеренная доза (ОД; MD) препарата сухого порошка представляет общую массу активного средства, представленную в отмеренном виде, предоставляемом рассматриваемым ингаляторным устройством. Например, ОД могла быть массой активного средства, представленной в капсуле для циклохалера (Cyclohaler, торговая марка) или в блистере из фольги в устройстве аспирер (Aspirair, торговая марка).

Выпускаемая доза (ВД; ED) представляет собой массу активного средства в целом, выпускаемую устройством после приведения в действие. Она не включает вещество, остающееся на внутренних или внешних поверхностях устройства или в отмеряющей системе, включая, например, капсулу или блистер. ВД определяют, собирая общую выбрасываемую из устройства массу в аппарат, часто называемый пробоотборником для определения постоянства дозы (ПОПД; DUSA), и определяя ее утвержденным количественным химическим анализом с применением жидкости.

Доза тонкодисперсных частиц (ДТЧ) представляет собой общую массу активного средства, которая выпускается устройством после приведения его в действие, которая присутствует в виде частиц с аэродинамическим размером менее определенного предела. Этот предел обычно принимают равным 5 мкм, если специально не установлен альтернативный предел, такой как 3 мкм или 2 мкм и т.д. ДТЧ количественно определяют, применяя импактор или импинджер, такие как 2-каскадный импинджер (ДКИ; TSI), многокаскадный жидкостной импинджер (МКЖИ; MSLI), каскадный импактор Андерсена (КИА; ACI) или импактор следующего поколения (ИСП). Каждый импактор или импинджер имеет предварительно определенные границы отбора частиц по размеру для каждого

каскада. Значение ДТЧ получают путем интерпретации покаскадного извлечения, количественно определяемого утвержденным количественным химическим анализом с применением жидкости, причем для определения ДТЧ используют или простой отбор со ступени, или более сложную математическую интерполяцию осаждения по ступеням.

Фракцию тонкодисперсных частиц (ФТЧ) обычно определяют как ДТЧ, деленную на ВД и выраженную в процентах. Здесь ФТЧ от ВД обозначают ФТЧ(ВД) и рассчитывают как $\text{ФТЧ(ВД)} = (\text{ДТЧ/ВД}) \cdot 100\%$.

Фракцию тонкодисперсных частиц (ФТЧ) можно также определить как ДТЧ, деленную на ОД и выраженную в процентах. Здесь ФТЧ от ОД обозначают ФТЧ(ОД) и рассчитывают как $\text{ФТЧ(ОД)} = (\text{ДТЧ/ОД}) \cdot 100\%$.

Склонность тонкодисперсных частиц агломерировать означает, что ФТЧ данной дозы является в высокой степени непредсказуемой, и в результате меняющаяся часть тонкодисперсных частиц может поступать в легкие или в соответствующую часть легкого.

В попытке улучшить эту ситуацию и улучшить постоянство ФТЧ и ДТЧ препараты сухого порошка часто включают дополнительные вещества.

Дополнительные вещества предназначены для снижения когезии между частицами в сухом порошковом препарате. Полагают, что дополнительные вещества препятствуют слабым силам связывания между мелкими частицами, помогая держать частицы разделенными и снижая адгезию таких частиц друг к другу, к другим частицам в препарате, если они присутствуют, и к внутренним поверхностям ингаляторного устройства. Когда образуются агломераты частиц, добавление частиц дополнительного вещества снижает стабильность этих агломератов так, что они, вероятно, разрушаются в турбулентном воздушном потоке, создаваемом при приведении в действие ингаляторного устройства, сразу после чего частицы выбрасываются из устройства и вдыхаются. Так как агломераты разрушаются, активные частицы возвращаются к форме мелких отдельных частиц, которые способны достичь нижних отделов легких.

В предшествующем уровне техники обсуждаются сухие порошковые препараты, которые включают отдельные частицы дополнительного вещества (обычно размера, сравнимого с размером тонкодисперсных активных частиц). При некоторых вариантах дополнительное вещество может образовывать или непрерывное или дискретное покрытие на активных частицах и/или частицах какого-либо носителя.

Предпочтительно, дополнительным веществом является вещество, препятствующее связыванию, и должно иметь склонность снижать когезию между частицами и должно также мешать происходить прилипанию тонкодисперсных частиц к внутренним поверхностям ингаляторного устройства. Преимущественно, дополнительное вещество является антифрикционным средством или повышающим скольжение веществом и должно придавать лучшую текучесть фармацевтической композиции в ингаляторе. Дополнительные вещества, используемые таким образом, обычно не обязательно могут называться противосвязывающими или антифрикционными агентами, но они должны обладать эффектом снижения когезии между частицами или улучшения текучести порошка. Дополнительные вещества часто называются модулирующими действие средствами (МДС; FCA), и они обычно приводят к лучшей воспроизводимости дозы и более высокому содержанию фракции тонкодисперсных частиц.

Поэтому МДС в соответствии с данным описанием является средством,

присутствие которого на поверхности частицы может модифицировать поверхностные силы адгезии и когезии, которые испытывает частица в присутствии других частиц. В общем, его функция состоит в снижении как адгезивных, так и когезивных сил.

В основном, оптимальное количество дополнительного материала, которое нужно включить в сухой порошковый препарат, будет зависеть от химического состава и других свойств дополнительных веществ и активных веществ, а также от природы других частиц, таких как частицы носителя, если они присутствуют. В основном, эффективность дополнительных веществ количественно определяется фракцией тонкодисперсных частиц данной композиции.

Известные дополнительные вещества состоят из физиологически приемлемых веществ, хотя дополнительные вещества могут не всегда достигать легких. Например, когда дополнительные частицы прилипают к поверхности частиц носителя, они будут обычно оседать вместе с частицами носителя в глубине глотки пользователя.

При дополнительной попытке снизить агломерацию тонкодисперсных активных частиц и обеспечить постоянство ФТЧ и ДТЧ, в препараты сухого порошка часто включают крупные частицы вещества носителя, смешанного с тонкодисперсными частицами активного вещества. Скорее, чем склеиваются друг с другом, тонкодисперсные частицы активного вещества имеют тенденцию прилипать к поверхности грубых частиц носителя еще в ингаляторном устройстве, но, как предполагают, они освобождаются и становятся диспергированными при приведении в действие дозирующего устройства и вдыхании в респираторный тракт с получением тонкодисперсной суспензии. Частицы носителя предпочтительно имеют СМАД более 60 мкм.

Включение грубых частиц носителя привлекательно, когда дозируются относительно малые количества активного вещества. Очень трудно точно и воспроизводимо дозировать малые количества порошка, и небольшие изменения в количестве дозируемого порошка будут означать большие изменения в дозе активного вещества, когда порошок содержит главным образом частицы активного вещества. Поэтому добавление разбавителя в виде крупных частиц наполнителя будет делать дозирование более воспроизводимым и точным. Однако дозы мукоактивных агентов, таких как гепарин, необходимые для оказания эффекта на выведение слизи, являются относительно большими. Это означает, что включение частиц носителя в некоторые композиции по данному изобретению для увеличения значения ФТЧ и ДТЧ является непривлекательным или просто не является предметом выбора.

Если они включены в композиции данного изобретения, частицы носителя могут быть из любого приемлемого вещества наполнителя или комбинации веществ. Например, частицы носителя могут быть образованы одним или более из веществ, выбранных из сахаров, спиртов, полиолов и кристаллических сахаров. Другие подходящие носители включают неорганические соли, такие как хлорид натрия и карбонат кальция, органические соли, такие как лактат натрия, и другие органические соединения, такие как полисахариды и олигосахариды. Преимущественно, частицы носителя образованы из полиола. В частности, частицы носителя могут быть частицами кристаллического сахара, например маннита, декстрозы или лактозы. Предпочтительно, частицы носителя образованы лактозой или маннитом, которые являются мукоактивными агентами, что обсуждалось выше.

Преимущественно, по существу все (по весу) частицы носителя имеют диаметр, который находится между 20 мкм и 1000 мкм, более предпочтительно, между 50 и 1000 мкм. Предпочтительно, диаметр по существу всех (по весу) частиц носителя

составляет менее 355 мкм и находится между 20 мкм и 250 мкм.

Предпочтительно, по меньшей мере, 90% по весу частиц носителя имеют диаметр между 40 мкм и 180 мкм. Относительно большой диаметр частиц носителя улучшает возможность для других мелких частиц стать связанными с поверхностью частиц носителя и обеспечить хорошие характеристики текучести и уноса порошка, а также улучшенное высвобождение активных частиц в дыхательных путях с увеличением оседания активных частиц в нижних отделах легких.

Отношения, в которых смешивают частицы носителя (если они присутствуют) и комбинированные активные частицы, будут, разумеется, зависеть от типа используемого ингаляторного устройства, типа активных частиц и необходимой дозы. Частицы носителя могут присутствовать в количестве, по меньшей мере, 50%, более предпочтительно, 70%, преимущественно 90% и, наиболее предпочтительно, 95% от общего веса комбинированных активных частиц и частиц носителя.

Однако дополнительное затруднение возникает при добавлении грубых частиц носителя к композиции тонкодисперсных частиц активных веществ, и это затруднение состоит в обеспечении того, чтобы тонкодисперсные частицы отделились от поверхности больших частиц при приведении в действие устройства для доставки.

Стадия рассеивания активных частиц от других и от частиц носителя, если оно происходит, с образованием аэрозоля тонкодисперсных активных частиц для ингаляции является значимой для определения части дозы активного вещества, которая достигает желаемого места всасывания в легких. Чтобы улучшить эффективность этого рассеивания, как известно, в композицию включают дополнительные вещества, включая МДС, имеющие природу, обсужденную выше. Композиции, содержащие тонкодисперсные активные частицы и дополнительные вещества, описаны в WO 97/03649 и WO 96/23485.

В свете вышеназванных проблем, связанных с известными сухими порошковыми препаратами, даже когда они включают дополнительные вещества и/или частицы носителя, целью данного изобретения является получение сухих порошковых композиций, которые обладают физическими и химическими свойствами, которые дают в результате повышенные ФТЧ и ДТЧ. Это должно привести к большей эффективности дозировки с большей пропорцией дозируемого активного вещества с достижением желаемой части легкого для получения необходимого терапевтического эффекта.

В частности, в данном изобретении предпринимается попытка оптимизировать получение частиц активного вещества, используемого в сухой порошковой композиции, путем разработки изготовления частиц сухой порошковой композиции и, в частности, путем разработки получения частиц активного вещества. Кроме того, когезия между частицами должна быть снижена, чтобы увеличить ФТЧ и ДТЧ сухих порошковых композиций. Это сделано путем изготовления гепариновых частиц в присутствии МДС.

Хотя ФТЧ и ДТЧ сухого порошкового препарата зависят от природы самого порошка, на эти значения влияют также тип ингалятора, используемого для дозирования порошка. Ингаляторы для сухого порошка могут быть «пассивными» устройствами, в которых дыхание пациента является единственным источником газа, который обеспечивает побуждающую силу в устройстве. Примеры «пассивных» ингаляторных устройств для сухого порошка включают ротahalер (Rotahaler), и дискхалер (Diskhaler) (GlaxoSmithKline), и турбохалер (Turbohaler) (Astra-Draco), и новалайзер (Novolizer; торговая марка) (Viatris GmbH). Альтернативно можно

использовать «активные» устройства, в которых использован источник сжатого газа или альтернативный источник энергии. Примеры подходящих активных устройств включают аспирер (Aspirair; торговая марка) (Vectura Ltd - см. WO 01/00262 и GB 2353222) и активное ингаляторное устройство, производимое Nektar Therapeutics (которое защищено патентом США № 6257233). Как правило, ФТЧ, полученная с использованием пассивного устройства, будет иметь тенденцию быть настолько хорошей, как и получаемая с тем же порошком, но с использованием активного устройства.

В одном из вариантов данного изобретения сухая порошковая композиция имеет ФТЧ, равную, по меньшей мере, 40%, и предпочтительно имеет ФТЧ, равную, по меньшей мере, 50%. ФДЧ(ВД) может находиться между 50 и 99%, более предпочтительно, между 70 и 99% и, наиболее предпочтительно, между 80 и 99%. ФДЧ(ОД) может составлять, по меньшей мере, 35%. Предпочтительно, ФДЧ(ОД) будет находиться между 40 и 99%, более предпочтительно, между 50 и 95% и, наиболее предпочтительно, между 70 и 90%.

В еще одном варианте фармацевтическая композиция включает, по меньшей мере, один мукоактивный агент и модулирующее действие вещество, причем модулирующее действие средство предпочтительно присутствует на поверхности частиц мукоактивного агента. В дополнительном варианте фармацевтическая композиция включает, по меньшей мере, один мукоактивный агент в комбинации с активным веществом, выбранным из списка, представленного выше, и модулирующим действие веществом, причем модулирующее действие вещество, предпочтительно, присутствует на поверхности частиц мукоактивного агента.

Предпочтительные МДС, которые можно включать в композиции данного изобретения, могут быть любыми из дополнительных веществ, обсужденных выше. Предпочтительно, МДС выбрано из аминокислот, и особенно гидрофобных аминокислот, пептидов и полипептидов, имеющих молекулярный вес между 0,25 и 1000 кДа, и их производных, биполярных ионов, таких как цвиттерионы, фосфолипидов, таких как лецитин, и стеаратов металлов, таких как стеарат магния. Особенно предпочтительными являются аминокислоты, и особенно лейцин, лизин и цистеин.

Известные МДС обычно состоят из физиологически приемлемого вещества, хотя МДС не всегда могут достигать легких. Например, когда частицы МДС связаны с поверхностью частиц носителя, они обычно всегда оседают вместе с этими частицами носителя глубоко в глотке пользователя.

МДС, используемые в данном изобретении, могут быть пленкообразующими веществами, жирными кислотами и их производными, липидами и липидоподобными веществами, особенно твердыми поверхностно-активными веществами.

Преимущественно МДС включают одно или более из соединений, выбранных из аминокислот и их производных и пептидов и их производных. Аминокислоты, пептиды и производные пептидов являются физиологически приемлемыми и дают приемлемое высвобождение активных частиц при ингаляции.

Особенно благоприятно для МДС, когда они включают аминокислоту. МДС могут включать одну или более из любых из следующих аминокислот: лейцина, изолейцина, лизина, цистеина, валина, метионина и фенилаланина. МДС может быть солью или производным аминокислоты, например аспартамом, ацесульфамом К или ацетилцистеином. Предпочтительно, МДС состоит по существу из аминокислоты, более предпочтительно из лейцина, преимущественно L-лейцина. Также можно

использовать D- и DL-формы. Как указано выше, L-лейцин, как было обнаружено, дает особенно эффективное рассеяние активных частиц при ингаляции. Лизин и цистеин также пригодны в качестве МДС. Как обсуждено выше, эти аминокислоты являются также и мукоактивными агентами. В другом варианте эта аминокислота не является глицином или аланином.

МДС могут включать одно или более из водорастворимых веществ. Это помогает всасыванию вещества в организме, если МДС достигает нижних отделов легких. МДС могут включать биполярные ионы, которые могут быть цвиттерионами.

Альтернативно, МДС могут включать фосфолипид или его производное. Лецитин, как было обнаружено, является подходящим веществом для использования в качестве МДС.

МДС может включать стеарат металла или его производное, например стеарилфумарат натрия или стеариллактат натрия. Преимущественно, МДС включает стеарат металла, например стеарат цинка, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия и стеарат лития. Предпочтительно, МДС включает стеарат магния.

МДС может включать одно или более или состоит из одного или более поверхностно-активных веществ, в частности веществ, которые являются поверхностно-активными в твердом состоянии. Эти вещества могут быть водорастворимыми или способными образовывать суспензию в воде, например лецитин, в частности соевый лецитин, или по существу нерастворимыми в воде, например жирные кислоты в твердом состоянии, такие как олеиновая кислота, лауриловая кислота, пальмитиновая кислота, стеариловая кислота, эруковая кислота, бегеновая кислота или их производные (такие как сложные эфиры и соли), такие как глицерилбегенат. Конкретными примерами таких веществ являются: фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилглицерины, фосфатидилинозит и другие примеры природных и синтетических поверхностно-активных веществ для легких; в основном лауриловая кислота и ее соли, например лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния; триглицериды, такие как динсан 118 (Dynsan 118) и кутина HR (Cutina HR); и сложные эфиры сахаров. Альтернативно, МДС может быть холестерином или природными веществами клеточных мембран, включая компоненты клеточной стенки пыльцы и спор, такие как спорополленины.

Другие возможные МДС включают бензоат натрия, гидрированные масла, которые являются твердыми при комнатной температуре, тальк, диоксид титана, диоксид алюминия, диоксид кремния и крахмал.

При воплощениях можно использовать множество разных МДС.

В соответствии со вторым аспектом данного изобретения представлены способы изготовления композиций по первому аспекту данного изобретения.

Распылительная сушка является хорошо известным и широко используемым методом получения частиц вещества. В кратком изложении вещество, которое нужно получить в виде частиц, растворяют или диспергируют в жидкости, или его можно изготовить в виде жидкости, которую распыляют через сопло под давлением с получением тумана или потока тонкодисперсных жидких капелек. Эти тонкодисперсные капельки обычно подвергают нагреванию, при котором быстро испаряется избыток летучей жидкости в капельках, оставляя практически сухие частицы порошка.

В соответствии с другим аспектом данного изобретения композиции данного изобретения получают распылительной сушкой. В одном из вариантов процесс

распылительной сушки включает распылительную совместную сушку одного или более мукоактивных агентов с одним или более из модулирующих действие средств.

Комбинация или смесь из одного или более из мукоактивных агентов, по желанию, одного или более из других дополнительных веществ и МДС, которую нужно сушить распылительной сушкой для получения сухого порошкового препарата, может быть раствором или суспензией в принимающей жидкости. В некоторых вариантах весь мукоактивный агент или, по меньшей мере, часть его и/или МДС находится или находятся в растворе в принимающей жидкости перед тем, как подвергаются распылительной сушке. По существу все из мукоактивного агента и МДС могут быть в растворе в принимающей жидкости перед тем, как подвергнется распылительной сушке.

Одно или более из мукоактивных агентов предпочтительно, по меньшей мере, в 1,5; 2; 4 и более, предпочтительно, по меньшей мере, в 10 раз более растворимы, чем МДС в принимающей жидкости при температуре и давлении распыления. В предпочтительных вариантах это взаимоотношение существует и при температуре между 30 и 60°C и атмосферном давлении. В других вариантах это взаимоотношение существует и при температуре между 20 и 30°C и атмосферном давлении или, предпочтительно, при 20°C и атмосферном давлении.

В дополнение к обсужденному выше методу для получения тонкодисперсных частиц можно использовать альтернативные методы, такие как лиофильная распылительная сушка и лиофильная сушка.

В еще одном варианте данного изобретения один или более из мукоактивных агентов подвергают распылительной сушке с использованием необычной распылительной сушилки, включающей средства получения капелек,двигающихся с регулируемой скоростью и намеченного размера. Преимущества этой регуляции образования капелек и характеристик сушки будут обсуждены более детально ниже.

И, наконец, процесс распылительной сушки может также включать дополнительную стадию, при которой содержание влаги в частицах при распылительной сушке доводят так, чтобы точно отрегулировать свойства частиц. Это также обсуждается более детально ниже.

Было открыто, что на ФТЧ и ДТЧ препарата сухого порошка влияют средства, использованные для создания капелек, которые получают распылительной сушкой. Разные средства формирования капелек могут влиять на размер и распределение по размеру этих капелек, так же как и скорость, с которой двигаются капельки, когда они сформированы, и поток газа вокруг капелек. В этом отношении скорость, с которой двигаются капельки, когда они сформированы, и поток газа (который обычно является воздухом) вокруг капелек могут значительно влиять на размер, распределение по размеру и форму получающихся сухих частиц.

Представлен способ изготовления сухой порошковой композиции, при котором один или более из мукоактивных агентов сушат распылительной сушкой с использованием распылительной сушилки, снабженной средствами получения капелек,двигающихся с регулируемой скоростью и с намеченного размера капелек. Скорость капелек предпочтительно регулируется относительно массы газа, в котором они распыляются. Это может быть достигнуто регуляцией первоначальной скорости капелек и/или скорости массы газа, в котором они распыляются.

Очевидно, желательно иметь возможность контроля размера капелек, образованных во время процесса распылительной сушки, и размер капелек будет влиять на размер сухих частиц. Предпочтительно, формирующие капельки средства

продуцируют также капельки в узком интервале размеров, и поэтому и частицы в узком интервале распределения по размеру. Это будет направлять в сторону формирования сухого порошка с более однородным размером частиц, и таким образом, более предсказуемых и постоянных ФТЧ и ДТЧ.

Возможность регулировать скорость капелек дает возможность также дополнительного контроля свойств получающихся частиц. В частности, скорость газа вокруг капелек будет влиять на скорость, с которой высыхают капельки. В случае капелек, которые двигаются быстро, таких как капельки, образуемые с использованием конструкции двухжидкостного сопла (распыление в воздух), воздух вокруг капелек постоянно заменяется. Так как растворитель из капелек, влага уходит в воздух вокруг капелек. Если этот влажный воздух постоянно заменяется свежим сухим воздухом, скорость испарения будет повышаться. По контрасту, если капелька движется в воздухе медленно, воздух вокруг капельки не будет заменяться, и высокая влажность вокруг капельки будет замедлять скорость высыхания. Как обсуждено ниже более детально, скорость, с которой высыхают капельки, влияет на разные свойства сформированных частиц, включая ФТЧ и ДТЧ.

Предпочтительно, скорость капелек в 10 мм от точки их образования составляет менее 100 м/сек, более предпочтительно, менее 50 м/сек и, наиболее предпочтительно, менее 20 м/сек. Предпочтительно, скорость газа, используемого при генерации капелек, в 10 мм от точки, в которой генерируются капельки, составляет менее 100 м/сек, более предпочтительно, менее 50 м/сек и, наиболее предпочтительно, менее 20 м/сек. В одном из вариантов скорость капелек относительно массы газа, в котором они распыляются, в 10 мм от точки их генерации составляет менее 100 м/сек, более предпочтительно, менее 50 м/сек, и наиболее предпочтительно, менее 20 м/сек.

Предпочтительно, средства для получения капелек, движущихся с регулируемой скоростью, и намеченного размера являются альтернативой обычно используемому двухжидкостному соплу. В одном из вариантов для образования капелек при процессе распылительной сушки используют ультразвуковой небулайзер (УЗН).

Хотя ультразвуковые небулайзеры известны (УЗН), их обычно используют в ингаляторных устройствах для прямой ингаляции растворов, содержащих лекарственное вещество, и их раньше широко использовали в фармацевтических аппаратах для распылительной сушки. Было открыто, что использование такого небулайзера в процессе для распылительной сушки частиц для ингаляции имеет ряд важных преимуществ, и о них ранее не было известно. Предпочтительные УЗН регулируют скорость капелек и поэтому скорость, с которой сохнут частицы, что, в свою очередь, влияет на форму и плотность получаемых частиц. Использование УЗН обеспечивает также возможность выполнять распылительную сушку в большем масштабе, чем возможно с использованием обычного аппарата распылительной сушки с обычными типами сопел, используемых для создания капелек, таких как двухжидкостные сопла.

УЗН не требуют высокой скорости газа для генерации капелек, данная сушилка может обеспечивать более высокую регуляцию формы, скорости и направления струи, чем это возможно с обычными двухжидкостными компрессорными или роторными распылителями. Преимущества, поэтому, включают сниженное оседание на стенках сушилки, лучше регулируемую и более постоянную скорость сушки. Сниженная скорость струи означает, что возможны меньшие аппараты для сушки.

В предпочтительных УЗН используют ультразвуковой преобразователь, который погружен в жидкость. Ультразвуковой преобразователь (пьезоэлектрический

кристалл) вибрирует с ультразвуковой частотой, производя короткие волны, необходимые для распыления жидкости. В одном из обычных видов УЗН основание кристалла удерживается так, что вибрации передаются с его поверхности в жидкость небулайзера или непосредственно, или через соединяющую жидкость, которая обычно является водой. Когда ультразвуковые вибрации достаточно интенсивны, образуется фонтан жидкости на поверхности жидкости в камере небулайзера. Большие капельки выбрасываются сверху, и испускается «туман» из мелких капель. Схематическая диаграмма, показывающая, как работает стандартный УЗН, показана на фиг. 1.

Предпочтительно, выход на один пьезоэлемент (на такой элемент, который вибрирует с частотой $> 1,5$ МГц) составляет более $1,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $3,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $5,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $8,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $10,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $15,0 \text{ см}^3/\text{мин}$ или более $20,0 \text{ см}^3/\text{мин}$. Такие элементы должны, в таком случае, продуцировать сухие частицы с, по меньшей мере, 90% по весу частиц, имеющих размер менее 3 мкм, менее 2,5 мкм или менее 2 мкм, который измерен с помощью прибора Malvern Mastersizer для дисперсии сухого порошка.

Предпочтительно, выход на один пьезоэлемент (на такой, как элемент, вибрирующий с частотой $> 2,2$ МГц) составляет более $0,5 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $1,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $3,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $5,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $8,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $10,0 \text{ см}^3/\text{мин}$, более $15,0 \text{ см}^3/\text{мин}$ или более $20,0 \text{ см}^3/\text{мин}$. Такие элементы должны, в таком случае, продуцировать сухие частицы с, по меньшей мере, $d(90)$ менее 3 мкм, менее 2,5 мкм или менее 2 мкм, который измерен с помощью прибора Malvern Mastersizer для дисперсии сухого порошка.

Привлекательные характеристики УЗН для получения тонкодисперсных сухих порошков для ингаляции включают: низкую скорость распыления; небольшое количество газа-носителя для работы небулайзеров; сравнительно малый размер капелек и узкий интервал распределения капелек по размеру; простое устройство УЗН (отсутствие движущихся частей, которые могут нести загрязнение и т.д.); возможность точной регуляции газового потока вокруг капелек с регуляцией тем самым скорости сушки; высокую скорость продукции, что делает производство сухих порошков с использованием УЗН коммерчески жизнеспособным при способе, который является трудным и дорогим при использовании обычной установки с двухжидкостным соплом. Это происходит из-за того, что пропорциональное увеличение общепринятого аппарата для распылительной сушки является трудным, и использование пространства является неэффективным при обычном аппарате для распылительной сушки, что означает, что для крупномасштабной распылительной сушки необходимы много аппаратов и большая площадь.

УЗН не разделяет жидкость на капельки путем увеличения скорости жидкости. Скорее, необходимая энергия обеспечивается вибрацией, создаваемой ультразвуковым небулайзером.

Кроме того, УЗН можно использовать для регулирования сушки капелек и для управления выраженностью модулирующего действие средства на поверхности полученных частиц. Когда само активное вещество может действовать как модулирующее действие средство, распылительная сушка с помощью УЗН может дополнительно помогать регулировать размещение гидрофобных групп так, что эффект включения модулирующего дейтвие средства может быть достигнут даже без его включения.

Таким образом, в качестве альтернативы общепринятому двухжидкостному соплу

Бучи (Büchi) ультразвуковой небулайзер можно использовать для генерации капелек, которые затем сушат в сушильной камере Бучи. В другой компоновке УЗН помещают в питающий раствор, содержащий активное вещество в специально сконструированной стеклянной камере, которая позволяет ввести облако капелек, генерируемых УЗН, непосредственно в нагретую камеру распылительной сушилки.

Двухжидкостное сопло оставляют на месте, чтобы закрыть отверстие, в котором оно обычно находится, но сжатый воздух не подают. Камеру сушки затем нагревают до 150°C на входе при 100% аспираторной настройке. Благодаря отрицательному давлению системы Бучи облако распыленных капелек легко втягивается в сушильную камеру, где капельки высыхают с образованием частиц, которые потом классифицируются с помощью циклона и собираются в сосуд для сборки. Важно, что уровень питающего раствора в камере регулярно повышают, чтобы избежать концентрирования питающего раствора в результате непрерывного распыления.

Когда процесс распылительной сушки включает использование обычного сопла для образования капелек, которые нужно высушить, такого как двухжидкостное сопло, высокие показатели скорости газового потока вокруг капелек приводят к высокой скорости сушки. Для сравнения, так как скорость газа вокруг капелек, образованных с использованием УЗН является сравнительно низкой, капельки, образованные с использованием УЗН, высыхают медленнее, чем капельки, полученные с использованием общепринятых двухжидкостных сопел. Это оказывает несколько заметных эффектов в отношении изготавливаемых частиц.

Когда капельки высыхают быстро, наблюдается морщинистая морфология частиц, особенно, когда активное вещество подвергается совместной распылительной сушке с МДС. Считается, что сниженная скорость испарения растворителя из капелек, образованных с использованием УЗН, приводит к снижению «обдуванию», которое является феноменом, который приводит к сморщенной морфологии частиц. Поэтому физически более мелкие и более гладкие основные частицы наблюдали, когда частицы получают при использовании УЗН.

Предполагают также, что меньшая скорость сушки, которая предполагается, когда капельки образуются с использованием УЗН, позволяет подвергаемому совместному распылению МДС мигрировать на поверхность капельки во время процесса сушки. Этой миграции может дополнительно способствовать наличие (полярного) растворителя, который стимулирует размещение гидрофобных групп МДС по поверхности капельки. Например, водный растворитель, как полагают, содействует в этом отношении.

Когда МДС способны мигрировать к поверхности капельки так, что оно присутствует на поверхности полученной частицы, ясно, что большая часть МДС, которое включено в капельку, будет действительно оказывать модулирующее действие (так как МДС должно присутствовать на поверхности для того, чтобы оно оказывало это действие). Поэтому, из этого следует, что использование УЗН имеет дополнительное преимущество в том, что оно требует добавления меньшего количества МДС для получения того же модулирующего действия эффекта в отношении полученных частиц по сравнению с частицами, производимыми с использованием обычных методов распылительной сушки.

Естественно, когда активное вещество само обладает гидрофобными группами, которые могут быть представлены как преобладающий состав на поверхности частиц, могут быть получены превосходные значения ФТЧ и ДТЧ с небольшим количеством или отсутствием отдельного МДС. Разумеется, в таких случаях само активное

вещество действует как МДС благодаря размещению его гидрофобных групп по поверхности частиц.

Ранее считали, что сморщенная морфология частиц желательна, так как полагали, что она способствует снижению адгезии и когезии частиц. Ранее также предполагали, что эта морфология частиц может даже помогать частицам улетать, когда они выбрасываются из ингаляторного устройства. Однако несмотря на это предположение действительно ощущается, что химическая природа поверхности частиц может даже более влиять на действие частиц в отношении ФТЧ, ВД и т.д. В частности, полагают, что наличие гидрофобных групп на поверхности частиц более значимо для снижения когезии, чем наличие кратеров или вмятин. Поэтому в противоположность предположению, существовавшему ранее, необходимо стремиться получить чрезвычайно ячеистые или сморщенные частицы, чтобы получить хорошие значения ФТЧ.

Разумеется, в действительности благоприятно получать не сильно изрытые или сморщенные частицы, так как они могут давать порошки низкой плотности с очень высокой пустотностью между частицами. Такие порошки занимают большой объем по отношению к их массе вследствие этой формы и могут создавать в результате проблемы для упаковки, т.е. необходимы значительно большего размера блистеры или капсулы для данной массы порошка. Порошки с высокой плотностью, такие как порошки, продуцируемые с использованием УЗН при процессе распылительной сушки, поэтому обладают преимуществом, особенно для данного изобретения, где доза активного вещества, которую нужно вводить, является высокой.

Более того, как показано выше, эффект МДС, включенный в сухие частицы аэрозоля, увеличивается, когда капельки формируются с использованием альтернативных средств, таких как УЗН, из-за миграции добавки к поверхности частицы. Это, в свою очередь, означает, что меньше МДС нужно включать, и, где необходимы высокие дозы активного вещества, это является дополнительным преимуществом.

Предпочтительно, порошки по данному изобретению имеют намеченную плотность, равную, по меньшей мере, $0,1 \text{ г/см}^3$, по меньшей мере, $0,2 \text{ г/см}^3$, по меньшей мере, $0,3 \text{ г/см}^3$, по меньшей мере, $0,4 \text{ г/см}^3$ или, по меньшей мере, $0,5 \text{ г/см}^3$.

Как обсуждалось выше, по меньшей мере, некоторые из мукоактивных агентов, которые нужно включить в композиции данного изобретения, необходимы в больших количествах. Поэтому нежелательно включать дополнительные вещества, такие как носители или наполнители, в данные композиции или частицы. Таким образом, в одном из вариантов данного изобретения способ распылительной сушки для получения частиц для использования в данном изобретении не включает совместной распылительной сушки активного вещества с носителем или наполнителем.

Можно было бы ожидать получения результатов, подобных представленным выше, при использовании УЗН, когда применяются другие средства, которые продуцируют капельки, имеющие низкую скорость, при высокой степени выхода. Например, можно использовать дополнительные альтернативные сопла, такие как электрораспыляющие сопла или сопла с вибрирующим отверстием. Эти сопла, подобно ультразвуковым соплам, лишены инерции, давая в результате аэрозоль, который можно легко направить потоком несущего воздуха. Однако степень их выхода обычно ниже, чем у УЗН, описанных выше.

Другим привлекательным типом сопла для использования при процессе распылительной сушки является тип, в котором используется электродинамическое

распыление. Создается «портновский наперсток», например, на тонкой игле путем подачи высокого напряжения на ее кончик. Это дробит капельки в приемлемую монодисперсию. При этом методе не используется газовый поток, кроме как для переноса капелек после сушки. Приемлемая монодисперсия может быть также

получена при использовании вращающегося дискового генератора. Сопла, такие как ультразвуковые сопла, электрораспыляющие сопла или сопла с вибрирующим отверстием, могут быть смонтированы в многосопловый комплект, в котором много одиночных отверстий сопел скомпонованы на небольшой площади и облегчают высокую общую подачу питающего раствора. Ультразвуковое сопло является ультразвуковым преобразователем (пьезоэлектрическим кристаллом). Если ультразвуковой преобразователь располагается в вытянутом сосуде, выход может быть значительно повышен.

Когда мукоактивные частицы получают распылительной сушкой, некоторое количество влаги всегда остается в частицах. Это, в частности, происходит в случае, когда мукоактивный агент является термочувствительным и не переносит высоких температур в течение длительного периода времени, что всегда обычно необходимо для удаления дополнительной влаги из частиц.

Количество влаги в частицах будет влиять на различные характеристики частиц, такие как плотность, пористость, способность лететь и тому подобное.

Поэтому представлен также способ получения сухой порошковой композиции, причем способ включает стадию регуляции содержания влаги в частицах.

В одном из вариантов доведение влажности или профилирующая стадия включает удаление влаги. Такая вторичная стадия сушки предпочтительно включает лиофилизацию, причем дополнительно влагу удаляют сублимацией. Альтернативным типом сушки является вакуумная сушка.

Обычно вторую сушку производят после того, как активный агент был высушен совместной распылительной сушкой с МДС. В другом варианте вторичная сушка происходит после того, как распыленный мукоактивный агент был подвергнут распылительной сушке, причем активный агент, необязательно, находился в смеси с МДС.

Стадия второй сушки имеет два конкретных преимущества. Во-первых, она может быть выбрана так, чтобы избежать воздействия на гепарин высоких температур в течение продолжительных периодов. Кроме того, удаление остаточной влаги при второй сушке может быть значительно дешевле, чем удаление всей влаги из частиц распылительной сушкой. Таким образом, сочетание распылительной сушки и лиофильной или вакуумной сушки является экономичным и эффективным и пригодно для термочувствительных фармакологически активных агентов.

Вторая сушка значительно снижает содержание влаги в мукоактивных частицах (с примерно 8,5% до 2%). Это должно означать, что мукоактивные частицы высыхают таким образом, что существует твердая корка, удерживающая остаточную влагу, которая уходит при второй сушке, и дополнительная влага удерживается центральным ядром. Можно было бы сделать вывод, что время нахождения частицы в сушильной камере является слишком коротким и что наружная корка образуется быстро и является слишком твердой, чтобы дать возможность влаге легко улетучиться во время первого процесса распылительной сушки.

Вторая сушка может быть полезной для стабильности продукта путем снижения до нужного уровня содержания влаги в порошке. Это также означает, что лекарственные вещества, которые могут быть очень термочувствительными, можно сушить

распылительной сушкой при низких температурах, чтобы защитить их, и затем подвергнуть второй сушке, чтобы дополнительно снизить влажность и тем самым защитить лекарственное вещество.

В другом варианте третьего аспекта данного изобретения профилирование влажности включает повышение содержания влаги частиц, высушенных распылительной сушкой.

Предпочтительно, влагу добавляют выдерживанием частиц во влажной атмосфере. Количество добавленной влаги можно контролировать по изменению влажности и/или длительности времени, в течение которого частицы подвергают воздействию влажной атмосферы.

После распылительной сушки, которая, необязательно, может включать вторую сушку, это также может быть благоприятным для измельчения порошков, например, в воздушоструйной мельнице, чтобы отделить какие-либо агломераты частиц, в которых были сформированы крепкие мостики между частицами.

В еще одном варианте данного изобретения вместо распылительной сушки одного или более из мукоактивных агентов с образованием сухого порошкового препарата можно также использовать и другие методы получения сухого порошка. Например, многие сухие порошки получают микронизацией, то есть размол больших частиц с образованием частиц желаемого размера.

Методики, известные как совместный размол и механическое слияние, которые детально описаны в международной публикации № WO 02/43701, дают активные смешанные частицы и также пригодны для получения сухих порошковых препаратов данного изобретения.

Смешанные активные частицы, сформированные совместным размолем и механическим слиянием в данном изобретении, являются очень тонкодисперсными частицами из одного или более из мукоактивных агентов, которые имеют на их поверхности какое-то количество МДС. МДС предпочтительно находится в виде покрытия на поверхности частиц из одного или более из мукоактивных агентов. Покрытие может быть непрерывным покрытием. МДС могут быть в форме частиц, прилипших к поверхности частиц из одного или более из мукоактивных агентов. Как объяснено ниже, по меньшей мере, некоторые из сложных активных частиц могут находиться в виде агломератов.

Когда сложные активные частицы включены в фармацевтическую композицию, МДС способствует рассыпанию сложных активных частиц при применении такой композиции пациентом путем приведения в действие ингалятора, как обсуждено выше. Таким образом, еще раз, присутствие МДС способно повысить ФТЧ и ДТЧ сухого порошкового препарата.

Было обнаружено, что измельчение частиц из одного или более из мукоактивных агентов в присутствии МДС дает значительно более мелкие частицы и/или требует меньше времени и меньше энергии, чем эквивалентный процесс, проводимый в отсутствие МДС. Это позволяет получить сложные активные частицы, которые имеют массовый средний аэродинамический диаметр (МСАД; MMAD) или объемный средний диаметр (ОСД; VMD) менее 5, 4, 3 или 2 мкм. Часто значительно легче получить мелкие частицы этим способом, чем другими методами измельчения.

Известно, что процесс измельчения будет иметь тенденцию генерировать и повышать уровень аморфного материала на поверхности измельченных частиц, делая тем самым их более способными к сцеплению. В противоположность этому сложные частицы данного изобретения часто, как можно обнаружить, будут менее связанными

после обработки размолом.

Слово «измельчение, размол» в соответствии с описанием относится к любому механическому процессу, при котором к частицам из активных веществ прилагается достаточное усилие, которое способно разрушить крупные частицы (например, частицы с массовым средним аэродинамическим диаметром более 100 мкм) до тонкодисперсных частиц с массовым средним аэродинамическим диаметром не более 50 мкм, или при котором прилагается относительно регулируемое компрессионное усилие, как описано ниже в отношении механического слияния, циклосмешивания и подобных методов.

Высокая степень усилия необходима для разделения отдельных частиц из одного или более из мукоактивных агентов (которые склонны агломерировать, особенно, если они включают гепарин, который является липким), так что достигается эффективное смешивание и эффективное нанесение МДС на поверхности этих частиц. Полагают, что особенно желательный аспект процесса измельчения состоит в том, что МДС могут стать деформированными при измельчении и могут быть размазаны по поверхностям мукоактивных частиц или стать слитными с ними. Однако должно быть понятно, что в случае, когда частицы из одного или более мукоактивных агентов уже являются тонкодисперсными, например имеющими СМАД ниже 20 мкм перед стадией измельчения, размер этих частиц не может быть значительно снижен. Важным является то, что при процессе измельчения к частицам применяется усилие или энергия на достаточно высоком уровне.

Данный способ обычно включает приведение частиц МДС в тесный контакт с поверхностями мукоактивных частиц, чтобы получить покрытые частицы. Некоторый уровень интенсивного смешивания необходим для обеспечения достаточного разрушения агломератов обеих составляющих, диспергирования и распределения МДС по мукоактивным частицам.

В результате стадии измельчения может образовываться полное или частичное, непрерывное или дискретное, пористое или непористое покрытие. Покрытия создаются комбинацией гепарина и частиц МДС. Они не являются такими покрытиями, которые образуются при влажных процессах, при которых требуется растворение одного или обоих компонентов. В основном такие процессы влажного покрытия, похоже, являются более дорогими и занимающими больше времени, чем процессы измельчения данного изобретения, и также страдают тем недостатком, что при нем менее легко регулировать расположение и структуру покрытия.

Широкий ряд устройств и условий для измельчения пригоден для использования при способе данного изобретения. Условия измельчения, например интенсивность измельчения и продолжительность, должны быть выбраны так, чтобы обеспечивалась необходимая степень усилия.

Шаровой размол является подходящим методом размола. Размол в центробежной и планетарной шаровой мельнице являются особенно предпочтительными методами. Альтернативно, можно использовать гомогенизатор с высоким давлением, в котором жидкость, содержащая частицы, продавливается через затвор в условиях высокого давления, создающего условия высокого усилия сдвига и турбулентности.

Усилия сдвига на частицы сообщают движение между частицами и поверхностями механизма или другими частицами, и кавитация из-за ускорения жидкости, все может способствовать разрушению частиц и может также создавать компрессионное усилие.

Такие гомогенизаторы могут быть более подходящими, чем шаровые мельницы для использования при крупномасштабном получении сложных активных частиц.

Подходящие гомогенизаторы включают гомогенизаторы высокого давления EmulsiFlex, которые способны к созданию давления до 4000 бар, гомогенизаторы высокого давления Niro Soavi (способные к созданию давления до 2000 бар) и микрофлюидные микрофлюидайзеры (максимальное давление 2750 бар). Стадия измельчения может, альтернативно, включать мельницу с высокоэнергетической средой или шаровую мельницу с мешалкой, например мельницу с высокоэнергетической средой Netzsch или мельницу DYNO (Willy A. Bachofen AG, Швейцария). Альтернативно измельчение может быть высокоэнергетическим процессом сухого покрытия, таким как в системе MechanoFusion (Hosokawa Micron Ltd), гибризаторе (Hybridiser, Nara), или любым подобным высокоинтенсивным компрессионным процессом.

Другие возможные измельчающие устройства включают воздушоструйные мельницы, шарнирные мельницы, молотковые мельницы, скребковые мельницы, ультрацентрибежные мельницы и измельчители с пестиком и ступкой.

Особенно предпочтительными способами являются те, которые включают использование приборов MechanoFusion, Hybridiser и Cyclomix. Также особенно предпочтительной является воздушоструйная мельница.

Другие подходящие методы включают шаровые мельницы и мельницы с высокоэнергетической средой, которые также способны обеспечивать желаемое высокое усилие сдвига и компрессионные удары между поверхностями, хотя, поскольку зазор не регулируется, процесс покрытия может быть менее хорошо регулируемым, чем для измельчения с механическим слиянием, и могут возникать некоторые проблемы, такие как некоторая степень нежелательной повторной агломерации. Эти мельницы с наполнителем могут быть вращающимися, вибрационными, с перемешиванием, центрифужными или планетарными по конструкции.

В некоторых случаях наблюдали, что при измельчении в шаровой мельнице мукоактивных частиц с дополнительными веществами не получался тонкодисперсный порошок. Вместо этого порошок спрессовывался на стенках мельницы при действии мельницы. Это препятствовало действию измельчения и мешало получению сложных активных частиц. Эта проблема возникала, в частности, когда использовали некоторые дополнительные вещества, в случаях, когда дополнительное вещество присутствовало в небольших пропорциях (обычно < 2%), в случаях, когда размалывающие шары были относительно небольшими (обычно < 3 мм), в случаях, когда скорость измельчения была слишком медленной и когда исходные частицы были слишком тонкодисперсными. Чтобы предотвратить это явление, полезно производить размол в шаровой мельнице в жидкой среде. Жидкая среда снижает склонность к спрессовыванию, способствует диспергированию дополнительного вещества и улучшает измельчающее действие.

Жидкая среда может быть высоко- или низколетучей и иметь любое содержание твердого вещества, пока она не растворяет мукоактивные частицы до какой-либо значительной степени, и ее вязкость не так высока, что она мешает эффективному измельчению. Жидкая среда предпочтительно является водной. Жидкость предпочтительно является такой, в которой дополнительное вещество по существу нерастворимо, но некоторая степень растворимости может быть приемлемой, пока присутствует так достаточно дополнительного вещества, что остаются нерастворенные частицы дополнительного вещества. Подходящие жидкие среды включают диэтиловый эфир, ацетон, циклогексан, этанол, изопропанол или

дихлорметан. Предпочтительными являются жидкие среды, которые не воспламеняются, например дихлорметан и фторированные углеводороды, особенно фторированные углеводороды, которые пригодны для использования в качестве газов-вытеснителей в ингаляторах.

Результаты распылительной сушки гепарина и струйного измельчения гепарина с МДС (гепарин + лейцин (95:5)) представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1 Изучение размера частиц гепарина после распылительной сушки и струйного измельчения с МДС						
Препарат	d(10)	d(50)	d(60)	d(90)	Выход %	ДТЧ < 5 мкм
Высушенный распылением из циклона	1,2	2,7	3,3	7,2	55	37,4
Высушенный распылением из циклона	0,4	0,9	1,1	>100	15	25,0
Высушенный распылением из циклона и затем струйно измельченный	1,1	2,6	3,1	5,9		40,2
Высушенный распылением, 6,5 ч					75	
Струйно измельченный 1х	0,85	3,4	4,2	8,8		20,4
Струйно измельченный 2х	0,95	3,5	4,1	7		37,1
Струйно измельченный 3х	1,1	2,8	3,3	5,5		41,0
Струйно измельченный гепарин 1х						7,0
Чистый гепарин						12,0

Гепарин и лейцин (95:5) в 2% (вес) растворе сушили распылительной сушкой с использованием распылительной сушилки SL10 с обычным двухжидкостным распылителем. Порошок сушили распылительной сушкой при температуре, равной 250°C, и давлении воздуха в сопле, равном 80 фунт/дюйм². Применяемая скорость потока жидкости составляла 32 мл/мин.

Получающийся порошок собирали в циклон. Этот порошок затем подвергали второй сушке под вакуумом. Затем порошком заполняли капсулы по 20 мг и затем запускали из монохалерного устройства в двухкаскадный импинджер. Полученная ФТЧ(ОД) составила 37%. ФТЧ(ОД) повышалась до 40% после последующего воздушоструйного измельчения порошка для снижения каких-либо прочных мостиковых связей между частицами в агломератах. Порошок также анализировали на приборе для определения размера частиц Malvern.

Комбинацию гепарина и лейцина (95:5) также измельчали воздушоструйным методом с использованием измельчителя Hosokawa Micron AS50. Материал пропускали через измельчитель дважды. Порошок также анализировали на приборе для определения размера частиц Malvern.

Значение d(50) и ФТЧ(ОД) были сходными с результатами, полученными для представленных выше высушенных распылением порошков.

Порошок истого гепарина измельчали воздушоструйным методом с двумя пропусками и получали ФТЧ(ОД), равную только 7%. Значение d(50) этого порошка существенно больше значения для содержащего лейцин измельченного воздушоструйным методом образца.

В дополнительном примере УЗН использовали для получения сухих порошков с использованием питающего раствора из одного активного вещества (гепарин) и смеси из активного вещества с от 1% до 5% и 10% (вес) МДС (l-лейцин). Производительность ультразвукового небулайзера составляла 130 мл/час. Температура печи для

небулайзерных порошков устанавливали на 350°C. Фигура 2 представляет схематическое изображение ультразвуковой установки.

Чтобы оценить обработку порошков проводили работу с использованием монохалера и капсулы, заполненной 20 мг порошка, и запускали в высокоскоростной ДКИ способом, представленным выше. При исследовании использовали скорость потока в ДКИ, равную 60 л/мин с отсеканием примерно 5 мкм.

Три измерения производили для каждой смеси, и результаты обобщены ниже с представлением средних значений из трех совокупностей полученных результатов.

Таблица 2 Результаты по высокоскоростному ДКИ с использованием сухого порошка, полученного с использованием УЗН с разным количеством МДС		
Препарат	ФТЧ% (отмеренная доза)	ДТЧ (мг)
Гепарин (0% лейцина)	1,1	0,22
Гепарин + лейцин (1%, вес)	17,4	3,5
Гепарин + лейцин (2%, вес)	30,2	6,0
Гепарин + лейцин (3%, вес)	28,6	5,7
Гепарин + лейцин (4%, вес)	48,4	9,7
Гепарин + лейцин (5%, вес)	41,5	8,3
Гепарин + лейцин (10%, вес)	55,8	11,8

Результаты по высокоскоростному ДКИ с использованием сухого порошка, полученного с применением УЗН, показывают очень низкую эффективность аэрозолирования в отношении частиц чистого гепарина, но улучшение появлялось в ФТЧ при добавлении I-лейцина в качестве МДС.

При исследовании размера частиц анализировали размер частиц, образованных после распылительной сушки с использованием УЗН. Сухие порошки диспергировали при 4 бар в анализаторе размера частиц Sympates (диспергируемые в сухом виде Helos). Определяли значения d(10), d(50) и d(90) порошков после ультразвукового небулайзера, и они представлены в таблице ниже (10% по объему частиц имеют размер, определенный по Sympates, который ниже значения d(10), 50% по объему частиц имеют размер, определенный по Sympates, который ниже значения d(50), и т.д.). Значения представляют собой среднее арифметическое из трех измерений.

Кроме того, масса частиц в процентах с размером менее 5 мкм была получена из данных по размеру частиц и выражена как ФТЧ.

Таблица 3 Изучение размера частиц, высушенных распылительной сушкой с использованием УЗН				
Препарат	d(10) (мкм)	d(50) (мкм)	d(90) (мкм)	ДТЧ (< 5 мкм)
Гепарин (0% лейцина)	0,43	1,07	4,08	90,52
Гепарин + лейцин (1%, вес)	0,41	0,90	1,79	99,97
Гепарин + лейцин (2%, вес)	0,41	0,89	1,75	100
Гепарин + лейцин (3%, вес)	0,41	0,88	1,71	100
Гепарин + лейцин (4%, вес)	0,41	0,86	1,71	100
Гепарин + лейцин (5%, вес)	0,41	0,90	1,84	100
Гепарин + лейцин (10%, вес)	0,41	0,89	1,76	100

Можно видеть, что частицы, образованные с использованием процесса распылительной сушки, включающего ультразвуковой небулайзер, как было обнаружено, имеют большую ФТЧ, чем те, которые получили с использованием стандартного аппарата для распылительной сушки, например, с конфигурацией с двухжидкостным соплом.

Более того, частицы, образованные с использованием процесса распылительной сушки при применении УЗН, как было обнаружено, имеют более узкое распределение частиц по размеру, чем частицы, полученные с использованием стандартного аппарата для распылительной сушки, например, с конфигурацией с двухжидкостным соплом.

Ясно, что существуют другие известные методики формирования тонкодисперсных частиц, содержащих мукоактивный агент и МДС. Такие методики включают, например, методики с использованием сверхкритических жидкостей (СКЖ), которые использовали в течение многих лет в целях получения частиц. Подобно методике распылительной сушки эта методика обеспечивает непосредственное формирование частиц микронного размера, пригодных для ингаляционных порошков. Обычно наиболее используемые технологии со сверхкритическими жидкостями для получения частиц являются: быстрое увеличение в объеме суперкритических растворов (БУВСП; RESS) и методы с суперкритическим антирастворителем (САР; SAS) или газовым антирастворителем (ГАР; GAS).

БУВСП основан на быстром увеличении объема СКЖ. Процесс включает растворение смеси лекарственных средств в СКЖ с последующим быстрым увеличением объема жидкости, вызывающей выпадение соединения в осадок. По этой методике можно получить однородные частицы с регулированием распределения частиц по размеру и морфологии частиц. Однако эта методика имеет ограничения тем фактом, что большинство лекарственных средств имеют низкую растворимость в СКЖ.

САР представляет собой процесс перекристаллизации, который зависит от способности СКЖ действовать в качестве антирастворителя для осаждения частиц в растворе в жидкости. В отличие от методики БУВСП при САР не требуется высокая растворимость лекарственных соединений в СКЖ. Поэтому САР более коммерчески жизнеспособна в отношении производства порошков.

Недавно была введена повышенная сверхкритическими жидкостями дисперсия раствора (ПКЖДР; SEDS), смотрите, например, патентные публикации GB 2322326, WO 95/01324, WO 95/01221, US 5851453 и WO 96/00610. Методика основана на непрерывном диспергировании, экстрагировании растворителем и образовании частиц в высокотурбулентном потоке. Путем ПКЖДР можно получать незаряженный и кристаллический продукт с возможностью регулирования размера частиц и распределения частиц по размеру путем управления условиями процесса.

Другой подход представляет собой методику, известную как осаждение эмульсии. Этот способ можно использовать для получения тонкодисперсных частиц мукоактивного агента и одного или более из МДС.

Проводили экспериментальную программу для того, чтобы испытать муколитическую активность выбранных мукоактивных агентов. Главная цель этой начальной регламентированной процедуры состоит в том, чтобы определить муколитическую активность (способность снижать вязкость и упругость и тем самым влиять на выведение) гепарина в отношении мокроты при цистифиброзе в концентрациях с потенциальной клинической значимостью. Это составляет стадию 1 эксперимента, ниже. Вторая цель состоит в том, чтобы сравнить гепарин с другими фракциями гепарина при отборочном испытании на активность, включенном на стадии 2 эксперимента.

Эксперименты проводили с использованием регламентированной процедуры, подобной описанной Sun et al. (Sun F., Tai S., Lim T., Baumann U., King M. (2002)

“Additive effect of dornase alfa and Nacystelyn on transportability and viscoelasticity of cystic fibrosis sputum” Can. Respir. J., 9: 401-406). На стадии 1 исследовали несколько концентраций гепарина и результаты сравнивали с контролем из носителя (нормальный 0,15 М физиологический раствор) и контролем (нацистелин; Nacystelyn).
 5 Образцы мокроты собирали от взрослых пациентов с цистифиброзом.

Магнитный микрореометр был описан King (King M. (1988) “Magnetic Microaerometer”, Method in Bronchial Mucology, 73-83). Этот прибор используют для измерения общей вязкости и упругости микролитровых количеств мокроты. Стальной шарик 100 мкм осторожно помещали в 1-10 мкл образца мокроты и покачивали посредством градиента электромагнитного поля. Движение этого шарика отслеживается с помощью фотоэлемента. Графики перемещения шарика по сравнению с магнитной силой использовали для определения вязкости и упругости слизи как функцию прилагаемой частоты (1-100 рад/сек). Эти реологические свойства можно использовать для предсказания эффективности слизи при выведении как действием ресничек, так и в отношении выведения взаимодействием с потоком воздуха. Этот прибор особенно подходит для предлагаемых исследований, включающих многочисленные воздействия на мокроту, благодаря тому, что требуется минимальный образец.

Исследования мукоцилиарного очищения на небе лягушки также использовали в данных исследований. Эпителий неба лягушки покрыт ресничками и секретами и выводит слизь почти так же, как и из трахеи млекопитающих. Мукоцилиарное очищение продолжается с постоянной скоростью в течение нескольких часов после умерщвления и иссечения неба (King M., Festa E. (1998) “The evolution of the frog palate model for mucociliary clearance”, Cilia, Mucus and Mucociliary Interactions, p. 191-201). Во время этого периода скорость мукоцилиарного очищения неба может модулироваться веществами, которые изменяют активность ресничек или изменяют свойства поверхностного слоя жидкости (слизь и перилицилярная жидкость). При более длительном выжидании (1-2 дня для лягушки-быка) секреция слизи прекращается, тогда как активность ресничек продолжается в течение, по меньшей мере, 5-6 дней. Во время этого продолжительного периода слизь из эндогенного или экзогенного (например, цистифиброз) источников или имитаторы слизи транспортируются со скоростями, которые отражают их вязкоупругие свойства.

Мукоцилиарную скорость (МЦС; MCV) измеряли путем наблюдения скорости движения эндогенной слизи с использованием калиброванного микроскопа и секундомера. МЦС вычисляли как расстояние, на которое перемещается помеченная частица, деленное на истекшее время (мм/сек). Среднее из пяти последовательных передвижений для каждого испытуемого раствора используют для подсчета каждого значения МЦС.

При интерпретации результатов исследований, обсужденных здесь, главной переменной, представляющей интерес, является снижение вязкоупругости слизи, выраженное как дельта $\log G^*$ (скорректированная по носителю для обработки). Значительное снижение $\log G^*$ при данной концентрации гепарина взято как доказательство, подтверждающее муколитическую активность. Мукоцилиарное очищение (скорость выведения муколитически обработанной мокроты относительно обработанной носителем мокроты) является второй переменной, представляющей интерес. Муколитические воздействия, которые снижают степень поперечного связывания в основной структуре геля слизи, должны приводить к улучшению очищения *in vitro*.

Стадия 1 (Реакция на дозу гепарина)

Из каждого из 10 образцов ЦФ мокроты до 6 аликвотных образцов, примерно 10-15 мг каждый, инкубировали в течение 30 минут при 37°C или 0,9% NaCl, или с одной из концентраций гепарина, или с N-ацетилцистеин-L-лизинатом (НАЛ) (309 мкг/мл).

Перед инкубацией и после нее определяли вязкоупругость мокроты при 10 рд/сек с помощью магнитной микрореометрии. Муколитическое действие каждого раствора определяли по среднему фракционному снижению G^* (векторная сумма вязкости и упругости) по 10 испытуемым образцам.

Результаты обобщены на фигуре 3. По графику можно видеть, что испытуемые вещества проявляли желаемую активность и действовали как мукоактивные агенты. Кроме того, хотя самая низкая доза гепарина имеет небольшой эффект, активность гепарина зависит от дозы, и повышенные дозы безусловно эффективны и всегда помогают выведению слизи. Также следует отметить, что НАЛ был эффективен при более низкой концентрации по сравнению с гепарином.

Стадия 2 (Фракции гепарина и/или препарат гепарина)

Цель этого эксперимента была подобной цели эксперимента со стадии 1 за исключением использования фракций гепарина по размеру и контроля с нацителином. Результаты представлены на фигуре 4.

Точки данных 1 и 2 представляют гепариновый декасахарид, точки 3 и 4 представляют полисахарид гепарина, и точки 5 и 6 представляют нефракционированный гепарин, каждый при 1,6 мг/мл и 5 мг/мл соответственно.

Результаты показывают, что существует слабое различие в реологическом эффекте двух гепариновых фракций по сравнению с исходным нефракционированным гепарином. Каждая из них дает в результате зависящий от дозы муколитический эффект, т.е. снижение $\log G^*$ которого больше при 5 мг/мл, чем при 1,6 мг/мл. При 5 мг/мл снижение $\log G^*$ при исходном нефракционированном гепарине немного больше, чем при двух новых препаратах.

Сухие порошковые композиции данного изобретения предпочтительно доставляются с помощью ингаляторного устройства, наиболее предпочтительно, с помощью ингалятора для сухого порошка (СПИ; DPI). Этот тип ингалятора обычно используют для легочного введения сухого порошкового препарата. Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения представлен СПИ для дозирования композиции данного изобретения.

СПИ может включать резервуар для содержания порошкового препарата и отмеривающий механизм для отмеривания отдельных доз препарата из резервуара. Примеры таких устройств включают турбохалер (торговая марка) (AstraZeneca) или кликхалер (торговая марка) (Innovata Biomed Ltd).

Альтернативно, ингалятор для сухого порошка может быть сконструирован для использования предварительно отмеренных доз препарата, упакованных, например, в твердые или мягкие желатиновые капсулы или блистерные упаковки. Ротакхалер (торговая марка) (GlaxoSmithKline), спинхалер (торговая марка) (Rhône-Poulenc Rorer), циклохалер (торговая марка) (Pharmachemie B.V.) и монохалер (торговая марка) (Miat) являются примерами этого типа ингалятора для сухого порошка. Данное изобретение представляет также отмеренную дозу препарата, заключенную, например, в твердую или мягкую желатиновую капсулу или блистерную упаковку. Названные выше устройства являются пассивными устройствами, но можно также использовать активные устройства, такие как устройство аспирер (торговая марка) (см. WO 01/00262 и GB 2353222).

Предпочтительно, ингалятор устроен так, чтобы дозировать одну или более доз из препарата, причем каждая доза содержит эффективное количество одного или более из мукоактивных агентов, которые нужно сделать доступными для ингаляции. Доза может содержать не более 250 мг одного или более из мукоактивных агентов, предпочтительно, не более 100 мг, более предпочтительно, не более 50 мг и, наиболее предпочтительно, не более 20 мг одного или более из мукоактивных агентов. Доза может содержать по меньшей мере 5 мг от одного или более мукоактивных агентов, предпочтительно, по меньшей мере, 20 мг, более предпочтительно, по меньшей мере, 50 мг. Предпочтительная доза содержит 70-80 мг одного или более из мукоактивных агентов.

В другом варианте данного изобретения СПИ адаптирован так, чтобы доставлять один или более из мукоактивных агентов глубоко в легкие пациента при дозе, равной, по меньшей мере, 5000 МЕ.

В соответствии с еще одним аспектом данного изобретения представлена упаковка для использования в СПИ, содержащая количество композиции, которое включает, по меньшей мере, 20 мг одного или более из мукоактивных агентов. Предпочтительно, СПИ по данному изобретению устроен так, чтобы использовать упаковку по данному изобретению.

В соответствии с еще одним дополнительным аспектом данного изобретения композиции по данному изобретению применяют для использования при терапии. Предпочтительно, они предназначены для использования при лечении легочных заболеваний, которые связаны с избытком слизи в дыхательных путях или проблемами выведения слизи из дыхательных путей, примеры которых обсуждены выше.

Формула изобретения

1. Композиция, способствующая выведению слизи, включающая один или более гликозаминогликанов и аминокислоту, которая представляет собой сухой порошок для ингалирования легких.

2. Композиция по п.1, где композиция способна снижать воспаление.

3. Композиция по п.1, содержащая один или более дополнительных мукоактивных агентов для снижения связывания в слизи, для разжижения слизи и/или для расщепления свободной ДНК и клеточных остатков в слизи.

4. Композиция по п.1, которая снижает связывание в слизи и разжижает слизь.

5. Композиция по п.1, в которой гликозаминогликан является гепарином и/или гепариноидом.

6. Композиция по п.5, в которой гепариноид является данапароид-натрием или дерматансульфатом или в которой гепариноид содержит гепарин, дерматансульфат и хондроитинсульфат.

7. Композиция по п.5, содержащая сульфатированный гликозаминогликан, гликозаминогликана полисульфат или сульфатированный мукополисахарид.

8. Композиция по п.1, содержащая моносахарид, дисахарид и/или олигосахарид, декстран, декстрин, глюкозу и/или манит, рчДНКазу, гелъзолин, и/или тимозин β4, и/или ацетилцистеин, и/или нацистелин.

9. Композиция по п.1, имеющая фракцию тонкодисперсных частиц ($5 < \mu\text{м}$), составляющую, по меньшей мере, 50%, и предпочтительно от 70 до 99% или от 80 до 99%.

10. Композиция по п.1, имеющая дозу тонкодисперсных частиц, составляющую

от 50 до 90%, и предпочтительно от 60 до 70%.

11. Композиция по п.1, содержащая частицы гликозаминогликана и агент, модулирующий действие.

12. Композиция по п.11, в которой модулирующим действием агентом является аминокислота или пептид, или их производные, фосфолипид или стеарат металла.

13. Композиция по п.12, в которой модулирующим действием агентом является лейцин, лизин, цистеин или их смеси.

14. Композиция по п.11, в которой модулирующим действием агент включен в количестве до 50 вес.%, предпочтительно менее 10 вес.% и более предпочтительно менее 5 вес.%.

15. Композиция по п.1, в которой аминокислота является лейцином.

16. Композиция по п.1, включающая частицы гликозамингликана, имеющие СМАД менее 10 мкм, предпочтительно СМАД, равный 2-5 мкм.

17. Композиция по п.1, дополнительно включающая частицы носителя, предпочтительно имеющие размер частиц, по меньшей мере, 20 мкм.

18. Применение фармацевтической композиции по п.1 в терапии.

19. Способ лечения легочного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.1 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

20. Способ по п.19, в котором легочное заболевание включает гиперсекрецию слизи или ненормальную вязкоупругость слизи.

21. Способ по п.19, в котором легочное заболевание является хроническим бронхитом, острой астмой, цистифиброзом (ЦФ), хроническим обструктивным легочным заболеванием (ХОБЛ) или бронхоэктазом.

22. Способ получения композиции по п.1, включающий распылительную сушку одного или более гликозаминогликанов и аминокислоты.

23. Способ по п.22, в котором распылительная сушка включает использование распылительной сушилки, содержащей средство для получения капелек, движущихся с регулируемой скоростью.

24. Способ по п.23, в котором скорость капелек в 5 мм от точки их образования составляет менее 20 м/с.

25. Способ по п.23, в котором распылительная сушилка включает ультразвуковой небулайзер.

26. Способ по п.23, в котором один или более гликозаминогликанов подвергают совместной распылительной сушке с модулирующим действием агентом.

27. Способ получения композиции по п.1, включающий струйное измельчение частиц одного или более гликозаминогликанов и аминокислоты в присутствии воздуха или сжимаемого газа или жидкости.

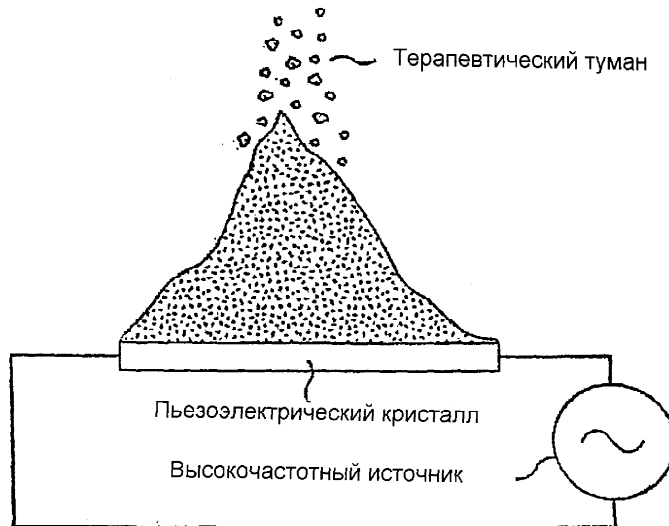
28. Способ по п.27, в котором частицы подвергают струйному измельчению в присутствии модулирующего действия агента.

29. Способ по п.27, в котором струйное измельчение осуществляют при давлении на входе между 0,1 и 3 бар.

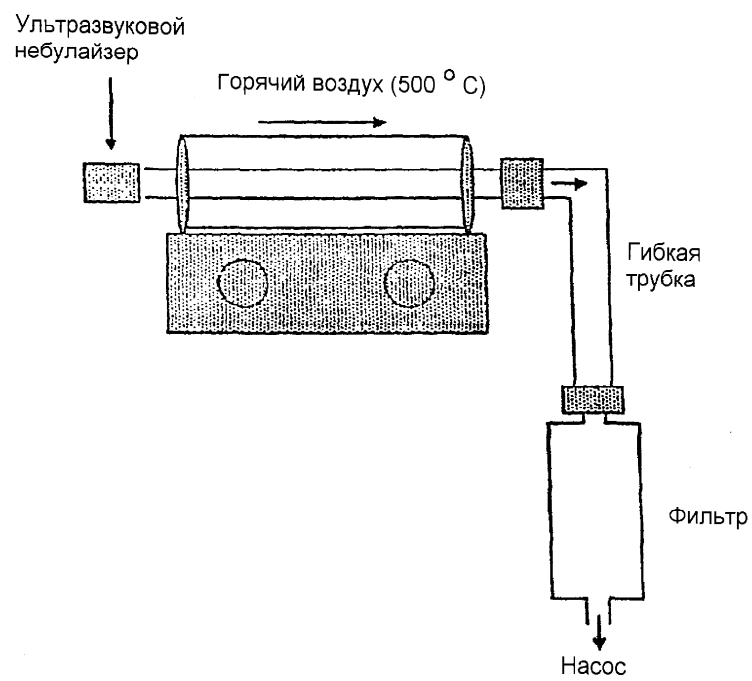
30. Способ по п.27, в котором струйное измельчение осуществляют при давлении на входе между 3 и 12 бар.

31. Способ по п.28, в котором, по меньшей мере, 90% по объему активных частиц имеют диаметр менее 20 мкм перед струйным измельчением.

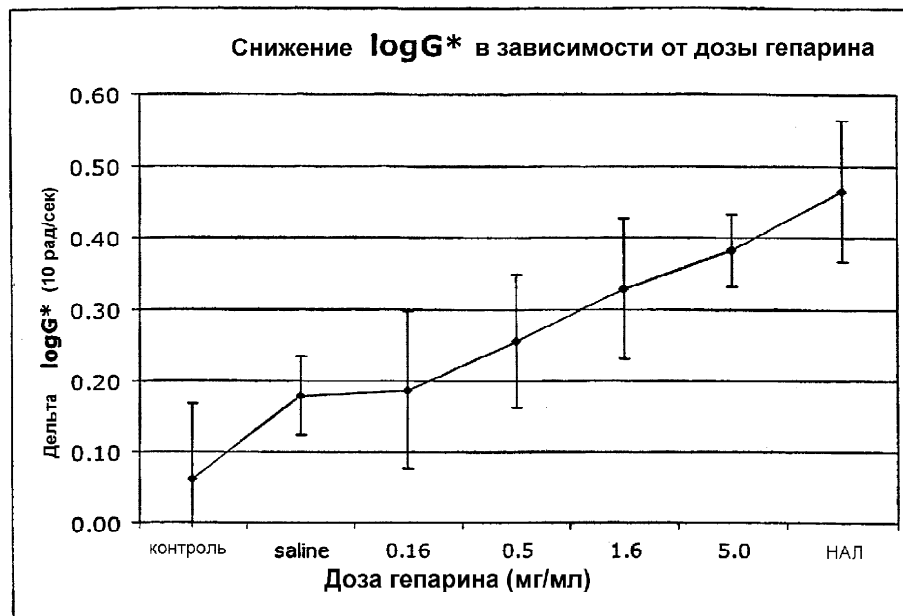
32. Способ по п.28, в котором 90% полученных сухих частиц имеют размер менее 10 мкм, измеренный методом лазерной дифракции.



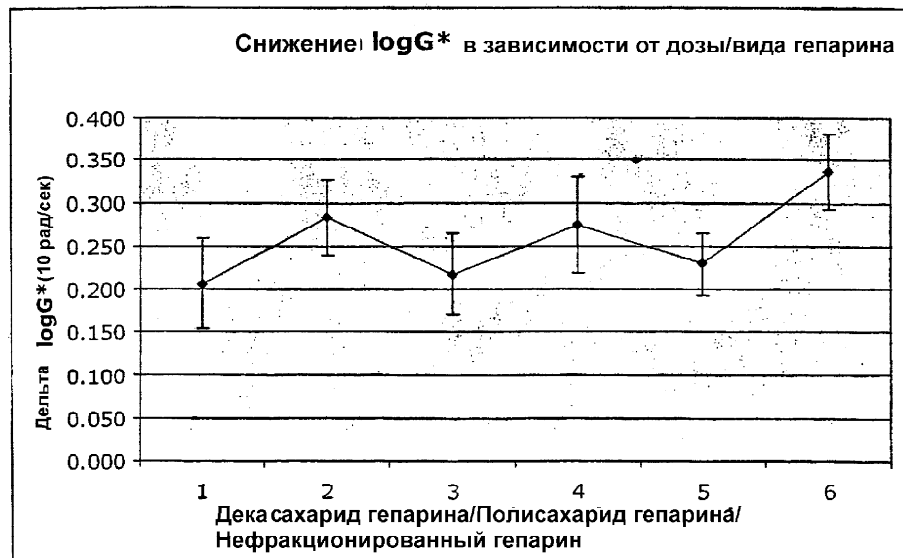
ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3



ФИГ.4