



(51) МПК
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010120806/15, 23.10.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 23.10.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 25.10.2007 US 61/000,327

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2011 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 27.12.2012 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: WO 2006099591 A1, 21.09.2006. WO
 03024488 A2, 27.03.2003. WO 2006097250 A1,
 21.09.2006. WO 2005074982 A2, 18.08.2005. WO
 2005025578 A1, 24.03.2005. RU 2005107475 A,
 10.04.2006.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 25.05.2010

(86) Заявка РСТ:
 CA 2008/001874 (23.10.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2009/052624 (30.04.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

ТИБЕР Рок (СА)

(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ФРОССТ КЭНАДА ЛТД. (СА)

**(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ КИСЛОТУ МОНТЕЛУКАСТ И
 ИНГИБИТОР PDE-4 ИЛИ ИНГАЛЯЦИОННЫЙ КОРТИКОСТЕРОИД**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии и представляет собой медицинский препарат для лечения заболеваний дыхательной системы для одновременного, последовательного или раздельного введения путем ингаляции, содержащий кристаллический монтелукаст в

виде кислоты и мометазона фуруат. Изобретение обеспечивает расширение ассортимента комбинированных лекарственных средств для лечения заболеваний дыхательной системы в виде ингаляции. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 17 табл., 1 ил., 5 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010120806/15, 23.10.2008**

(24) Effective date for property rights:
23.10.2008

Priority:

(30) Convention priority:
25.10.2007 US 61/000,327

(43) Application published: **27.11.2011 Bull. 33**

(45) Date of publication: **27.12.2012 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **25.05.2010**

(86) PCT application:
CA 2008/001874 (23.10.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/052624 (30.04.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):
TIBER Rok (CA)

(73) Proprietor(s):
MERK FROSST KEhNADA LTD. (CA)

(54) **INHALATION COMPOSITIONS CONTAINING MONTELEUKAST ACID AND PDE-4 INHIBITOR OR INHALATION CORTICOSTEROID**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmacology and represents a drug preparation for treating respiratory diseases for simultaneous, sequential or separate inhalation introduction containing

crystalline monteleukast in the form of an acid and mometasone.

EFFECT: invention provides extended range of the combined drug preparations for treating respiratory diseases in the form of inhalation.

7 cl, 5 ex, 17 tbl, 1 dwg

RU 2 470 639 C2

RU 2 470 639 C2

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

К основным классам лекарственных средств, обычно используемым в лечении хронической астмы, относятся бронходилататоры (β -агонисты, антихолинергические средства), кортикостероидные средства, стабилизаторы тучных клеток, модификаторы лейкотриена и метилксантины. Большинство этих средств вводят пациенту путем ингаляции либо в виде аэрозоля, либо в виде порошка, а некоторые с недавних пор введенные ингалируемые средства представляют собой сочетание активных агентов различных лекарственных классов; ADVAIR и SYMBICORT оба представляют собой комбинации кортикостероидного средства и β -агониста длительного действия. Монтелукаст натрия, антагонист лейкотриена, представляет собой активный агент в препарате SINGULAIR®, лекарственном средстве, утвержденном для лечения астмы и аллергического ринита. Несмотря на то, что монтелукаст доступен в виде таблеток и гранул для перорального применения, применение активной составляющей для ингаляции ранее не было изучено.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему монтелукаст в виде кислоты и второй активный агент в комбинированном средстве для введения путем ингаляции. Изобретение относится также к способу лечения астмы, с помощью таких ингалируемых комбинаций.

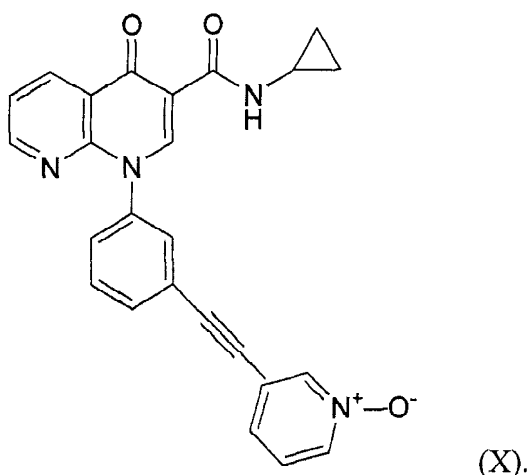
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 представлен график порошковой рентгеновской дифракции кристаллического монтелукаста в виде кислоты.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему монтелукаст в виде кислоты и второй активный агент, выбранный из ингибитора ОРДЭ-4 и ингалируемого кортикостероидного средства, в виде комбинированного препарата для одновременного, последовательного или отдельного введения путем ингаляции.

В одном из аспектов медицинский препарат содержит монтелукаст в виде кислоты и ингибитор PDE-4 N-циклопропил-1-[3-(1-оксидо-3-пиридинилэтинил)фенил]-1,4-дигидро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамид (далее в данном документе обозначаемый как соединение X).



В другом аспекте медицинский препарат содержит монтелукаст в виде кислоты и ингалируемое кортикостероидное средство. В одном из вариантов осуществления ингалируемое кортикостероидное средство выбирают из мометазона фууроата и

циклезонида.

В другом аспекте медицинский препарат содержит монтелукаст в виде кислоты и второй активный агент, выбранный из ингибитора PDE-4 и ингалируемого кортикостероидного средства, в котором по меньшей мере 95% указанного монтелукаста в виде кислоты и указанного второго активного агента имеют частицы величиной 10 микрон или меньше. Медицинский препарат по настоящему изобретению может быть дозирован, используя либо ингаляторы с отмеренной дозой под давлением (pMDI), либо сухие порошковые ингаляторы (DPI).

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению монтелукаста в виде кислоты и второго активного агента, выбранного из ингибитора PDE-4 и ингалируемого кортикостероидного средства для получения комбинированного средства для применения ингаляционно для лечения заболеваний дыхательной системы.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения заболеваний дыхательной системы, который содержит одновременное, последовательное или раздельное введение путем ингаляции пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества монтелукаста в виде кислоты и терапевтически эффективного количества второго активного агента, выбранного из ингибитора PDE-4 и ингалируемого кортикостероидного средства.

Настоящее изобретение дополнительно относится к сухому порошковому ингалятору, содержащему описанный выше медицинский препарат. Настоящее изобретение дополнительно относится к ингалятору с отмеренной дозой, содержащему описанный выше медицинский препарат.

Под используемым в данном документе термином «монтелукаст в виде кислоты» понимают кристаллический монтелукаст в виде кислоты, обладающий диаграммой рентгеновской порошковой дифракции, по существу показанной на фиг.1. Под термином «ингибиторы ОРДЭ-4» понимают соединения, которые ингибируют действие фермента фосфодиэстеразы-4, и к ним относятся без ограничения циломиласт, рофлюмиласт и соединение X. Соединение X, применение соединения и способы его получения описываются в патенте WO 03/018579, опубликованном 6 марта 2003 года, и патенте WO 2004/048377, опубликованном 10 июня 2004 года. К «ингалируемым кортикостероидным средствам» относятся, но ими не ограничиваясь, дексаметазон, флутиказона пропионат, беклометазон, будезонид, флунизолид, мометазона фураат, циклезонид и триамцинолона ацетонид, а также производные каждого из указанных ингалируемых кортикостероидных средств; предпочтительными ингалируемыми кортикостероидными средствами являются мометазона фураат, который представляет собой активный агент в продукте ASMANEX, и циклезонид, который представляет собой активный агент в продукте ALVESCO.

Массовое соотношение монтелукаста в виде кислоты и второго активного агента данного препарата находится в диапазоне от приблизительно 10:1 до приблизительно 1:10. В препарате, в котором второй активный агент представляет собой соединение X, соотношение в основном находится в диапазоне от приблизительно 5:1 до приблизительно 1:5. В препаратах, где вторым активным агентом является мометазона фураат, соотношение в основном находится в диапазоне от приблизительно 5:1 до 1:5. В препаратах, где вторым активным агентом является циклезонид, соотношение в основном находится в диапазоне от приблизительно 10:1 до приблизительно 1:1.

В одном из вариантов осуществления медицинский препарат адаптируют для применения с ингалятором с отмеренной дозой под давлением, который высвобождает отмеренную дозу лекарственного средства каждое приведение в действие. Препаративная форма для рMDI может существовать в виде растворов или суспензий в галогенированных углеводородных пропеллентах. Тип используемого в рMDI пропеллента переходит на гидрофторалканы (HFAs), также известные как гидрофторуглероды (HFCs), поскольку применение хлорфторуглеродов (известных также как фреоны или CFC) прекращено. В частности, в нескольких на сегодняшний день продаваемых фармацевтических продуктах для ингаляции используются 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227). Композиция может включать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты для ингаляторного применения, такие как этанол, олеиновую кислоту, поливинилпирролидон и подобные.

MDI под давлением обычно имеют два компонента. Во-первых, компонент контейнера, в котором частицы лекарственного средства хранятся под давлением в виде суспензии или раствора. Во-вторых, компонент емкости, используемой для удержания и приведения в действие контейнера. Как правило, контейнер будет содержать большое число доз препаративной формы, хотя также могут существовать контейнеры с одной дозой. Компонент контейнера, как правило, включает отверстие с клапаном, из которого содержимое контейнера может опорожняться. Аэрозольное лекарственное средство высвобождается из рMDI путем надавливания на компонент контейнера, направляя его в компонент емкости, таким образом, открывая отверстие с клапаном и вызывая переход частиц лекарственного средства из отверстия с клапаном через компонент емкости и выход из выходного отверстия емкости. При высвобождении из контейнера частицы лекарственного средства «распыляются», образуя аэрозоль. Предполагается, что пациент контролирует выход аэрозольного лекарственного средства при его или ее ингаляции таким образом, что частицы лекарственного средства вовлекаются во вдыхаемый воздух пациента и доставляются в легкие. Как правило, в ингаляторах рMDI используются пропелленты для повышения давления содержимого контейнера и продвижения частиц лекарственного средства из выходного отверстия компонента емкости. В ингаляторах рMDI препаративная форма предлагается в виде жидкости или суспензии, и она находится в контейнере наряду с пропеллентом. Пропеллент может иметь большое число форм. Например, пропеллент может содержать сжатый газ или сжиженный газ.

В другом варианте осуществления медицинский препарат адаптируют для применения с сухим порошковым ингалятором. Ингаляторная композиция, подходящая для применения в ингаляторах DPI, как правило, содержит частицы активного ингредиента и частицы фармацевтически приемлемого носителя. Размер частиц активного вещества может варьировать от приблизительно 0,1 мкм до приблизительно 10 мкм; тем не менее, для эффективной доставки в дистальные отделы легкого размер по меньшей мере 95% частиц активных агентов составляет 5 мкм или меньше. Каждый активный агент может присутствовать в концентрации 0,01-99%. Как правило, тем не менее, каждый активный агент присутствует в концентрации от приблизительно 0,05 до 50%, чаще приблизительно 0,2-20% от общего веса композиции.

Как отмечено выше, помимо активных ингредиентов ингалируемый порошок предпочтительно включает фармацевтически приемлемый носитель, который может

состоять из любого фармакологически инертного материала или комбинации материалов, которые приемлемы для ингаляции. Преимущественно, частицы носителя состоят из одного или нескольких кристаллических сахаров; частицы носителя могут состоять из одного или нескольких сахарных спиртов или многоатомных спиртов.

5 Предпочтительно, чтобы частицы носителя представляли собой частицы декстрозы или лактозы, особенно лактозы. В вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых применяются принятые сухие порошковые ингаляторы, такие как Rotahaler, Diskhaler и Turbohaler, размер частиц носителя может находиться в диапазоне от
10 приблизительно 10 микрон до приблизительно 1000 микрон. В некоторых из этих вариантов осуществления размер частиц носителя может находиться в диапазоне от приблизительно 20 микрон до приблизительно 120 микрон. В некоторых других вариантах осуществления размер по меньшей мере 90% масс. частиц носителя составляет менее 1000 микрон и предпочтительно составляет от 60 микрон до 1000
15 микрон. Относительно большой размер этих частиц носителя дает хорошие характеристики потока и увлечения. При наличии носителя количество частиц носителя в основном будет составлять до 95%, например до 90%, преимущественно до 80% и предпочтительно до 50% масс. от общего веса порошка. Количество любого мелкодисперсного материала эксципиента при его наличии может составлять до 50% и преимущественно до 30%, особенно до 20% масс. от общего веса порошка.

Настоящее изобретение в одном из вариантов осуществления относится к композиции для применения в сухом порошковом ингаляторе, которая содержит
25 монтелукаст в виде кислоты и соединение X, и лактозу для ингаляции в качестве носителя, где указанная композиция адаптирована для одновременного, последовательного или раздельного введения активных агентов. Соотношение по массе лактозы к монтелукасту в виде кислоты составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 30:1, и к соединению X составляет от приблизительно 20:1 до
30 приблизительно 30:1. В одном случае массовое соотношение лактозы к монтелукасту в виде кислоты составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 25:1, и к соединению X составляет от приблизительно 20:1 до приблизительно 25:1.

Настоящее изобретение в одном из вариантов осуществления относится к композиции для применения в сухом порошковом ингаляторе, которая содержит
35 монтелукаст в виде кислоты и ингалируемое кортикостероидное средство, и лактозу для ингаляции в качестве носителя, где указанная композиция адаптирована для одновременного, последовательного или раздельного введения активных агентов. В таких композициях соотношение по массе лактозы к монтелукасту в виде кислоты
40 составляет, как правило, от приблизительно 1:1 до приблизительно 30:1. В композиции, где ингалируемое кортикостероидное средство представляет собой мометазона фуруат, массовое соотношение лактозы к мометазона фуруату составляет от приблизительно 130:1 до приблизительно 4:1, и в одном из вариантов осуществления соотношение составляет от приблизительно 124:1 до
45 приблизительно 60:1. В композиции, где ингалируемое кортикостероидное средство представляет собой циклезонид, массовое соотношение лактозы к циклезониду составляет от приблизительно 350:1 до приблизительно 100:1.

Порошок также может содержать мелкодисперсные частицы материала
50 эксципиента, который может представлять собой, например, вещество, такое как одно из указанных выше, подходящее для применения в качестве материала носителя, особенно кристаллический сахар, такой как декстроза или лактоза. Мелкодисперсный материал эксципиента может быть таким же или отличаться от материала частиц

носителя при наличии обоих. Размер частиц мелкодисперсного материала эксципиента обычно не должен превышать 30 мкм и предпочтительно не превышает 20 мкм. В некоторых случаях, например, если присутствующие какие-либо частицы носителя и/или какой-либо мелкодисперсный материал эксципиента состоят из вещества, самого
5 способного индуцировать ощущение в орофарингеальной области, частицы носителя и/или мелкодисперсный материал эксципиента могут составлять индикаторный материал. Например, частицы носителя и/или какой-либо мелкодисперсный эксципиент могут содержать маннитол.

10 Препаративные формы, описанные в данном документе, также могут включать одну или несколько добавок в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% масс. и предпочтительно от приблизительно 0,15% до 5%, самое предпочтительное от приблизительно 0,5% до приблизительно 2%. Добавки могут
15 включать, например, стеарат магния, лейцин, лецитин и стеарилфумарат натрия. Если добавка представляет собой тонкоизмельченный лейцин или лецитин, ее предпочтительно добавляют в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% масс., предпочтительно от приблизительно 0,5% до
20 приблизительно 5%, предпочтительно приблизительно 2% тонкоизмельченного лейцина. Предпочтительно по меньшей мере 95% масс. тонкоизмельченного лейцина имеет диаметр частиц менее 150 микрон, предпочтительно менее 100 микрон и самое предпочтительное менее 50 микрон. Предпочтительно, чтобы масс-медианный диаметр тонкоизмельченного лейцина составлял менее 10 микрон.

25 При использовании в качестве добавки стеарата магния или стеарилфумарата натрия предпочтительно добавлять его в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 5%, предпочтительно от приблизительно 0,15% до приблизительно 2%, самое предпочтительное от приблизительно 0,25 до
30 приблизительно 0,5%.

30 В отношении размера частиц порошка, должно быть понятно, если не указано иного, что размер частиц представляет собой средневзвешенный размер частиц. Размер частиц может быть рассчитан способом лазерной дифракции. При наличии на поверхности частицы также индикаторного материала преимущественно величина
35 покрытых частиц также находится в диапазонах предпочтительных размеров, указанных для непокрытых частиц.

40 Сухие порошковые фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть получены, используя стандартные способы. Фармацевтически активные агенты, частицы носителя и другие эксципиенты при их наличии могут быть непосредственно смешаны, используя любое подходящее оборудование для смешивания, такое как
45 барабанный смеситель. Конкретные компоненты препаративной формы могут быть смешаны в любом порядке. В некоторых случаях может быть целесообразным предварительное смешивание определенных компонентов. Порошковую смесь затем используют для заполнения капсул, блистеров, емкостей или других устройств для хранения для применения совместно с сухими порошковыми ингаляторами.

50 В сухом порошковом ингаляторе доза, предназначенная для введения, хранится в виде сухого порошка не под давлением, и при приведении ингалятора в действие частицы порошка вдыхаются пациентом. Ингаляторы DPI могут представлять собой устройства с одной дозой, в которых порошок содержится в отдельных капсулах, устройства с большим числом доз, в которых используется большое число капсул или блистеров, и коллекторные устройства, в которых порошок отмеряется во время дозирования из контейнера для хранения. Сухие порошковые ингаляторы могут

представлять собой «пассивные» устройства, в которых для распыления порошка, чтобы доставить в легкие, используется дыхание пациента, или «активные» устройства, в которых для распространения порошка используется механизм, отличный от приведения в действие с помощью дыхания. К примерам «пассивных» устройств сухого порошкового ингалятора относятся Spinhaler, Handihaler, Rotahaler, Diskhaler, Diskus, Turbuhaler, Clickhaler и т.д. К примерам активных ингаляторов относятся ингалятор Nektar Pulmonary Inhaler (продукция фирмы Nektar Therapeutics), устройство Vectura Limited's Aspirair™, микродозный DPI (MicroDose) и Oriel DPI (продукция фирмы Oriel). Необходимо отметить, тем не менее, что композиции по настоящему изобретению могут вводиться с помощью как пассивных, так и активных устройств для ингаляции.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболеваний дыхательной системы, который содержит одновременное, последовательное или раздельное введение путем ингаляции пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества монтелукаста в виде кислоты и терапевтически эффективного количества второго активного агента, выбранного из ингибитора PDE-4 и ингалируемого кортикостероидного средства. В одном из вариантов осуществления заболевание органов дыхания представляет собой астму. В другом варианте осуществления второй активный агент представляет собой фуроат мометазона или циклезонид, и заболевание органов дыхания представляет собой астму.

Препарат по настоящему изобретению может быть использован в лечении астмы, COPD, фиброза легких, кашля и других легочных патологий. Дозы конкретных активных агентов обычно такие же, как при использовании в виде самостоятельного терапевтического агента; комбинация активных агентов может быть синергичной, что приводит к снижению дозы одного или обоих активных агентов или к уменьшению частоты введения. Пероральная доза монтелукаста натрия для лечения астмы находится в диапазоне от 4 мг один раз в день для педиатрических пациентов до 10 мг один раз в день для взрослых пациентов. Доза монтелукаста в виде кислоты для лечения астмы, используя композицию для ингаляции по настоящему изобретению, может быть такой же или меньшей чем пероральная доза и может находиться в диапазоне от приблизительно 100 мкг до приблизительно 10 мг в день; в одном из вариантов осуществления доза составляет от приблизительно 200 мкг до приблизительно 5 мг в день; в другом варианте осуществления доза составляет от приблизительно 250 мкг до приблизительно 2 мг в день; в другом варианте осуществления доза составляет от приблизительно 600 мкг до приблизительно 4 мг в день. Дозировка соединения X описывается в патентах WO 03/018579 и WO 2004/048377. Дозировка фуроата мометазона может составлять от приблизительно 220 мкг до приблизительно 880 мкг в день и может быть ниже при использовании в сочетании с монтелукастом в виде кислоты; руководство по диапазону доз фуроата мометазона можно найти в патенте США 5889015. Дозировка циклезонида может составлять от приблизительно 80 до приблизительно 160 мкг в день и может быть ниже при использовании в сочетании с монтелукастом в виде кислоты; диапазон дозировки циклезонида можно найти в опубликованной заявке РСТ WO 2005025578. Комбинация по настоящему изобретению может быть введена один раз, дважды или трижды в день, и каждое введение может потребовать более одного впрыскивания в зависимости от препаративной формы, устройства и вводимой дозы. Ингалируемая доза для лечения COPD, фиброза легких, кашля и других лейкотриен-опосредованных

патологий легких аналогична дозе, используемой для лечения астмы.

Следующие примеры представлены для иллюстрации изобретения и не предназначены для ограничения каким-либо образом объема формулы изобретения.

ПРИМЕР 1 - МОНТЕЛУКАСТ В ВИДЕ КИСЛОТЫ

Получение кристаллического монтелукаста в виде кислоты

В колбу Эрленмейера объемом 6 л, которая была загружена монтелукастом натрия (100 г, 0,165 моль), толуолом (2,4 л) и водой (1,6 л) добавляли уксусную кислоту (124 мл, 0,247 моль). Колбу защищали от света с помощью алюминиевой фольги, и смесь перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 10 мин. Водный слой отделяли, и органический слой отмывали водой (3×1 л). Органический слой перемешивали в темноте в течение 18 ч. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом при 35°C для получения 62 г твердой фазы желтого цвета. Второй выход 14 г получали, экстрагируя продукт, отмывтый водой, с помощью толуола (1×800 мл). Первый выход размалывали на струйной мельнице для получения 53 г материала по преимуществу с кристаллами неправильной формы < 5 микрон с некоторыми прямоугольниками величиной до 8×5 микрон. Материал, очищенный посредством HPLC, имел степень чистоты 99,8%.

Получение препаративных форм для сухой порошковой ингаляции (DPI)

Две препаративные формы получали аналогичным образом, смешивая в барабанном смесителе Turbula (типа T2F) в течение 15 минут при 32 об/мин лактозу для ингаляции и монтелукаст в виде кислоты. Производили две смеси, содержащие монтелукаст в виде кислоты в концентрации 4%, одну в масштабе 1 г и одну в масштабе 10 г. Одну смесь, содержащую монтелукаст в виде кислоты в концентрации 20%, производили в масштабе 10 г. Капсулы заполняли смесь в количестве 25 мг, эквивалентной 1 мг лекарственного средства при 4% масс. загрузке лекарственного средства и 5 мг при 20% масс. загрузке лекарственного средства.

Препаративные формы описываются в таблице 1.

| Таблица 1 | | | | |
|--|----------|---------------------|----------|-----------|
| Препаративные формы для ингалятора DPI с загрузками лекарственным средством 4% и 20% | | | | |
| Ингредиент | Функция | Препаративная форма | | |
| | | 4% масс. | 4% масс. | 20% масс. |
| Лактоза для ингаляции | Носитель | 96 | 96 | 80 |
| Монтелукаст в виде кислоты | API* | 4 | 4 | 20 |
| Масштаб партии (г) | - | 1 | 10 | 10 |
| Масса впрыска (мг) | - | 25 | 25 | 25 |
| Размер капсулы | - | 2 | 2 | 2 |
| Доза (мг) | - | 1 | 1 | 5 |

*API = активный фармацевтический ингредиент

Однородность смеси

Для оценки однородности смеси капсулы с каждой смесью открывали и промывали метанолом. Раствор обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут при комнатной температуре, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, после чего анализировали, используя спектрофотометр UV-VIS при длине волны 346 нм.

Результаты по однородности смеси для смесей с 4% масс. и 20% масс. загрузками лекарственным средством обобщаются в таблице 2. Результаты показывают, что все смеси оказались однородными с содержанием лекарственного средства ±10% от номинальных доз. Результаты по однородности смеси для 4% масс. смесей не зависели от произведенного объема партии.

| Оценка конкретных капсул для смесей I, II и III | | | | |
|---|--|--------------------|---------------|--|
| Смесь ID | Загрузка лекарственного средства (% масс.) | Масштаб партии (г) | Номер капсулы | Масса монтелукаста в виде кислоты, полученного из капсулы (мг) |
| 5 I | 4 | 1 | 1 | 0,91 |
| | | | 2 | 0,99 |
| | | | 3 | 1,02 |
| II | 4 | 10 | A | 0,98 |
| | | | B | 0,96 |
| 10 III | 20 | 10 | A | 4,86 |
| | | | B | 5,35 |

Однородность дозы

Однородность дозы определяли, используя устройство В (дозировочное устройство DUSA) при скорости потока не более 100 л/мин (тест описан в USP <601>). В настоящее время USP рекомендует выбор скорости потока, которая создает каплю под давлением 4 кПа через ингалятор. Используя Spinhaler[®], капля под давлением 4 кПа и скорость потока 100 л/мин не могут быть достигнуты. Основываясь на рекомендациях Byron et al [Hindle and Byron, Int. J. Pharmaceutics, 116 (1995):169-177], необходимо выбрать скорость потока 100 л/мин, поскольку Spinhaler[®] представляет собой устройство низкого сопротивления.

Во время исследований с использованием DUSA в первом эксперименте, осуществленном с помощью Spinhaler[®], достигали получения капли под давлением 4 кПа и скорости потока примерно 100 л/мин с соотношением P3/P2<0,5 (таблица 3). Для всех последующих экспериментов могла быть достигнута скорость потока лишь примерно 55 л/мин, тем не менее, с соотношением P3/P2>0,5. Для того чтобы убедиться, что последующие осуществленные эксперименты имеют скорость потока менее чем 100 л/мин, измеритель потока соединяли с входным отверстием контролера потока и скорость воздушного потока доводили до примерно 100 л/мин. Доведя скорость воздушного потока как описано выше, насос был способен продуцировать поток воздуха со скоростью звука через DUSA с соотношением P3/P2<0,5. После доставки впрыска все детали DUSA, включая адаптер загубника, промывали растворителем, разбавляли до подходящих объемов, обрабатывали ультразвуком и центрифугировали. Для определения количества лекарственного средства, задержанного в ингаляторе, все детали ингалятора промывали растворителем, включая внутреннюю часть капсулы. Образцы затем анализировали, используя спектрофотометр UV-VIS.

Массу впрыска получали, измерив снижение массы из-за приведения устройства в действие. Устройство тарировали, один «впрыск» выпускали в DUSA и устройство повторно взвешивали для получения массы доставленного впрыска. Дозу и массу впрыска считают приемлемыми, если они находятся в диапазоне от 75% до 125% от теоретических величин (USP<601>).

Результаты по однородности дозы для всех смесей суммируются в таблице 3.

| Результаты по однородности дозы для препаративных форм I и III | | | | | | | | | |
|--|--|----------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------|---|-----------|----------|
| Носитель | Загрузка лекарственного средства (% масс.) | Тип устройства | Скорость потока (л/мин) | Продолжительность (с) | Препаративная форма/капсула # | Масса впрыска (мг) | Количество полученного монтелукаста в виде кислоты (мг) | | |
| | | | | | | | DUSA | ингалятор | Суммарно |
| | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|----------------------------------|----|------------|------|-----|-------|------|------|------|------|
| 5 Лактоза для ингаляции | 4 | Spinhaler | 98,1 | 2,5 | I/A | 24,4 | 0,32 | 0,37 | 0,70 |
| | | | 77,2 | 3,1 | I/B | 25,2 | 0,45 | 0,44 | 0,89 |
| | 4 | Handihaler | 53,4 | 4,5 | I/C | 21,4 | 0,44 | 0,51 | 0,95 |
| | | | 55,2 | 4,3 | I/D | 25,8 | 0,65 | 0,23 | 0,88 |
| | 20 | Spinhaler | 71,9 | 3,3 | III/A | 23,2 | 1,82 | 1,52 | 3,34 |
| | | | 65,6 | 3,7 | III/C | 16,7 | 1,91 | 2,86 | 4,78 |

В таблице 3 показано, что массы впрысков для обеих смесей с концентрацией 4% масс. попадали в заданный диапазон, тогда как масса впрыска для капсулы С для смеси с концентрацией 20% масс. оказалась за пределами диапазона 75-125% от теоретических величин. В процессе сбора лекарственного средства из DUSA и ингалятора DPI было обнаружено, что для смеси с концентрацией 20% масс. одна фракция порошка осталась в капсуле. Низкая масса впрыска и порошок, оставшийся в капсуле, могут быть объяснены тем фактом, что смесь с концентрацией 20% масс. содержала больше лекарственного средства, чем смесь с концентрацией 4% масс. Это может привести к неудовлетворительным характеристикам текучести препаративной формы с более высокой загрузкой лекарственного средства. Это объяснение может быть подкреплено морфологическим наблюдением, касающимся смеси с концентрацией 20% масс., в котором показано, что лекарственное средство имеет тенденцию к скоплению и взаимодействию между лекарственным средством и поверхностью лактозы, как описано выше. Средние массы впрысков, измеренные для смеси с концентрацией 4% масс. для капсул А и В при использовании Spinhaler[®], и капсул С и D при использовании Handihaler[®], оказались 24,8 мг и 23,6 мг, соответственно, по сравнению с 20,0 мг для смеси с концентрацией 20% масс. для капсул А и С при использовании Spinhaler[®].

Среднее количество лекарственного средства, измеренного в DUSA, для капсул А и В, и С и D для смеси с концентрацией 4% масс. оказалось 38,5% и 54,5% от номинальной дозы, соответственно. Данные также показывают, что количество лекарственного средства, которое изгонялось из капсулы, оказалось выше при использовании Handihaler[®], чем при использовании Spinhaler[®]. В отношении смеси с концентрацией 20% масс., масса лекарственного средства, извлеченного из DUSA, в процентах, составившая 37,3%, была близка к массе, наблюдаемой для смеси с концентрацией 4% масс.

Распределение частиц по аэродинамическому размеру

Устройство, использованное для определения распределения по аэродинамическому размеру, представляло собой каскадный импактор Андерсена (ACI) (аппарат 3). Посредством осаждения получали *in vitro* оценку фракции аэрозоля, которая была способна достичь альвеолярной области легкого. Эта величина представляет собой часть частиц, определяемых ниже пластины 2. Осаждение осуществляли при скорости потока и времени тестирования согласно способу, описанному в USP <601>. Поскольку Spinhaler[®] представляет собой устройство низкого сопротивления, представляется затруднительным получить каплю под давлением 4 кПа, осуществляли доведение скорости потока воздуха при введении контроля потока, как описано выше. Каждую пластину для осаждения покрывали силиконовой смазкой (продукция фирмы Dow Corning, 316) для предотвращения отскакивания частиц от пластин и возврата в воздушный поток. Все стадии проводили с того момента, когда скорость тестируемого потока была меньше 60 л/мин. Все детали импактора, включая ингалятор и капсулу, промывали растворителем, разводили до подходящих объемов, обрабатывали ультразвуком, центрифугировали и

анализировали, используя спектрофотометр UV-VIS. Вдыхаемую часть оценивали количественно посредством *in vitro* фракции мелкодисперсных частиц и массы мелкодисперсных частиц. Тесты на однородность дозы и каскадное осаждение осуществляли при контролируемых температуре (20-25°C) и влажности (50% относительной влажности).

Данные относительно распределения по аэродинамическому размеру частиц для всех трех смесей представлены в таблице 4.

Таблица 4

| Результаты по каскадному осаждению | | | | | | | |
|------------------------------------|--|--------------------------|------------|---------------------|--|-----------------------------------|-----------------------|
| Масштаб партии (г) | Загрузка лекарственного средства (% масс.) | Масса мишенной дозы (мг) | Устройство | Смесь ID/ капсула # | <i>In vitro</i> фракция мелкодисперсных частиц (%) | Масса мелкодисперсных частиц (мг) | Испускаемая доза (мг) |
| 1 | 4 | 1 | Handihaler | I/E | 30 | 0,17 | 0,55 |
| | | | | I/F | 30 | 0,11 | 0,37 |
| 10 | 4 | 1 | Spinhaler | I/G | 22 | 0,03 | 0,13 |
| | | | | I/H | 37 | 0,08 | 0,22 |
| 10 | 20 | 5 | Spinhaler | III/F | 77 | 0,05 | 0,06 |
| | | | | III/G | 28 | 0,53 | 1,91 |
| | | | | III/H | 32 | 0,78 | 2,47 |

Среднее арифметическое фракции мелкодисперсных частиц, ингалируемой посредством Handihaler® и Spinhaler®, составляло 30% и 29,5%, соответственно для смеси с концентрацией 4% масс. В отношении смеси с концентрацией 20% масс., используя Spinhaler®, получали среднее арифметическое фракции мелкодисперсных частиц 45,3%. Кроме того, среднее арифметическое массы мелкодисперсных частиц для смеси с концентрацией 4% масс., ингалируемой с помощью Handihaler® и Spinhaler®, составляло 0,14±0,04 мг и 0,06±0,04 мг, соответственно. Для смеси с концентрацией 20% масс. была получена масса мелкодисперсных частиц 0,45±0,4 мг. Результаты указывают на то, что лекарственное средство диспергирует до максимальной величины в смеси с концентрацией 4% масс., ингалируемой с помощью Handihaler®. В отношении смеси с концентрацией 20% масс., выпускаемая доза капсулы III/F оказалась крайне низкой, указывая на то, что порошок почему-либо не выталкивается эффективно из капсулы. Перед выпрыскиванием ингалятора проверяли ориентацию капсулы. Поэтому для подтверждения эффективности смеси с концентрацией 20% масс. начинали третье испытание. Данные, полученные для капсулы III/F, подтвердили, что фракция мелкодисперсных частиц при 20% масс. загрузке лекарственным средством почти равна фракции мелкодисперсных частиц для смеси с концентрацией 4% масс. при использовании ACI со Spinhaler®.

Характеристика/морфология смеси

Посредством снимков лактозы, полученных с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM), показано, что лактоза имеет пластинчатую морфологию с размером частиц до приблизительно 140 мкм и не содержит наблюдаемых агломератов. В отношении смеси 4% мелкодисперсного монтелукаста в виде кислоты с 96% лактозы, наблюдались небольшие частицы неправильной формы, объясняемые соединением монтелукаста в виде кислоты с размером частиц до приблизительно 10 мкм. Эти микроснимки SEM указывают на то, что лекарственное средство в значительной мере распределено между частицами лактозы. В отношении смеси 20% мелкодисперсного монтелукаста в виде кислоты с 80% лактозы в смесях наблюдались частицы лекарственного средства большего размера. По-видимому,

лекарственное средство имеет тенденцию соединяться, и, по-видимому, фракция лекарственного средства аккумулируется на поверхности лактозы. Это явление также наблюдается для смеси с концентрацией 4% масс., но степень объединения менее выражена из-за более низкой загрузки лекарственным средством.

In vivo оценка препаративной формы DPI с монтелукастом в виде кислоты

Аллергическую модель овцы использовали для тестирования влияния ингалируемого монтелукаста в виде кислоты на раннюю астматическую реакцию (EAR), позднюю астматическую реакцию (LAR) и реакцию гиперреактивности дыхательных путей (AHR) на заражение аскаридами у аллергизированной овцы. Соединение вводили непосредственно в легкие, используя DPI Spinhaler, который присоединяли прямо к постоянной эндотрахеальной трубке. Капсулы, использованные в Spinhaler, содержали мелкодисперсную смесь 20% лекарственное средство/80% лактоза, соответствующую примерно 5 мг активного соединения. Соединение вводили в виде одной дозы за 30 минут до заражения аскаридами. Для улучшения доставки каждое приведение в действие Spinhaler синхронизировали с рядом циклов аспирации.

Дозы ингаляции выбирали на основе суммарно IV доз, вводимых в проведенных исследованиях овцы. Введение 3 или 9 капсул должно достичь суммарной ингалируемой дозы примерно 0,1 мг/кг или 0,3 мг/кг, соответственно. Доставленная означенная доза рассчитана на основе экспериментально определенной эффективности фракции мелкодисперсных частиц 30%. Уровни лекарственного средства в плазме измеряли в большом числе точек времени на протяжении исследования.

Начальные эксперименты (n=2) осуществляли при концентрации монтелукаста в виде кислоты 0,1 мг/кг. Эта доза привела к частичному ингибированию LAR и AHR, но не EAR. Второй ряд экспериментов (n=4) осуществляли при концентрации монтелукаста в виде кислоты 0,3 мг/кг. Было достигнуто заметное ингибирование всех трех фаз реакции. Полученные результаты обобщаются в таблице 5.

| Таблица 5 | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Монтелукаст в виде кислоты у овцы, чувствительной к заражению аскаридами | | | |
| Доза | Ингибирование EAR (%) | Ингибирование LAR (%) | Ингибирование AHR (%) |
| Примерно 0,3 мг/кг (9 капсул) | 47 | 79 | 76 |
| Примерно 0,1 мг/кг (3 капсулы) | 7 | 42 | 60 |

ПРИМЕР 2 - СОЕДИНЕНИЕ X

Описание соединения X

Три размолотых на струйной мельнице образца соединения X изучали, используя порошковую рентгеновскую дифракцию (XRPD) и термогравиметрию (TGA), эти размолотые на струйной мельнице образцы обладали свойствами, аналогичными неразмолотым партиям. Образцы сохранили свою кристаллическую форму. С помощью SEM было показано, что размер частиц размолотого на струйной мельнице лекарственного средства оказался меньше по сравнению с неразмолотым лекарственным средством, несмотря на сохранение игольчатой морфологии. Размер частиц лекарственного средства находился в диапазоне от приблизительно 2-25 мкм в длину и приблизительно 2 мкм в ширину с агломератами до 50 мкм в диаметре. Лишь одну из размолотых на струйной мельнице партий использовали для описанных ниже исследований. Наглядное сравнение неразмолотого лекарственного средства и размолотого на струйной мельнице лекарственного средства представлено в таблице 6.

Размер частиц неразмолотого и размолотого на струйной мельнице соединения X

| | Неразмолотый API | | Размолотый API | |
|----------------------------|------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|
| | Оптическая микроскопия | | Данные по анализатору Microtrac* | Данные по анализатору Aerosizer |
| Средняя величина (микроны) | 11 | | 2,794 | 2,832 |
| SD (микроны) | 12 | | 0,639 | 2,246 |
| 95% (микроны) | 37 | | 4,577 | 7,832 |

*После обработки ультразвуком в течение 60 секунд

Характеристика носителя

В качестве носителей для соединения X исследовали три различных разновидности лактозы. Изученные носители представляли собой размолотую лактозу для ингаляции, просеянную лактозу для ингаляции и гранулированную лактозу для ингаляции.

Каждый носитель характеризовали по геометрическому диаметру, используя Aerosizer[®] LD, и морфологии, используя сканирующий электронный микроскоп JSM-5900LV; для оценки поведения потока носителя также получали индекс Карра. Результаты обобщаются в таблице 7.

Таблица 7

Средний размер частиц и свойства потока различных носителей

| Экципиент | Геометрический диаметр (мкм) | | Индекс Кара (%) |
|-------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|
| | Средний размер | Стандартное отклонение | Среднее арифметическое |
| Размолотая лактоза | 35 | 1,5 | 52 |
| Просеянная лактоза | 41 | 1,4 | 31 |
| Гранулированная лактоза | 59 | 1,6 | 35 |

С помощью микроснимков SEM было показано, что гранулированная лактоза обладает большей пористостью поверхности, чем размолотая или просеянная лактоза. В отношении мелкодисперсного лекарственного средства наблюдали игольчатые частицы, которые были аналогичны неразмолотым партиям GMP.

Препаративная форма

Все смеси получали аналогичным образом, смешивая в барабанном смесителе с низкими сдвиговыми усилиями (Turbula тип T2F) в течение 15 минут при 32 об/мин.

Смеси содержали API в концентрации 4%, и их производили в масштабе 1 г в бутылках из желтого стекла объемом 4 мл (50% заполнение объема). Затем по 25 мг смеси, эквивалентной 1 мг лекарственного средства, отвешивали в каждую капсулу (размер капсулы: 2LLC белая непрозрачная). Препаративные формы описываются в таблице 8.

Таблица 8

Препаративные формы для DPI с 4% загрузкой лекарственным средством и различными носителями

| Ингредиент | Функция | Препаративная форма | | | |
|-------------------------|----------|---------------------|-------------|-------------|---|
| | | A (% масс.) | B (% масс.) | C (% масс.) | Только лекарственное средство (% масс.) |
| Размолотая лактоза | Носитель | 96 | - | - | - |
| Просеянная лактоза | | - | 96 | - | - |
| Гранулированная лактоза | | - | - | 96 | - |
| Соединение X | API | 4 | 4 | 4 | 100 |
| Масштаб партии (г) | - | 1 | 1 | 1 | - |
| Масса впрыска (мг) | - | 25 | 25 | 25 | 5 |
| Доза (мг) | - | 1 | 1 | 1 | 5 |

Однородность смеси

Для оценки однородности смеси две капсулы каждой смеси открывали, промывали растворителем и анализировали, используя спектрофотометр UV-Vis.

Использованный растворитель для исследований DPI представлял собой смесь метанола и воды в пропорции 60:40. Растворитель получали в пакетах по 1000 мл.

Шестьсот миллилитров метанола добавляли к четыреста миллилитрам воды. Раствор затем накрывали и охлаждали до комнатной температуры. Для определения соединения X строили калибровочную кривую, используя спектрофотометр UV-Vis. В диапазоне 200-400 нм максимальная оптическая плотность соединения X наблюдалась при 257 нм.

Результаты по однородности смесей для препаративных форм А, В и С обобщаются в таблице 9. Было обнаружено, что количество извлеченного лекарственного средства оказалось низким для всех смесей. Кроме того, извлечение лекарственного средства из капсул А и В было намного выше, чем из капсулы С. Вариабельность и низкая извлекаемость могут быть обусловлены недостаточной однородностью смеси и/или расслоением в процессе взятия и обработки образца. Для наблюдения за поведением соединения X в Spinhaler в отсутствие носителя также получали капсулы лишь с 5 мг лекарственного средства (таблица 9).

Таблица 9

| Исследование конкретной капсулы для препаративных форм А, В и С | | | | |
|---|--|--------------------|---------------|--|
| Препаративная форма | Загрузка лекарственным средством (% масс.) | Масштаб партии (г) | Номер капсулы | Масса соединения X, извлеченного из капсулы (мг) |
| А | 4 | 1 | 1 | 0,79 |
| | | | 2 | 0,90 |
| В | 4 | 1 | 1 | 0,87 |
| | | | 2 | 0,77 |
| С | 4 | 1 | 1 | 0,26 |
| | | | 2 | 0,28 |

Исследования однородности дозы

Однородность дозы определяли, используя прибор В (дозировочное устройство - DUSA) при скорости потока 100 л/мин (тест описан в фармакопее Соединенных Штатов (USP) 27 глава <601>). USP рекомендует выбор скорости потока, которая создает каплю под давлением 4 кПа через ингалятор. При использовании Spinhaler капля под давлением 4 кПа не могла быть получена даже при максимальной скорости потока 100 л/мин. На основании рекомендаций Byron et al. выбирали скорость потока 100 л/мин, поскольку Spinhaler представляет собой устройство низкого сопротивления. См. статью Michael Hindle and Peter R. Byron, "Dose emissions from marketed dry powder inhalers", International Journal of Pharmaceutics 116 (1995) 169-177. Тест проводили в течение 2,4 секунд для выведения 4 л воздуха. После доставки впрыска все детали дозирующего устройства DUSA, включая адаптер загубника, промывали растворителем. Для определения количества лекарственного средства, оставшегося в ингаляторе, все детали ингалятора промывали растворителем, включая внутреннюю часть капсулы. Образцы затем анализировали, используя спектрофотометр UV-Vis.

Массу впрыска получали, измерив потерю массы вследствие приведения устройства в действие. Устройство тарировали, один «впрыск» выпускали из DUSA и устройство повторно взвешивали для получения массы доставленного впрыска. Массу дозы и впрыска полагали приемлемыми, если они находились в диапазоне 75%-125% от теоретических величин (USP <601>).

Результаты по однородности дозы для препаративных форм А, В и С обобщаются

в таблице 10. Было показано, что препаративные формы В и С в отношении массы впрыска попадали в заданный диапазон; тем не менее, препаративная форма А оказалась на или ниже нижнего предела приемлемой массы впрыска, что может быть обусловлено неудовлетворительными характеристиками текучести размолотой лактозы. Средние массы впрысков, измеренные для В и С, составили $24,6 \pm 0,1$ мг и $24,6 \pm 0,5$ мг, соответственно по сравнению с $17,4 \pm 2,8$ мг для препаративной формы А.

| Результаты по однородности дозы для препаративных форм А, В и С | | | | | | | |
|---|-------------------------|--|---------|--------------------|---|-----------|---------|
| Препаративная форма | Носитель | Загрузка лекарственным средством (% масс.) | № пробы | Масса впрыска (мг) | Количество извлеченного соединения X (мг) | | |
| | | | | | DUSA | Ингалятор | В сумме |
| А | Размолотая лактоза | 4 | 1 | 19,1 | 0,24 | 0,50 | 0,74 |
| | | | 2 | 14,2 | 0,22 | 0,98 | 1,19 |
| | | | 3 | 18,9 | 0,23 | 0,67 | 0,90 |
| В | Просеянная лактоза | 4 | 1 | 24,5 | 0,24 | 0,38 | 0,62 |
| | | | 2 | 24,6 | 0,32 | 0,66 | 0,98 |
| С | Гранулированная лактоза | 4 | 1 | 24,9 | 0,16 | 0,06 | 0,22 |
| | | | 2 | 24,2 | 0,15 | 0,09 | 0,24 |
| Только лекарственное средство | - | 100 | 1 | 0,7 | 1,01 | 3,27 | 4,28 |
| | | | 2 | 0,6 | 0,91 | 3,36 | 4,27 |

Для всех препаративных форм масса дозы была значительно ниже заданной величины 1 мг. Среднее количество лекарственного средства, измеренного в DUSA, для препаративных форм А, В и С составляло 23%, 28% и 16% от номинальной дозы, соответственно. Для препаративной формы С низкая масса лекарственного средства, извлеченного из DUSA, вероятно, была обусловлена 23% суммарно извлеченного лекарственного средства вследствие проблем с однородностью смеси. Для исключения влияния однородности смеси испускаемую дозу препаративных форм А, В и С необходимо сравнить в пересчете на количество лекарственного средства, измеренного в DUSA, деленное на общее количество лекарственного средства, извлеченного из системы (DUSA + ингалятор). Поэтому среднее количество лекарственного средства, измеренного в DUSA, для препаративных форм А, В и С составило 25%, 36% и 68% от суммарно извлеченной дозы, соответственно. При наличии лишь лекарственного средства и отсутствии носителя из DUSA извлекали примерно 23% от номинальной дозы 5 мг, что указывает на неудовлетворительную текучесть лекарственного средства в Spinhaler. Поток частиц лекарственного средства из ингалятора улучшился лишь с препаративными формами В и С, что видно благодаря повышенным испускаемым дозам. Испускаемая доза оказалась значительно выше у препаративной формы С. Одно из возможных объяснений заключается в том, что гранулированная лактоза (препаративная форма С) обладала гораздо более пористой поверхностью, чем размолотая лактоза (препаративная форма А) и просеянная лактоза (препаративная форма В), приводя к более сильным связям между частицами из-за задержки мелкодисперсных частиц лекарственного средства в трещинах и лунках поверхности. Более сильные взаимодействия между частицами, создаваемые гранулированной лактозой, давали возможность большему количеству лекарственного средства выйти из капсулы вместе с носителем, оставляя меньшее количество лекарственного средства в ингаляторе. Поверхности размолотой лактозы (препаративная форма А) и просеянной лактозы (препаративная форма В) были более гладкими, создавая больше трудностей для взаимодействия

лекарственного средства с лактозой. Помимо поверхностных свойств размолотой лактозы низкой выпускаемой дозе, обнаруженной у препаративной формы А, могут способствовать неудовлетворительные свойства текучести носителя.

Распределение частиц по аэродинамическому размеру

5 Устройство, использованное для определения распределения по аэродинамическому размеру, представляло собой каскадный импактор Андерсена (ACI) (аппарат 3). Посредством осаждения получали *in vitro* оценку фракции аэрозоля, которая была способна достичь альвеолярной области легкого. Эта величина представляет собой часть частиц ниже пластины 2. Осаждение осуществляли при 100 л/мин в течение 2,4 секунд согласно способу, описанному в USP <601>. Каждую пластину для осаждения покрывали силиконовой смазкой (продукция 10 фирмы Dow Corning, 316) для предотвращения отскакивания частиц от пластин и возврата в воздушный поток. Пластины 6 и 7 изымали, поскольку скорость 15 тестируемого потока оказалась выше, чем 60 л/мин. Все детали импактора, включая ингалятор и капсулу, промывали растворителем и анализировали, используя спектрофотометр UV-VIS. Вдыхаемую часть оценивали количественно посредством *in vitro* фракции мелкодисперсных частиц и массы мелкодисперсных частиц. Тесты на 20 однородность дозы и с каскадным осаждением осуществляли при контролируемых температуре (20-25°C) и влажности (35% относительной влажности).

Данные по распределению аэродинамического размера частиц для препаративных форм А, В и С представлены в таблице 11. Средняя величина фракции мелкодисперсных частиц составила 54%, 30% и 9% для препаративных форм А, В и С, 25 соответственно. Кроме того, средняя масса мелкодисперсных частиц равнялась 0,18±0,06 мг, 0,14±0,04 мг и 0,02±0,01 мг для А, В и С, соответственно. Результаты указывают на то, что лекарственное средство диспергирует до максимальной 30 величины в препаративной форме А и минимальной в препаративной форме С. Как указано ранее, данные результаты могут быть объяснены более сильными взаимодействиями между частицами, создаваемыми в препаративной форме С из-за 35 большей пористости поверхности.

При наличии лишь 5 мг лекарственного средства и отсутствии носителя самая 40 значительная вдыхаемая часть достигалась при фракции мелкодисперсных частиц 65% и средней массе мелкодисперсных частиц 0,62±0,04 мг. 35

| Таблица 11 | | | | | | |
|--|--------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------|
| Результаты по каскадному осаждению для препаративных форм А, В и С | | | | | | |
| 40 Препаративная форма | Масштаб партии (г) | Загрузка лекарственным средством (% масс.) | Намеченная масса дозы (мг) | <i>In vitro</i> фракция мелкодисперсных частиц (%) | Масса мелкодисперсных частиц (мг) | Испускаемая доза (мг) |
| А | 1 | 4 | 1 | 57 | 0,22 | 0,38 |
| | | | | 51 | 0,14 | 0,26 |
| В | 1 | 4 | 1 | 33 | 0,18 | 0,56 |
| | | | | 31 | 0,10 | 0,31 |
| | | | | 25 | 0,13 | 0,52 |
| С | 1 | 4 | 1 | 13 | 0,02 | 0,19 |
| | | | | 5 | 0,01 | 0,25 |
| Только лекарственное средство | - | 100 | 1 | 62 | 0,59 | 0,95 |
| | | | | 68 | 0,64 | 0,95 |

Исследование на стадии рассредоточения смеси

С целью улучшения однородности смеси осуществляли изучение на стадии 45 рассредоточения смеси. Для этого исследования рассматривали два различных

способа рассредоточения: размол и пространственное распределение. Рассредоточение смеси изучали с помощью просеянной лактозы при различных масштабах партии (1 г и 25 г) и загрузках лекарственного средства (4% масс. и 10% масс.). Условия проведения процесса приводятся в таблице 12.

5

| Таблица 12 | | | | |
|---|-------------|--------------------------------|-------------|-------------|
| Препаративные формы для изучения стадии рассредоточения смеси | | | | |
| Ингредиент | D (% масс.) | E (% масс.) | F (% масс.) | G (% масс.) |
| Просеянная лактоза | 96 | 96 | 96 | 90 |
| Соединение X | 4 | 4 | 4 | 10 |
| Масштаб партии (г) | 1 | 25 | 25 | 25 |
| Масса впрыска (мг) | 25 | 25 | 25 | 10 |
| Доза (мг) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Способ рассредоточения | Размол | Пространственное распределение | Размол | Размол |
| Время заключительного перемешивания (мин) | 2 | 6 | 1 | 1 |

10

15

Смеси D (4% API), F (4% API) и G (10% API) рассредотачивали, используя стадию размола в масштабе 1 г, 25 г и 25 г, соответственно. Сначала просеянную лактозу и соединение X добавляли в бутылку из желтого стекла объемом 4 мл или 4 унции (в зависимости от масштаба партии) до приблизительно 50% заполнения объема. Смеси затем перемешивали в барабанном смесителе с низкими сдвиговыми усилиями в течение 15 минут при 32 об/мин. Смеси пропускали через мельницу comill, используя 0,016-дюймовое плоское решето и квадратную мешалку при 29 об/мин. Рассредоточенную смесь затем перемешивали в смесителе при 32 об/мин в течение от 1 до 2 минут. Для 4% препаративных форм 25 мг смеси отмеряли в каждую капсулу для получения 1 мг лекарственного средства на капсулу. Для 10% препаративной формы в каждую капсулу отмеряли 10 мг смеси.

20

25

Препаративную форму E (4% API) получали, используя стадию пространственного распределения в масштабе 25 г. Лекарственное средство помещали между двумя слоями лактозы и осторожно растирали в порошок в ступке с пестиком, используя низкое сдвиговое усилие. Содержимое ступки пересыпали в бутылку из желтого стекла объемом 4 унции и перемешивали в смесителе в течение 6 минут при 32 об/мин. Затем в каждую капсулу отмеряли по 25 мг смеси, эквивалентной 1 мг лекарственного средства.

30

35

Для оценки однородности смеси две капсулы каждой смеси открывали, промывали растворителем и анализировали, используя спектрофотометр UV-Vis. Также определяли аэродинамический размер частиц.

40

Результаты по этим способам обобщаются в таблице 13. Было обнаружено, что все смеси оказались однородными; тем не менее извлечение лекарственного средства было низким у препаративной формы 104, возможно из-за образования отложений. Одного грамма смеси оказалось слишком мало для мельницы comill, что привело к значительной потере материала (24% смеси потеряли из-за размола). Повышение размера партии улучшило извлечение лекарственного средства. В масштабе 25 г и размол, и пространственное распределение улучшили однородность смеси.

45

50

| Таблица 13 | | | | | |
|---|--|--------------------|---------------------------------|---------------|-----------------------------------|
| Анализ конкретной капсулы для препаративных форм B, D, E, F и G | | | | | |
| Препаративная форма | Загрузка лекарственного средства (% масс.) | Масштаб партии (г) | Дополнительные стадии обработки | Номер капсулы | Масса соединения X в капсуле (мг) |
| B | 4 | 1 | - | 1 | 0,87 |
| | | | | 2 | 0,77 |

| | | | | | |
|---|----|----|--------------------------------|---|------|
| D | 4 | 1 | Размол | 1 | 0,49 |
| | | | | 2 | 0,53 |
| E | 4 | 25 | Пространственное распределение | 1 | 1,09 |
| | | | | 2 | 1,10 |
| F | 4 | 25 | Размол | 1 | 1,08 |
| | | | | 2 | 1,08 |
| G | 10 | 25 | Размол | 1 | 1,09 |
| | | | | 2 | 1,08 |

Исследования однородности дозы

Результаты по однородности дозы обобщаются в таблице 14. Было обнаружено, что все препаративные формы находились в диапазоне 75-125% от заданной массы впрыска. Средние массы впрыска для 4% масс. смесей 104, 114 и 122 составили 22,±1,1 мг, 24,0±0,4 мг и 23,1±0,7 мг, соответственно. Масса впрыска была незначительно ниже для 10% препаративной формы на уровне 85% от заданной величины. Этот результат может быть следствием худших характеристик текучести у препаративной формы с большей загрузкой лекарственного средства. Другими исследованиями соединения X показано, что характеристики текучести ухудшаются при увеличении загрузки лекарственного средства.

Для всех препаративных форм масса дозы оказалась вне приемлемого предела 75%-125% от номинальной дозы. Извлечение лекарственного средства из DUSA было аналогично препаративной форме В для всех смесей. Испускаемая доза оказалась незначительно выше у препаративной формы Е. Одно из возможных объяснений заключается в том, что в процессе растирания в порошок между лекарственным средством и носителем возникали более сильные взаимодействия между частицами. Более сильная адгезия позволила бы большему количеству лекарственного средства покинуть ингалятор с носителем.

Таблица 14

| Результаты по однородности дозы для препаративных форм D, E, F и G | | | | | | | |
|--|--|--------------------|---------------------------------|--------------------|---|-----------|---------|
| Препаративная форма | Загрузка лекарственного средства (% масс.) | Масштаб партии (г) | Дополнительные стадии обработки | Масса впрыска (мг) | Количество извлеченного соединения X (мг) | | |
| | | | | | DUSA | Ингалятор | В сумме |
| B | 4 | 1 | - | 24,5 | 0,24 | 0,38 | 0,62 |
| | | | | 24,6 | 0,32 | 0,66 | 0,98 |
| D | 4 | 1 | Размол | 23,6 | 0,24 | 0,19 | 0,43 |
| | | | | 22,1 | 0,19 | 0,27 | 0,46 |
| E | 4 | 25 | Пространственное распределение | 24,2 | 0,40 | 0,41 | 0,82 |
| | | | | 23,7 | 0,38 | 0,41 | 0,79 |
| F | 4 | 25 | Размол | 22,6 | 0,31 | 0,56 | 0,87 |
| | | | | 23,6 | 0,37 | 0,50 | 0,87 |
| G | 10 | 25 | Размол | 8,5 | 0,21 | 0,57 | 0,78 |
| | | | | 8,4 | 0,25 | 0,60 | 0,85 |

Распределение аэродинамического размера частиц

Данные по аэродинамическому размеру частиц, полученные с помощью каскадного импактора Андерсена, представлены в таблице 15. Было обнаружено, что введение стадии рассредоточения смеси, как размола, так и пространственного распределения, снижает вдыхаемую часть. Этот результат может быть объяснен более сильными взаимодействиями между частицами лекарственного средства/носителя, получаемыми в результате размола и/или пространственного распределения.

Дисперсия лекарственного средства была ниже при пространственном распределении по сравнению с размолем. Как указано ранее, этот результат может быть объяснен

большим усилием сдвига, приложенным к частицам в процессе растирания в порошок, что вызывает большее прилипание лекарственного средства с частицами носителя.

Таблица 15

Результаты по каскадному осаждению препаративных форм D, E, F и G

| Препаративная форма | Носитель | Дополнительные стадии обработки | Масштаб партии (г) | Загрузка лекарственного средства (% масс.) | <i>In vitro</i> фракция мелкодисперсных частиц (%) | Масса мелкодисперсных частиц (мг) |
|---------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|--|--|-----------------------------------|
| B | Просеянная лактоза | Размол | 1 | 4 | 33 | 0,18 |
| | | | | | 31 | 0,10 |
| | | | | | 25 | 0,13 |
| D | Просеянная лактоза | Пространственное распределение | 1 | 4 | 28 | 0,09 |
| | | | | | 27 | 0,08 |
| E | Просеянная лактоза | Размол | 25 | 4 | 14 | 0,06 |
| | | | | | 15 | 0,06 |
| F | Просеянная лактоза | Размол | 25 | 4 | 22 | 0,09 |
| | | | | | 30 | 0,09 |
| G | Просеянная лактоза | Размол | 25 | 10 | 21 | 0,08 |
| | | | | | 19 | 0,09 |
| | | | | | 23 | 0,08 |

Заключение

Изучение аэрозольных характеристик соединения X с различными видами лактозы при 4% масс. загрузке лекарственного средства показало, что из трех вариантов самым подходящим носителем оказалась просеянная лактоза. Гранулированная лактоза приводила к самой слабой аэролизации лекарственного средства по сравнению с размолотой и просеянной лактозой. Самая лучшая дисперсия лекарственного средства наблюдалась с размолотой лактозой; тем не менее неудовлетворительные характеристики текучести носителя привели к вариабельной массе впрыска. Была выбрана просеянная лактоза, поскольку масса мелкодисперсных частиц была аналогичной массе мелкодисперсных частиц у размолотой лактозы, но лучшая масса впрыска достигалась с просеянной лактозой. Проблемы однородности смеси встречались со всеми носителями. Введение стадии рассредоточения смеси улучшило однородность смеси, но снизило вдыхаемую составляющую.

Было обнаружено, что сочетание наилучших свойств дает препаративная форма с 4% масс. загрузкой лекарственного средства в просеянной лактозе со стадией размола в процессе получения смеси. Доставляемая масса впрыска составила 92% от намеченной при *in vitro* фракции мелкодисперсных частиц 26% и испускаемой дозе 34%.

ПРИМЕР 3 - МОНТЕЛУКАСТ В ВИДЕ КИСЛОТЫ И СОЕДИНЕНИЕ X

Следующие препаративные формы монтелукаста в виде кислоты и соединения X могут быть получены в соответствии со способами, описанными в примерах, приведенных выше:

| Ингредиент | Функция | Препаративная форма | | |
|----------------------------|----------|---------------------|----------|-----------|
| | | 4% масс. | 4% масс. | 20% масс. |
| Лактоза для ингаляции | Носитель | 92 | 92 | 76 |
| Монтелукаст в виде кислоты | API | 4 | 4 | 20 |
| Соединение X | API | 4 | 4 | 4 |
| Масштаб партии (г) | - | 1 | 10 | 10 |
| Масса впрыска (мг) | - | 25 | 25 | 25 |
| Размер капсулы | - | 2 | 2 | 2 |
| Доза (мг) | - | 1 | 1 | 5 |

Показано, что как монтелукаст в виде кислоты, так и соединение X чувствительны к влажности и свету. Выбор компонентов капсулы и упаковки, для этой сочетанной препаративной формы должен проводиться с учетом защиты от влаги и света, а также с добавлением влагопоглотителя.

5 ПРИМЕР 4 - МОНТЕЛУКАСТ В ВИДЕ КИСЛОТЫ И МОМЕТАЗОНА ФУРОАТ
Получение препаративной формы для сухого порошкового ингалятора DPI

10 - Получение предварительной смеси: Стеарат магния (MgSt) сначала просеивали через сито с размером пор 300 мкм и затем смешивали с лактозой для ингаляции в ступке с пестиком.

15 - Получение препаративной формы: мометазона фуруат переносили в ступку и затем с помощью пестика осторожно смешивали с предварительно смешанными лактозой и MgSt. Эту трехкомпонентную смесь снова смешивали в ступке с монтелукастом в виде кислоты и затем с оставшимися ранее смешанными лактозой и MgSt. Окончательную смесь просеивали через сито с размером пор 300 мкм перед переносом в емкость из желтого стекла для перемешивания в барабанном смесителе Turbula (типа T2F) в течение 10 минут при 32 об/мин.

Состав препаративной формы представлен в таблице 16.A.

20

| Состав препаративной формы | | | Таблица 16.A |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------|--------------|
| Ингредиент | Функция | Препаративная форма | |
| | | % масс. | |
| Лактоза для ингаляции | Носитель | 94,15 | |
| 25 Стеарат магния | Агент, контролирующий наполнение | 0,25 | |
| Монтелукаст в виде кислоты | API | 4 | |
| Мометазона фуруат | API | 1,6 | |
| Масштаб партии (г) | - | 1 | |
| 30 Масса впрыска (мг) | - | 25 | |
| Размер капсулы | - | 2 | |
| Доза (мг) | | | |
| - Монтелукаст в виде кислоты | API | 1 | |
| - Мометазона фуруат | API | 0,400 | |

35 Однородность смеси

Для оценки однородности смеси смесь отбирали случайным образом из стеклянного флакона. Лекарственные средства экстрагировали способом, аналогичным описанному в разделе Однородность смеси для примера 1. Однако содержание монтелукаста в виде кислоты и мометазона фуруата анализировали 40 посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), используя фенильную колонку с контролируемой температурой 50°C, смесь воды, содержащей 0,2% трифторуксусной кислоты (TFA), и ацетонитрила, содержащего 0,2% TFA, (53:47) в качестве подвижной фазы при скорости потока 2 мл/мин и UV-детекции 45 при 248 нм.

Результаты по однородности смеси обобщаются в таблице 16.B. Результаты указывают на то, что смесь была однородной с количеством лекарственного средства в диапазоне $\pm 10\%$ от номинальных доз.

50

| Результаты по однородности смеси | | Таблица 16.B |
|----------------------------------|--|--------------|
| | | |

| Капсула # | Извлеченное количество (мкг/капсула) | | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|----------|-------------------|----------|
| | Монтелукаст в виде кислоты | | Мометазона фураат | |
| | мкг | % | мкг | % |
| 1 | 940,4 | 91,4 | 386,8 | 93,9 |
| 2 | 907,0 | 93,0 | 371,6 | 93,5 |
| 3 | 953,9 | 93,9 | 389,5 | 95,8 |
| Среднее арифметическое ± RSD | 933,8±2,6 | 92,8±1,4 | 382,6±2,6 | 94,4±1,4 |

Однородность дозы

Исследования по однородности дозы (DU) осуществляли согласно главе USP <601>, используя прибор В DUSA с устройством Spinhaler®, которое аналогично описанному в разделе Однородность дозы для примера 1. Тем не менее для анализа содержания лекарственных средств использовали HPLC, как описано в разделе Однородность смеси в данном примере.

Результаты по однородности дозы обобщаются в таблице 16.C. Результаты указывают на то, что Spinhaler® давал однородность дозы 49,3% и 55,5%, исходя из номинальной дозы для монтелукаста в виде кислоты и мометазона фурата, соответственно. Полагают, что полученная однородность дозы с устройством низкого сопротивления Spinhaler® приемлема и сопоставима с однородностью дозы, сообщенной для обозначенного продукта, которая находится в диапазоне от 60% до 100%.

Таблица 16.C
Результаты по однородности дозы (MON = монтелукаст в виде кислоты; MOM = мометазона фураат); скорость потока и продолжительность теста для капсул 1, 2 и 3 составляют Q=62,3 л/мин, T=3,9 с; Q=62,8 л/мин, T=3,8 с; и Q=61,5 л/мин, T=3,9 с, соответственно)

| Капсула # | Доставленный впрыск, мг | Устройство+ капсула | | Корпус DUSA | | Адаптер+ фильтр | | Общее извлеченное количество | |
|-----------|-------------------------|---------------------|----------|-------------|----------|-----------------|----------|------------------------------|----------|
| | | MON, мкг | MOM, мкг | MON, мкг | MOM, мкг | MON, мкг | MOM, мкг | MON, мкг | MOM, мкг |
| 1 | 23,62 | 462,40 | 165,97 | 418,93 | 188,81 | 101,89 | 53,96 | 938,22 | 408,74 |
| | | 459,39 | 165,37 | 418,04 | 188,15 | 101,73 | 53,70 | 979,15 | 407,23 |
| 2 | 25,59 | 468,24 | 187,90 | 121,87 | 62,29 | 347,80 | 143,96 | 937,91 | 394,15 |
| | | 473,46 | 196,44 | 125,49 | 62,46 | 350,55 | 144,64 | 949,52 | 396,73 |
| 3 | 23,32 | 465,70 | 179,94 | 112,15 | 59,03 | 374,21 | 158,07 | 952,06 | 397,04 |
| | | 463,98 | 178,36 | 113,39 | 59,40 | 371,63 | 157,01 | 949,00 | 394,77 |
| | Среднее арифметическое | 465,53 | 177,83 | 218,31 | 103,36 | 274,64 | 118,59 | 958,48 | 399,78 |
| | SD | 4,9 | 10,4 | 155,1 | 66,0 | 134,3 | 50,5 | 18,3 | 6,5 |
| | | *46,6 | 44,5 | | | 49,3 | 55,5 | | |
| | | **48,6 | 44,5 | | | 51,4 | 55,5 | | |

*DU исходя из номинальной дозы, %

**DU исходя из общего извлеченного количества, %

Распределение аэродинамического размера частиц

Распределение аэродинамического размера осуществляли в соответствии с главой <601> USP, используя аппарат 3 ACI с устройством Spinhaler®, аналогично описанному в разделе Распределение аэродинамического размера частиц для примера 1. Однако для анализа содержания лекарственных средств использовали HPLC, как описано в разделе Однородность смеси в данном примере. Результаты по распределению аэродинамического размера частиц представлены в таблице 16.D, 16.D.A и 16.D.B.

В таблицах 16.D.A и 16.D.B показано, что Spinhaler® давал FPF 29% со средним масс-медианным аэродинамическим диаметром (MMAD) 4,5 мкм для монтелукаста в виде кислоты и FPF 22% и MMAD 4,0 мкм для мометазона фурата. Полагают, что полученная величина FPF с устройством низкого сопротивления Spinhaler® приемлема и сравнима с однородностью дозы, сообщенной для обозначенного продукта, которая находится в диапазоне от 20% до 30%.

Данные по АСИ

| Капсула # | Относительная влажность | Воздушный поток, данные расходомера, Q | Продолжительность теста, 240/Q, с | P2 | P3 | P3/P2 | Устройство + капсула | | Доставленная масса впрыска, мг |
|-----------|-------------------------|--|-----------------------------------|------|------|-------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| | | | | | | | До опорожнения, г | После опорожнения, г | |
| I | ~ 55% | 52,9 | 4,5 | 56,3 | 27,7 | 0,49 | 14,3660 | 14,3440 | 22,00 |
| J | ~ 53% | 52,4 | 4,6 | 56,4 | 27,9 | 0,49 | 14,3972 | 14,3752 | 22,00 |
| K | ~ 53% | 53,3 | 4,5 | 56,9 | 27,6 | 0,49 | 14,3716 | 14,3521 | 19,50 |

Таблица 16.D.A

Результаты АСИ для монтелукаста в виде кислоты (MON)

| Капсула # | MON в ингаляторе, мкг | MON в АСИ, мкг* | Общее количество извлеченного MON, мкг | FPD, мкг | FPF, % | MMAD, мкм** | GSD |
|------------------------|-----------------------|-----------------|--|----------|--------|-------------|-----|
| I | 450 | 513 | 962 | 145,7 | 28,4 | 4,5 | 1,4 |
| J | 524 | 397 | 921 | 118,7 | 29,9 | 4,4 | 1,4 |
| K | 512 | 441 | 953 | 126,1 | 28,6 | 4,6 | 2,1 |
| Среднее арифметическое | 495 | 450 | 945 | 130,2 | 29,0 | 4,5 | 1,6 |

*: Включая адаптер загубника

**: Аэродинамический предельный диаметр основан на объемной скорости воздушного потока 28,3 л/мин

Таблица 16.D.B

Результаты АСИ для мометазона фууроата (MOM)

| Капсула # | MOM в ингаляторе, мкг | MOM в АСИ, мкг* | Общее количество извлеченного MOM, мкг | FPD, мкг | FPF, % | MMAD, мкм** | GSD |
|------------------------|-----------------------|-----------------|--|----------|--------|-------------|-----|
| I | 165 | 237 | 402 | 53,9 | 22,7 | 4,1 | 1,4 |
| J | 206 | 189 | 395 | 41,8 | 22,1 | 4,0 | 1,4 |
| K | 198 | 207 | 404 | 43,5 | 21,0 | 3,9 | 1,5 |
| Среднее арифметическое | 189 | 211 | 400 | 46,4 | 21,9 | 4,0 | 1,4 |

*: Включая адаптер загубника

**: Аэродинамический предельный диаметр основан на объемной скорости воздушного потока 28,3 л/мин

ПРИМЕР 5 - МОНТЕЛУКАСТ В ВИДЕ КИСЛОТЫ И ЦИКЛЕЗОНИД**Получение препаративной формы для DPI**

Препаративную форму получали способом, аналогичным описанному в примере 4, за исключением того, что мометазона фууроат заменяли на циклезонид и эксципиенты доводили соответствующим образом. Окончательный состав препаративной формы представлен в таблице 17.A.

Таблица 17.A

Состав препаративной формы

| Ингредиент | Функция | Препаративная форма |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| | | % масс. |
| Лактоза для ингаляции | Носитель | 95,11 |
| Стеарат магния | Агент, контролирующий наполнение | 0,25 |
| Монтелукаст в виде кислоты | API | 4 |
| Циклезонид | API | 0,64 |
| Масштаб партии (г) | - | 1 |
| Масса впрыска (мг) | - | 25 |
| Размер капсулы | - | 2 |
| Доза (мг) | | |
| - Монтелукаст в виде кислоты | API | 1 |
| - Циклезонид | API | 0,160 |

Однородность смеси

Однородность смеси анализировали способом, аналогичным описанному в разделе Однородность смеси в примере 4, за исключением того, что содержание монтелукаста

в виде кислоты и циклезонида анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), используя фенильную колонку с контролируемой температурой 50°C, смесь воды, содержащей 0,2% трифторуксусной кислоты (TFA), и ацетонитрила, содержащего 0,2% TFA, (40:60) при скорости потока 2 мл/мин и UV-детекции при 248 нм.

Результаты по однородности смеси обобщаются в таблице 17.B. Результаты указывают на то, что смесь была однородной с количеством лекарственного средства в диапазоне $\pm 10\%$ от номинальных доз.

Таблица 17.B

| Результаты по однородности смеси | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| Капсула # | Извлеченное количество (мкг/капсула) | | | |
| | Монтелукаст в виде кислоты | | Циклезонид | |
| | мкг | % | мкг | % |
| 1 | 943,3 | 94,3 | 150,9 | 93,3 |
| 2 | 928,8 | 92,9 | 146,7 | 93,7 |
| 3 | 997,5 | 99,8 | 157,6 | 92,5 |
| Среднее арифметическое \pm RSD | 956,6 \pm 3,4 | 95,7 \pm 3,4 | 151,1 \pm 3,3 | 93,2 \pm 0,6 |

Однородность дозы

Однородность дозы оценивали согласно главе USP <601>, используя прибор В DUSA с устройством Spinhaler® и способом, аналогичным описанному в разделе Однородность дозы в примере 4, за исключением того, что для анализа содержания лекарственных средств использовали HPLC, как описано в разделе Однородность смеси в данном примере.

Результаты по однородности дозы обобщаются в таблице 17.C. Результаты указывают на то, что Spinhaler® давал однородность дозы 47,8% и 61,7%, исходя из номинальной дозы для монтелукаста в виде кислоты и циклезонида, соответственно. Полагают, что полученная однородность дозы с устройством низкого сопротивления Spinhaler® приемлема и сопоставима с однородностью дозы, сообщенной для обозначенного продукта, которая находится в диапазоне от 60% до 100%.

Таблица 17.C

Результаты по однородности дозы (MON = монтелукаст в виде кислоты; CIC = циклезонид); скорость потока и продолжительность теста для капсул 1, 2 и 3 составляют Q=59,8 л/мин, T=4,0 с; Q=58,1 л/мин, T=4,1 с; и Q=59,7 л/мин, T=4,0 с, соответственно)

| Капсула # | Доставленный впрыск, мг | Устройство+ капсула | | Корпус DUSA | | Адаптер + фильтр | | Общее извлеченное количество | |
|-----------|---------------------------|---------------------|----------|-------------|----------|------------------|----------|------------------------------|----------|
| | | MON, мкг | CIC, мкг | MON, мкг | CIC, мкг | MON, мкг | CIC, мкг | MON, мкг | CIC, мкг |
| A | 20,55 | 409,03 | 53,91 | 345,13 | 63,52 | 137,78 | 33,74 | 891,94 | 151,27 |
| | | 408,15 | 53,44 | 345,36 | 63,94 | 137,45 | 33,94 | 890,96 | 151,32 |
| B | 20,12 | 479,07 | 59,66 | 283,84 | 55,55 | 147,29 | 36,91 | 910,20 | 152,12 |
| | | 478,54 | 58,73 | 283,06 | 55,65 | 147,05 | 36,07 | 908,65 | 150,46 |
| C | 22,51 | 450,45 | 56,07 | 196,38 | 46,49 | 324,59 | 59,44 | 971,42 | 161,99 |
| | | 446,81 | 55,89 | 195,87 | 47,41 | 324,40 | 59,30 | 967,09 | 162,60 |
| | Среднее арифметическое SD | 445,34 | 56,28 | 274,94 | 55,44 | 203,09 | 43,23 | 923,38 | 154,96 |
| | | 31,5 | 2,5 | 67,0 | 7,5 | 94,1 | 12,6 | 36,5 | 5,7 |
| | | *44,5 | 35,2 | | | 47,8 | 61,7 | | |
| | | **48,2 | 36,3 | | | 51,8 | 63,7 | | |

*DU исходя из номинальной дозы, %

**DU исходя из общего извлеченного количества, %

Распределение аэродинамического размера частиц

Анализ распределения аэродинамического размера осуществляли в соответствии с главой <601> USP, используя ACI аппарат 3 с устройством Spinhaler®, аналогично описанному в разделе Распределение аэродинамического размера частиц в примере 4. Содержание лекарственных средств анализировали, как описано в разделе Однородность смеси в данном примере. Результаты по распределению

аэродинамического размера частиц представлены в таблицах 17.D, 17.D.A и 17.D.B.

В таблицах 17.D.A и 17.D.B показано, что Spinhaler® давал FPF 38% со средним масс-медианным аэродинамическим диаметром (MMAD) 3,9 мкм для монтелукаста в виде кислоты и FPF 31% и MMAD 3,7 мкм для циклезонида. Полагают, что полученный показатель FPF с устройством низкого сопротивления Spinhaler® приемлем и сопоставим с однородностью дозы, сообщенной для обозначенного продукта, которая находится в диапазоне от 20% до 30%.

10

| Данные по ACI | | | | | | | | | |
|---------------|-------------------------|--|-----------------------------------|----------------------|------|-------|-------------------|----------------------|--------------------------------|
| Капсула # | Относительная влажность | Воздушный поток, данные расходомера, Q | Продолжительность теста, 240/Q, с | Устройство + капсула | | | До опорожнения, г | После опорожнения, г | Доставленная масса впрыска, мг |
| | | | | P2 | P3 | P3/P2 | | | |
| 15 E | ~55% | 51,9 | 4,6 | 59,9 | 27,0 | 0,45 | 14,3786 | 14,3562 | 22,36 |
| F | ~55% | 51,8 | 4,6 | 59,7 | 26,9 | 0,45 | 14,3803 | 14,3586 | 21,66 |
| G | ~55% | 52,4 | 4,6 | 60,0 | 27,0 | 0,45 | 14,3708 | 14,3488 | 21,91 |

20

| Результаты по ACI для монтелукаста в виде кислоты (MON) | | | | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------|--|----------|--------|-------------|-----|--|
| Капсула # | MON в ингаляторе, мкг | MON в ACI, мкг* | Общее количество извлеченного MON, мкг | FPD, мкг | FPF, % | MMAD, мкм** | GSD | |
| I | 413 | 468 | 882 | 190,6 | 40,7 | 4,0 | 1,5 | |
| J | 431 | 472 | 904 | 179,0 | 37,9 | 3,8 | 2,0 | |
| 25 K | 530 | 459 | 990 | 161,8 | 25,2 | 3,9 | 1,5 | |
| Среднее арифметическое | 458 | 467 | 925 | 177,1 | 37,9 | 3,9 | 1,7 | |

*: Включая адаптер загубника
 **: Аэродинамический предельный диаметр основан на объемной скорости воздушного потока 28,3 л/мин

30

| Результаты по ACI для циклезонида (CIC) | | | | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------|--|----------|--------|-------------|-----|--|
| Капсула # | CIC в ингаляторе, мкг | CIC в ACI, мкг* | Общее количество извлеченного CIC, мкг | FPD, мкг | FPF, % | MMAD, мкм** | GSD | |
| E | 53 | 107 | 160 | 31,1 | 29,1 | 3,8 | 1,5 | |
| 35 F | 56 | 122 | 178 | 41,4 | 33,9 | 3,8 | 1,6 | |
| G | 67 | 110 | 177 | 33,6 | 30,6 | 3,6 | 1,7 | |
| Среднее арифметическое | 59 | 113 | 172 | 35,5 | 31,2 | 3,7 | 1,6 | |

*: Включая адаптер загубника
 **: Аэродинамический предельный диаметр основан на объемной скорости воздушного потока 28,3 л/мин

40

Формула изобретения

1. Медицинский препарат для лечения заболеваний дыхательной системы для одновременного, последовательного или раздельного введения путем ингаляции, содержащий кристаллический монтелукаст в виде кислоты и мометазона фуроат.

2. Препарат по п.1, адаптированный для применения в сухом порошковом ингаляторе или ингаляторе с отмеренной дозой.

3. Применение кристаллического монтелукаста в виде кислоты и мометазона фуроата для производства лекарственного средства для лечения заболевания дыхательной системы.

4. Применение по п.3, где заболеванием дыхательной системы является астма.

5. Применение по любому из пп.3 или 4, где указанный кристаллический

монтелукаст и указанный мометазона фуроат подготовлены для одновременного, последовательного или раздельного введения путем ингаляции.

6. Препарат по п.1, где препарат содержится в сухом порошковом ингаляторе.

7. Препарат по п.1, где препарат содержится в ингаляторе с отмеренной дозой.

5

10

15

20

25

30

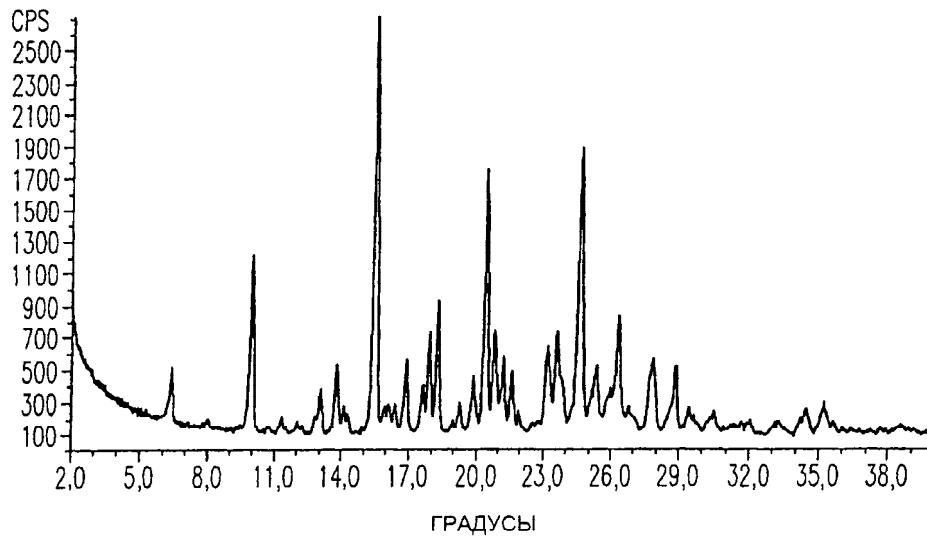
35

40

45

50

РЕНТГЕНОВСКАЯ ПОРОШКОВАЯ ДИФРАКЦИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО
МОНТЕЛУКАСТА В ВИДЕ КИСЛОТЫ



ФИГ. 1