

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036153**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.06

(21) Номер заявки
201590036

(22) Дата подачи заявки
2013.06.24

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ, УПАКОВАННАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА, КАПСУЛА, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ НАБОР**

(31) **2012/07842; 2012/10438; 2013/00194**

(32) **2012.07.05; 2012.09.12; 2013.01.07**

(33) **TR**

(43) **2015.09.30**

(86) **PCT/TR2013/000193**

(87) **WO 2014/007768 2014.01.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АРВЕН АЙЛАК САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ А.С. (TR)**

(72) Изобретатель:
**Джифтер Умит, Туркйилмаз Али,
Мутлу Онур, Рамазаноглу Гайе (TR)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л., Кузнецова С.А. (RU)

(56) WO-A2-2011093819
WO-A1-2012050945
WO-A2-2011048379
WO-A2-2010144628
EP-A1-1944018
EP-A1-1894568

(57) Изобретение относится к новым фармацевтическим композициям для ингаляции, содержащим антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДМА) в форме сухого порошка в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Указанные композиции имеют надлежащие свойства с точки зрения увеличения осаждения лекарственного средства или увеличения скорости высвобождения лекарственного средства безопасным и эффективным способом. Настоящее изобретение также относится к упакованной дозированной форме для ингаляции, капсуле для ингаляции и фармацевтическому набору, содержащим указанную фармацевтическую композицию, а также к способу лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

B1

036153

036153

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДМА) в форме сухого порошка в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, и к упакованной дозированной форме, капсуле и фармацевтическому набору, содержащим указанную композицию. Также настоящее изобретение относится к способу лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. В частности, фармацевтически приемлемый носитель содержит смесь мелких частиц, имеющих средний по объему размер D_{50} от 1 до 10 мкм, с крупными частицами, имеющими средний по объему размер D_{50} от 10 до 100 мкм, при этом количество мелких частиц составляет от 20 до 25% относительно массы общего количества носителя.

Уровень техники

Доставка в лёгкие активных веществ, таких как антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДМА), которые могут обладать высокой эффективностью даже в низких дозах, в эффективных и достаточных количествах для того, чтобы достичь требуемого эффекта, имеет большое значение, поскольку очень трудно обеспечить доставку в лёгкие достаточных количеств указанных активных веществ, включая группу ДДМА и, в частности, тиотропий, гликопирроний, ипратропий, аклидиний, окситропий или даратропий, так как для лечения требуется очень небольшое количество указанных веществ на дозу. Таким образом, указанные активные вещества должны быть разбавлены фармацевтически приемлемыми носителями.

Фармацевтически приемлемые носители применяют в качестве агентов для повышения текучести, и такие агенты облегчают доставку дозы активных веществ в лёгкие. Таким образом, свойства частиц носителя играют важную роль в составе для ингалятора сухого порошка (СПИ). Следовательно, для применения в составе для ингаляции сухого порошка носители должны быть тщательно подобраны, разработаны и подвергнуты контролю.

Соответственно составы для ингаляторов сухого порошка (СПИ) должны соответствовать ряду требований, согласно которым, в частности, должно быть учтено следующее:

Однородность дозирования активного лекарственного средства

В случае однодозовой системы каждая капсула или блистер должны содержать одно и то же количество лекарственного средства. В случае многодозовой системы при каждом введении должно высвобождаться одно и то же количество лекарственного средства для гарантии того, что пациент каждый раз получает одинаковую дозу. Как правило, в случае низкодозированного лекарственного средства присутствие носителя и его структура (то есть, размеры мелких и крупных частиц и их массовое отношение друг к другу) способствуют однородности дозирования;

Текучесть

Конструкция устройства, свойства активного вещества и характеристики заполняющей платформы (filling platform), предназначенных для применения, будут определять соответствующие характеристики требуемого носителя. Свойства текучести состава будут иметь большое значение для обеспечения того, что всё устройство функционирует надлежащим образом и обеспечивает постоянную производительность. Выбор носителя является важным для обеспечения того, что устройство работает надлежащим образом и обеспечивает доставку в организм пациента надлежащего количества активного вещества. Поэтому необходимо применять носитель с частицами двух разных размеров (мелкими и крупными). Более того, доля мелких частиц в процентах от общего количества вспомогательного вещества также имеет большое значение;

Постоянство дозы

СПИ устройства должны обеспечивать постоянную однородность дозы для гарантии того, что все дозы лекарственного средства из указанного устройства содержат надлежащее количество активного вещества. Вне зависимости от способности пациента к правильному выполнению ингаляций необходимо, чтобы доза, высвобождаемая СПИ устройством, каждый раз была абсолютно одинаковой. Таким образом, применение в указанном составе носителя с надлежащими свойствами способствует доставке постоянной дозы.

Для соответствия всем указанным требованиям составы для СПИ необходимо адаптировать, в частности, посредством тщательного подбора применяемых носителей. Для соответствия указанным требованиям ингалируемые мелкие частицы или микрочастицы активных соединений смешивают с носителями. Также посредством смешивания размер частиц носителя можно изменить так, чтобы ингалируемым было некоторое соотношение частиц. Размер частиц применяемого носителя зависит от требований и технических характеристик порошкового ингалятора, который предназначен для введения состава. Для указанных смесей справедливо, что во время всех требуемых действий по обработке, транспортировке, хранению и дозированию не должно происходить разделения, то есть частицы активных соединений не должны отделяться от частиц носителей указанных соединений. Однако в процессе диспергирования в ингаляторе, вызванного потоком воздуха при дыхании пациента, частицы активных соединений, чтобы обеспечить их ингаляцию, должны отделяться как можно более эффективно, то есть максимально количественно.

Кроме того, состав должен представлять собой однородную смесь, в которой частицы лекарствен-

ного средства подвергаются сцеплению (адгезии) с носителем. Адгезия не должна быть слишком сильной, так как лекарственное средство не сможет отделиться от частицы носителя в процессе ингаляции. Кроме того, устройство следует заполнять небольшой дозой порошка, и лекарственное средство всегда должно высвобождаться одинаковым образом. Одним из наиболее важных параметров для указанного состава является размер частиц носителя. Таким образом, было обнаружено, что большое значение имеет применение надлежащего отношения мелких (небольших) частиц к крупным (большим) частицам выbranного носителя в составах согласно настоящему изобретению.

Следовательно, доля мелких частиц непосредственно влияет на постоянство дозы активного вещества в составе сухого порошка. Желаемый эффект был бы достигнут, если бы активное вещество в достаточном количестве переносилось в лёгкие в составах сухого порошка, которые отличаются высоким постоянством дозы. Следовательно, важное значение имеет массовая доля мелких частиц от общего количества вспомогательного вещества.

Известное из уровня техники количество мелких частиц, которое обычно используется, составляет от 5 до 15% по массе от общего количества вспомогательного вещества, но указанное количество не всегда может быть достаточным для доставки эффективной и достаточной дозы активных веществ в лёгкие. Однако когда количество мелких частиц носителя составляет более 20%, могут возникнуть другие проблемы, такие как склонность к агломерации.

Однако авторами настоящего изобретения было обнаружено, что образование агломератов также может происходить в процессе получения композиции, то есть в процессе смешивания мелких частиц активного ингредиента с более крупными частицами вспомогательного вещества. Образование агломератов является особенно важным при применении низкодозированных активных ингредиентов, таких как ДДМА. Действительно, чем меньше масса активного ингредиента в составе, тем выше негативное воздействие агломератов на однородность указанного активного ингредиента в порошковой смеси. Отсутствие однородности порошка вследствие образования агломератов влечёт за собой риск избыточной или недостаточной дозировки. Таким образом, агломерация совместно с другими свойствами, такими как высокая степень адгезивности, приводит к сложностям при производстве состава порошка с высоким постоянством дозировки при введении посредством СПИ.

Из уровня техники известно несколько способов, которые могут предотвратить указанную агломерацию посредством получения микрочастиц, имеющих определённый размер, которые получают посредством предварительного смешивания или предварительного измельчения. Однако получение указанных микрочастиц представляет собой этап, требующий больших затрат времени. Более того, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что для таких микрочастиц может наблюдаться недостаточная стабильность после хранения готового состава.

Таким образом, по-прежнему существует необходимость в носителях, применение которых может обеспечить решение проблем, упомянутых выше, и проблем, связанных со взаимодействием носителя и ДДМА, и, кроме того, проблем, связанных с ингаляционным введением лекарственных средств. Было бы крайне предпочтительно обеспечить составы, которые могут обеспечивать легкое и однородное диспергирование активных веществ в составе, что приводит к высокой равномерности распределения частиц и, следовательно, постоянству точной дозы совместно с высокой производительностью с точки зрения доставляемой дозы и максимальной пригодной для вдыхания фракции. Также в настоящем изобретении предложена возможность получения различных композиций и композиции комбинаций для ингаляционного введения, имеющих надлежащие свойства с точки зрения увеличения осаждения лекарственного средства или увеличения скорости высвобождения лекарственного средства безопасным и эффективным способом.

Указанную задачу решают посредством применения подходящего носителя, который имеет оптимальное массовое отношение мелких частиц к крупным частицам. Применение указанного носителя способствует регулированию текучести, высвобождения лекарственного средства из устройства и способствует обеспечению надлежащей и постоянной дозы активного вещества, которое попадает в лёгкие. Кроме того, количество мелких частиц носителя имеет большое значение, поскольку в результате достигается более высокая эффективность доставки активных веществ в лёгкие даже в случае более низкого давления при ингаляции (которое зависит от пациента).

Краткое описание изобретения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДМА), выбранных из группы, включающей тиотропий, гликопирроний, аклидиний, даратропий или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантимерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений, в форме сухого порошка в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, выбранным из группы, включающей лактозу, маннит, высушенный распылением маннит, глюкозу, арабинозу, трегалозу, целлобиозу, сорбит, мальтит, ксилит, сахарозу, мальтозу, декстран или комбинацию двух или более из указанных соединений, при этом фармацевтически приемлемый носитель содержит смесь мелких частиц, имеющих средний по объёму размер D_{50} от 1,0 до 10,0 мкм, с крупными частицами, имеющими средний по объёму размер D_{50} от

10,0 до 100,0 мкм, причём количество мелких частиц составляет от 20% до 25% относительно массы общего количества носителя.

Согласно одному варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где количество мелких частиц равно или составляет по меньшей мере 23% относительно массы общего количества носителя.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где массовое отношение мелких частиц к крупным частицам составляет 0,25-0,33 по массе.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где отношение среднего по объёму размера D_{50} мелких частиц к размеру D_{90} мелких частиц равно или больше 0,40, предпочтительно от 0,45 до 0,50.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где мелкие частицы указанного фармацевтически приемлемого носителя имеют средний по объёму размер D_{50} от 1,0 до 7,0 мкм, предпочтительно от 4,0 до 7,0 мкм, а крупные частицы имеют средний по объёму размер D_{50} от 10,0 до 75,0 мкм, предпочтительно от 40,0 до 75,0 мкм.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой лактозу, или глюкозу, или маннит, или высушенный распылением маннит, или смеси указанных соединений.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь лактозы и маннита.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь лактозы и глюкозы.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь маннита и глюкозы.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где средний по объёму размер частиц D_{50} ДДМА составляет 0,10-5,0 мкм.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где ДДМА представляет собой тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где тиотропий находится в форме его хлорида, бромида, иодида, метансульфоната, пара-толуолсульфоната или метилсульфата, предпочтительно в форме бромида.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, дополнительно содержащая один или более дополнительных активных агентов, выбранных из бета-агонистов длительного действия, бета-2-агонистов короткого действия, кортикостероидов или комбинации двух или более из указанных агентов.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая ДДМА и бета-агонисты длительного действия.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая ДДМА и бета-2-агонисты короткого действия.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая ДДМА и кортикостероиды.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где бета-агонисты длительного действия выбраны из группы, включающей салметерол, формотерол, арформотерол, индакатерол, олодатерол, вилантерол, кармотерол, бамбутерол или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где бета-2-агонисты короткого действия выбраны из группы, включающей сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, фенотерол, битолтерол, ритодрин, метапротеренол или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где кортикостероиды выбраны из группы, включающей флутиказон, циклезонид, будесонид, мометазон, беклометазон, триамцинолон, флунизолид, дексаметазон или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Согласно другому варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, где обструктивные заболевания дыхательных путей представляют собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к упакованной дозированной форме

для ингаляции, представляющей собой блистерную упаковку, содержащую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к капсуле для ингаляции, содержащей фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, включающему введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению один раз в сутки или два раза в сутки.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения, где фармацевтическую композицию вводят в эффективных количествах порошковым ингаляторным устройством.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения, где указанное порошковое ингаляторное устройство содержит по меньшей мере один стопорный механизм, позволяющий устройству оставаться заблокированным в обоих положениях, в которых устройство готово для ингаляции, и крышка находится в закрытом положении, и дополнительно позволяющий устройству автоматически снова приводиться в рабочее состояние, когда крышка закрыта.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическому набору, содержащему фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и один или более дополнительных активных агентов, выбранных из бета-агонистов длительного действия, бета-2-агонистов короткого действия, кортикостероидов, в отдельных единичных лекарственных формах для введения в эффективных количествах отдельно, последовательно или совместно с помощью ингаляторных устройств.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение состава сухого порошка для ингаляции, который содержит ДДМА и обеспечивает высокоэффективную и достаточную величину дозы при вдыхании пациентами даже при низком давлении. Таким образом, обеспечивается доставка указанного количества ингалируемого активного вещества, содержащегося в составе сухого порошка, с минимально возможным изменением при каждой ингаляции.

Другой задачей настоящего изобретения является получение состава сухого порошка, который содержит ДДМА и обеспечивает высокую степень постоянства точной дозы, которая обеспечивает ингалируемое активное вещество в равных и точных количествах в каждой упакованной дозированной форме или капсуле в процессе производства.

Соответственно другой задачей настоящего изобретения является обеспечение композиций сухого порошка для ингаляции, которые являются стабильными в течение всего срока годности, другими словами, которые исключают любую химическую реакцию между активным веществом и носителем, которая может вызвать разрушение активного вещества, и, кроме того, устойчивы к воздействию влажности и экстремальной температуры, которые могут иметь место в процессе производства.

Другой основной задачей настоящего изобретения является обеспечение композиций сухого порошка для ингаляции, имеющих достаточную однородность дозирования активного вещества, содержащего ДДМА, чтобы гарантировать, что пациент каждый раз получает одинаковую дозу даже в случае низкодозированных составов.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение постоянства дозы активного вещества, чтобы гарантировать, что все дозы, высвобождаемые из устройства, содержат надлежащее количество активного вещества. Применение в составе носителя с надлежащими свойствами и надлежащим соотношением частиц способствует доставке постоянной дозы.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям для ингаляции, содержащим отдельно или совместно ДДМА в форме сухого порошка в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, который не взаимодействует с лекарственными средствами. Настоящее изобретение также относится к применению указанных композиций для лечения респираторного патологического состояния, выбранного из астмы и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и других обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Согласно указанному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель содержит смесь мелких частиц, имеющих средний размер D_{50} от 1,0 до 10,0 мкм, и крупных частиц, имеющих средний размер D_{50} от 10,0 до 100,0 мкм, при этом количество мелких частиц составляет от 20 до 25% по массе от общего количества носителя. Более конкретно, количество мелких частиц составляет по меньшей мере или равно 23% по массе от общего количества носителя.

В настоящей заявке "распределение частиц по размерам" означает суммарное объёмное распределение по размерам, исследуемое любым общепринятым способом, таким как метод лазерной дифракции. "Средний размер частиц" D_{50} означает размер, которому соответствует 50% по объёму от всех частиц, и " D_{90} " означает размер, которому соответствует 90% по объёму от всех частиц, и " D_{10} " означает размер, которому соответствует 10% по объёму от всех частиц.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения мелкие частицы указанного фармацевтически приемлемого носителя имеют средний размер D_{50} от 1,0 до 7,0 мкм, а крупные частицы имеют средний размер D_{50} от 10,0 до 75,0 мкм.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения более конкретно мелкие частицы

указанного фармацевтически приемлемого носителя имеют диаметр D_{10} в диапазоне 1,0-4,0 мкм, D_{50} в диапазоне 4,0-7,0 мкм и D_{90} в диапазоне 7,0-15,0 мкм. Крупные частицы указанного фармацевтически приемлемого носителя имеют диаметр D_{10} в диапазоне 10,0-40,0 мкм, D_{50} в диапазоне 40,0-75,0 мкм и D_{90} в диапазоне 75,0-200,0 мкм.

Крупные частицы носителя применяют для предотвращения (ре)агломерации мелких частиц активного вещества. Для обеспечения указанного эффекта применяют носитель с размером частиц примерно в десять раз больше, чем размер частиц активного вещества. Как правило, на более крупных частицах носителя образуется монослой частиц активного вещества. Поскольку активное вещество и носитель в процессе ингаляции должны будут отделиться друг от друга, большое значение имеют форма и шероховатость поверхности частиц носителя. Частицы носителя с гладкой поверхностью будут легче отделяться от активного вещества, чем высокопористые частицы такого же размера.

Мелкие частицы носителя применяют для того, чтобы помочь активному веществу достигнуть лёгких безопасным способом и в более высоких дозах. Поскольку поверхностная энергия обычно неравномерно распределена по частице носителя, активное вещество будет иметь тенденцию к концентрации в центрах с более высокой энергией. Это может затруднить отделение активного вещества от носителя после доставки в лёгкие, в частности в случае составов с низким количеством активного вещества на дозу. Присутствие мелких частиц носителя, а именно размером менее 10,0 или 5,0 мкм, поможет предотвратить указанную ситуацию, так как центры с высокой энергией будут заняты мелкими частицами носителя и активное вещество будет иметь тенденцию к присоединению к центрам с низкой энергией. Обнаружено, что осаждение в лёгких будет увеличиваться с увеличением фракции мелких частиц носителя. Соответственно уменьшение размера частиц (наличие более мелких частиц) приводит к повышению энергии псевдооживления, и это усиливает увеличение количества частиц лекарственного средства, которые будут попадать в лёгкие.

Таким образом, частицы лекарственного средства будут сцепляться с центрами с менее сильной адгезией и будут легче высвобождаться в процессе ингаляции. С добавлением мелких частиц также значительно увеличивается площадь поверхности и уменьшится нагрузка. Если бы мелкие частицы носителя были несколько более крупными, чем частицы лекарственного средства, то это могло бы устранить действие сил трения между лекарственным средством и носителем в процессе смешивания.

Другой задачей настоящего изобретения является достижение высокой текучести составов для обеспечения доставки надлежащего количества активного вещества посредством устройств для СПИ. Другими словами, чтобы гарантировать постоянное получение составов, механическое заполнение порошкового ингалятора, надлежащее дозирование и высвобождение посредством порошкового ингалятора, в настоящем изобретении обеспечены свободнотекучие составы посредством выбора надлежащего носителя с надлежащими размерами частиц и оптимальной массовой долей мелких частиц от всех вспомогательных веществ/носителей.

Другой задачей настоящего изобретения является предотвращение агломерации посредством применения подходящего носителя с оптимальной массовой долей мелких частиц от общего количества носителя. Активные частицы содержат мелкие частицы или иногда микрочастицы, которые имеют размер менее 10 и часто менее 4 мкм, для проникновения в глубоко расположенные отделы лёгких. Указанные мелкие частицы лекарственного средства также будут иметь тенденцию к агломерации. Несмотря на то, что присутствие мелких частиц необходимо для осаждения в нижних дыхательных путях в процессе ингаляции, известно, что чем мельче частицы, тем сильнее силы сцепления, которые увеличивают образование агломератов. По указанной причине порошки для ингаляции обычно готовят посредством смешивания мелких частиц носителя с крупными частицами носителя. Однако для предотвращения указанных проблем, связанных с агломерацией, авторы настоящего изобретения находят оптимальные соотношения даже в случае, если мелкие частицы носителя составляют более 20% от общего количества частиц носителя.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, включающей лактозу, маннит, высушенный распылением маннит, глюкозу, арабинозу, трегалозу, целлобиозу, сорбит, мальтит, ксилит, сахарозу, мальтозу, декстран или комбинацию двух или более из указанных соединений. Предпочтительно носитель представляет собой лактозу, глюкозу, маннит или высушенный распылением маннит или смеси указанных соединений.

В другом варианте реализации настоящего изобретения носитель может представлять собой смесь лактозы и маннита, или смесь лактозы и глюкозы, или смесь маннита и глюкозы, или смесь лактозы и трегалозы, или смесь маннита и трегалозы, или смесь глюкозы и трегалозы, или смесь лактозы и сорбита, или смесь маннита и сорбита, или смесь глюкозы и сорбита, или смесь лактозы и целлобиозы, или смесь маннита и целлобиозы, или смесь глюкозы и целлобиозы, или смесь лактозы и мальтита, или смесь маннита и мальтита, или смесь глюкозы и мальтита, или смесь лактозы и арабинозы, или смесь маннита и арабинозы, или смесь глюкозы и арабинозы. В другом варианте реализации настоящего изобретения во всех вышеуказанных смесях маннит может представлять собой высушенный распылением маннит.

Один из предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения относится к узкому распределению мелких частиц носителя по размерам, которое означает, что отношение среднего размера

частиц к d_{90} равно или более 0,40. Предпочтительно отношение медианного размера частиц к размеру V_{90} частиц составляет от 0,45 до 0,50, более предпочтительно указанное отношение составляет от 0,50 до 0,70. Исходя из соответствующего диаметра, это обеспечивает максимальное осаждение введённого лекарственного средства в трахеобронхиальной и глубокой альвеолярной областях при обычной скорости ингаляции.

Кроме того, указанное узкое распределение частиц по размерам также относится к крупным частицам носителя в композициях согласно настоящему изобретению и равно или более 0,40. Предпочтительно отношение при узком распределении частиц по размерам составляет от 0,45 до 0,50, более предпочтительно указанное отношение составляет от 0,50 до 0,70.

Бронхоконстрикция и воспаление также связаны с закупоркой бронхов секретом, которую можно лечить с применением антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия (ДДМА). В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения ДДМА выбраны из группы, включающей тиотропий, гликопирроний, ипратропий, аклидиний, окситропий или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений. Предпочтительно ДДМА могут представлять собой тиотропия бромид, тиотропия хлорид, тиотропия йодид, тиотропия метансульфонат, тиотропия пара-толуолсульфонат, тиотропия метилсульфат, гликопиррония бромид, гликопиррония ацетат, ипратропия бромид, аклидиния бромид, окситропия бромид или комбинацию двух или более из указанных соединений. Более предпочтительно ДДМА представляет собой тиотропия бромид.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения средний размер частиц D_{50} ДДМА, которые описаны выше, составляет 0,1-5,0 мкм, предпочтительно 1,0-3,0 мкм.

Чтобы способствовать лучшему соблюдению пациентом режима лечения, по-прежнему необходимы комбинированные лекарственные средства. Однако было бы крайне желательно обеспечить комбинированную терапию, подходящую для уменьшения воспаления бронхов, бронхиальной констрикции и образования бронхиального секрета, посредством одного продукта или одной лекарственной формы. Также было бы желательно обеспечить такой комбинированный продукт или композицию в форме, посредством которой надлежащая доза различных компонентов вводится легко и безопасно.

Известно, что астму, хроническую обструктивную болезнь лёгких и другие родственные нарушения лечат с применением агонистов бета-2-адренергических рецепторов, так как указанные средства оказывают на пациентов бронхорасширяющее действие, что приводит к ослаблению симптомов одышки. Агонисты бета-2-адренергических рецепторов могут обладать коротким действием для немедленного облегчения или длительным действием для долговременного предотвращения симптомов астмы. Средства длительного действия представляют собой бета-агонисты длительного действия (БАДД), действие которых длится в течение 12 часов или более. Таким образом, в предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложены композиции сухого порошка, содержащие ДДМА в комбинации с БАДД, которые выбраны из группы, включающей салметерол, формотерол, арформотерол, индакатерол, олодатерол, вилантерол, кармотерол, бамбутерол или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений. Предпочтительно БАДД могут представлять собой салметерола ксинафоат, арформотерола тартрат, индакатерола тартрат, олодатерола гидрохлорид, вилантерола трифенатат, кармотерола гидрохлорид, бамбутерола гидрохлорид, формотерола фумарат или комбинацию двух или более из указанных соединений.

Средства короткого действия представляют собой бета-2-агонисты короткого действия (БАКД). Указанные бета-2-агонисты короткого действия представляют собой бронхорасширяющие средства. Они расслабляют мышцы, выстилающие дыхательные пути, которые несут воздух к лёгким, в течение 5 мин, увеличивая поток воздуха и облегчая дыхание. Указанные средства ослабляют симптомы астмы в течение периода времени от 3 до 6 ч. Указанные средства не борются с воспалением. Таким образом, в предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложены композиции сухого порошка, содержащие ДДМА в комбинации с БАКД, которые выбраны из группы, включающей сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, фенотерол, битолтерол, ритодрин, метапротеренол или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений. Предпочтительно БАКД могут представлять собой сальбутамола сульфат, сальбутамола гемисульфат, левосальбутамола сульфат, тербуталина сульфат, пирбутерола гидрохлорид, пирбутерола ацетат, прокатерола гидрохлорид, фенотерола гидробромид, битолтерола мезилат, ритодрина гидрохлорид, метапротеренола сульфат или комбинацию двух или более из указанных соединений.

Также известно, что в то время как бета-2-агонисты обеспечивают ослабление симптомов бронхоконстрикции у пациентов, другой компонент астмы, а именно воспаление, часто требует отдельного лечения. В соответствии с этим, лечение указанного патологического состояния включает лечение с применением стероида. Лечение с применением ингаляционного кортикостероида считается одним из наиболее мощных и эффективных способов терапии, в настоящее время существующих для персистирующей астмы. Таким образом, в другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения

предложены композиции сухого порошка, содержащие ДДМА в комбинации с ингаляционными кортикостероидами, которые выбраны из группы, включающей флутиказон, циклезонид, будесонид, мометазон, беклометазон, триамцинолон, флунизолид, дексаметазон или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений. Предпочтительно кортикостероиды могут представлять собой флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, циклезонид, будесонид, мометазона фуруат, беклометазона дипропионат, триамцинолона ацетонид, флунизолида ацетат, дексаметазона натрия фосфат или комбинацию двух или более из указанных соединений.

Согласно вышеприведённым предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции могут дополнительно содержать один или более дополнительных активных агентов, выбранных из бета-агонистов длительного действия, бета-2-агонистов короткого действия, ингаляционных кортикостероидов или комбинации двух или более из указанных агентов.

Таким образом, в предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции содержат ДДМА и бета-агонисты длительного действия, или содержат ДДМА и бета-2-агонисты короткого действия, или содержат ДДМА и ингаляционные кортикостероиды, которые подробно представлены выше.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что некоторые терапевтические комбинации "три в одном", дополнительно содержащие конкретные БАДД, БАКД и/или ингаляционные кортикостероиды, неожиданно оказывают улучшенный, синергический эффект с точки зрения лечения бронхоконстрикции, воспаления и образования слизистого секрета дыхательных путей. Кроме того, комбинированная терапия "три в одном", предложенная согласно настоящему изобретению, представляет собой комбинацию, чрезвычайно удобную для пациента, что приводит к максимальному соблюдению пациентом режима лечения и лучшему контролю астмы и хронической обструктивной болезни лёгких, чем в случае известных комбинаций или отдельных способов терапии.

Кроме того, из сказанного выше должно быть понятно, что соответствующие терапевтические агенты комбинированных препаратов могут быть введены одновременно в одном или различных фармацевтических составах, или отдельно, или последовательно. Также должно быть понятно, что в случае раздельного или последовательного введения терапевтические агенты, вводимые позднее, следует вводить пациенту в течение такого промежутка времени, чтобы достичь или, более конкретно, обеспечить оптимальные условия достижения вышеуказанного предпочтительного синергического терапевтического эффекта комбинированного препарата, присутствующего в фармацевтическом продукте согласно настоящему изобретению.

Таким образом, в другом варианте реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия, бета-агонисты длительного действия и бета-2-агонисты короткого действия, или содержат антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия, бета-агонисты длительного действия и ингаляционные кортикостероиды, или содержат антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия, бета-2-агонисты короткого действия и ингаляционные кортикостероиды.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество указанных фармацевтических композиций вводят один раз в сутки или вводят два раза в сутки.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции применяют для лечения респираторных патологических состояний, выбранных из астмы и хронической обструктивной болезни лёгких и других обструктивных заболеваний дыхательных путей. В частности, комбинации соединений согласно настоящему изобретению подходят для применения для лечения респираторных заболеваний и патологических состояний, включающих астму, острый респираторный дистресс-синдром, хроническое воспаление лёгких, бронхит, хронический бронхит, хроническую обструктивную болезнь лёгких (дыхательных путей) и силикоз, или иммунопатологических заболеваний и состояний, включающих аллергический ринит и хронический синусит.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции подходят для введения в эффективных количествах отдельно, последовательно или совместно с влагонепроницаемой и высоконепроницаемой запечатанной упакованной дозированной формой, представляющей собой блистерную упаковку, или с капсулой.

В частности, блистерная упаковка содержит алюминий для предотвращения попадания влаги, в результате чего сохраняется фракция мелких частиц (ФМЧ) дозы фармацевтической композиции. Кроме того, блистерная упаковка является высоконепроницаемой упаковкой, защищенной от воздействия влаги. Следовательно, блистерная упаковка не пропускает к дозе фармацевтической композиции ни малейшего количества воды, и тем самым предотвращается попадание влаги снаружи внутрь ёмкости.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения сухой порошок находится в капсуле, которая может представлять собой фармацевтически приемлемый природный или синтетический полимер, такой как желатин или гидроксипропилметилцеллюлоза.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции

подходят для введения в эффективных количествах отдельно, последовательно или совместно с устройством для ингаляции. Указанное устройство предпочтительно представляет собой ингалятор сухого порошка, содержащий упакованную дозированную форму, представляющую собой блистерную упаковку, или капсулу, описанную выше.

В другом варианте реализации настоящего изобретения устройство, в котором фармацевтическая композиция находится в блистерной упаковке, содержит по меньшей мере один стопорный механизм, позволяющий указанному устройству оставаться заблокированным в обоих положениях, в которых устройство готово для ингаляции, и крышка находится в закрытом положении, а также позволяющий указанному устройству автоматически снова приводиться в рабочее состояние, когда крышка закрыта.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтическому набору, содержащему ДДМА и один или более дополнительных активных агентов в отдельных единичных лекарственных формах для введения в эффективных количествах отдельно, последовательно или совместно с одним или более устройствами для ингаляции для введения ДДМА, причем дополнительные активные агенты представляют собой БАДД, БАКД и/или ингаляционные кортикостероиды, подробно описанные выше.

В другом варианте реализации настоящего изобретения способ получения фармацевтических композиций для ингаляции согласно настоящему изобретению включает следующие этапы.

Для получения однородной смеси в стеклянную ёмкость сначала добавляют половину крупных частиц лактозы, затем добавляют мелкие частицы лактозы и к указанной смеси добавляют активные ингредиенты, после чего перемешивают в шейкере Turbula. Затем производят отбор указанной смеси. Указанный отбор не является измельчением, целью указанного отбора является получение однородной смеси. Затем к указанной отобранной смеси при перемешивании добавляют остальные крупные частицы лактозы. Готовую порошкообразную смесь также перемешивают, а затем загружают в блистерные упаковки или капсулы.

Настоящее изобретение также описано со ссылкой на следующие примеры. В следующих примерах ДДМА имеют отношение медианного размера D_{50} частиц к размеру D_{90} частиц примерно 0,50. Несмотря на то, что указанные примеры не предназначены для ограничения объёма настоящего изобретения, их следует рассматривать в свете описания, подробно представленного выше.

Пример 1.

Таблица 1

Ингредиенты	Количество, % (масс./масс.)
Тиотропий	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц тиотропия (мкм):

D_{10} : 0,10–1,0 D_{50} : 1,0–3,0 D_{90} : 3,0–5,0

Размер мелких частиц лактозы (мкм):

D_{10} : 1,0–4,0 D_{50} : 4,0–7,0 D_{90} : 7,0–15,0

Размер крупных частиц лактозы (мкм):

D_{10} : 10–40 D_{50} : 40–75 D_{90} : 75–200

Пример 2.

Таблица 2

Ингредиенты	Количество, мг
Тиотропий	0,018
	Количество, % (масс./масс.)
Мелкая лактоза	23,0
Крупная лактоза	77,0

Размер частиц тиотропия (мкм):

D_{10} : 0,10–1,0 D_{50} : 1,0–3,0 D_{90} : 3,0–5,0

Размер мелких частиц лактозы (мкм):

D_{10} : 1,0–4,0 D_{50} : 4,0–7,0 D_{90} : 7,0–15,0

Размер крупных частиц лактозы (мкм):

D_{10} : 10–40 D_{50} : 40–75 D_{90} : 75–200

Пример 3.

Таблица 3

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
Ипратропий	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц ипратропия (мкм):

D₁₀ : 0,10–1,0 D₅₀ : 1,0–3,0 D₉₀ : 3,0–5,0

Размер мелких частиц лактозы (мкм):

D₁₀ : 1,0–4,0 D₅₀ : 4,0–7,0 D₉₀ : 7,0–15,0

Размер крупных частиц лактозы (мкм):

D₁₀ : 10–40 D₅₀ : 40–75 D₉₀ : 75–200

Пример 4.

Таблица 4

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
Гликопирроний	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц гликопиррония (мкм):

D₁₀ : 0,10–1,0 D₅₀ : 1,0–3,0 D₉₀ : 3,0–5,0

Размер мелких частиц лактозы (мкм):

D₁₀ : 1,0–4,0 D₅₀ : 4,0–7,0 D₉₀ : 7,0–15,0

Размер крупных частиц лактозы (мкм):

D₁₀ : 10–40 D₅₀ : 40–75 D₉₀ : 75–200

Пример 5.

Таблица 5

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
Даратропий	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц даратропия (мкм):

D₁₀ : 0,10–1,0 D₅₀ : 1,0–3,0 D₉₀ : 3,0–5,0

Размер мелких частиц лактозы (мкм):

D₁₀ : 1,0–4,0 D₅₀ : 4,0–7,0 D₉₀ : 7,0–15,0

Размер крупных частиц лактозы (мкм):

D₁₀ : 10–40 D₅₀ : 40–75 D₉₀ : 75–200

Пример 6.

Таблица 6

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
Окситропий	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц окситропия (мкм):

D₁₀ : 0,10–1,0 D₅₀ : 1,0–3,0 D₉₀ : 3,0–5,0

Размер мелких частиц лактозы (мкм):

D₁₀ : 1,0–4,0 D₅₀ : 4,0–7,0 D₉₀ : 7,0–15,0

Размер крупных частиц лактозы (мкм):

D₁₀ : 10–40 D₅₀ : 40–75 D₉₀ : 75–200

Пример 8.

Таблица 8

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
ДДМА	0,01-10,0
БАДД	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц:

ДДМА (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
БАДД (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
мелкая лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 1,0–4,0	D ₅₀ : 4,0–7,0	D ₉₀ : 7,0–15,0
крупная лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 10–40	D ₅₀ : 40–75	D ₉₀ : 75–200

Пример 9.

Таблица 9

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
ДДМА	0,01-10,0
БАКД	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц:

ДДМА (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
БАКД (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
мелкая лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 1,0–4,0	D ₅₀ : 4,0–7,0	D ₉₀ : 7,0–15,0
крупная лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 10–40	D ₅₀ : 40–75	D ₉₀ : 75–200

Пример 10.

Таблица 10

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
ДДМА	0,01-10,0
Кортикостероиды	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц:

ДДМА (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
кортикостероиды (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
мелкая лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 1,0–4,0	D ₅₀ : 4,0–7,0	D ₉₀ : 7,0–15,0
крупная лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 10–40	D ₅₀ : 40–75	D ₉₀ : 75–200

Пример 11.

Таблица 11

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
ДДМА	0,01-10,0
БАДД	0,01-10,0
БАКД	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц:

ДДМА (мкм)	: D ₁₀ : 0,1–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
БАДД (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
БАКД (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
мелкая лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 1,0–4,0	D ₅₀ : 4,0–7,0	D ₉₀ : 7,0–15,0
крупная лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 10–40	D ₅₀ : 40–75	D ₉₀ : 75–200

Пример 13.

Таблица 13

Ингредиенты	Количество % (масс./масс.)
ДДМА	0,01-10,0
БАКД	0,01-10,0
Кортикостероиды	0,01-10,0
Мелкая лактоза	20,0-25,0
Крупная лактоза	25,0-80,0

Размер частиц:

ДДМА (мкм)	: D ₁₀ : 0,1–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
БАКД (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
кортикостероиды (мкм)	: D ₁₀ : 0,10–1,0	D ₅₀ : 1,0–3,0	D ₉₀ : 3,0–5,0
мелкая лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 1,0–4,0	D ₅₀ : 4,0–7,0	D ₉₀ : 7,0–15,0
крупная лактоза (мкм)	: D ₁₀ : 10–40	D ₅₀ : 40–75	D ₉₀ : 75–200

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для ингаляции, содержащая антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДМА), выбранных из группы, включающей тиотропий, гликопирроний, аклидиний, даратропий или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантиомерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений, в форме сухого порошка в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, выбранным из группы, включающей лактозу, маннит, высушенный распылением маннит, глюкозу, арабинозу, трегалозу, целлобиозу, сорбит, мальтит, ксилит, сахарозу, мальтозу, декстран или комбинацию двух или более из указанных соединений, при этом фармацевтически приемлемый носитель содержит смесь мелких частиц, имеющих средний по объему размер D₅₀ от 1,0 до 10,0 мкм, с крупными частицами, имеющими средний по объему размер D₅₀ от 10,0 до 100,0 мкм, причём количество мелких частиц составляет от 20 до 25% относительно массы общего количества носителя.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что количество мелких частиц равно или составляет по меньшей мере 23% относительно массы общего количества носителя.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что массовое отношение мелких частиц к крупным частицам составляет 0,25-0,33 по массе.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что отношение среднего по объему размера D₅₀ мелких частиц к размеру D₉₀ мелких частиц равно или больше 0,40, предпочтительно от 0,45 до 0,50.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что мелкие частицы указанного фармацевтически приемлемого носителя имеют средний по объему размер D₅₀ от 1,0 до 7,0 мкм, предпочтительно от 4,0 до 7,0 мкм, а крупные частицы имеют средний по объему размер D₅₀ от 10,0 до 75,0 мкм, предпочтительно от 40,0 до 75,0 мкм.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель представляет собой лактозу, или глюкозу, или маннит, или высушенный распылением маннит, или смеси указанных соединений.

7. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь лактозы и маннита.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь лактозы и глюкозы.

9. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь маннита и глюкозы.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что

средний по объему размер частиц D_{50} ДДМА составляет 0,10-5,0 мкм.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что ДДМА представляет собой тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир в энантимерно чистой форме или в виде рацемической смеси.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что тиотропий находится в форме его хлорида, бромида, иодида, метансульфоната, пара-толуолсульфоната или метилсульфата, предпочтительно в форме бромида.

13. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая один или более дополнительных активных агентов, выбранных из бета-агонистов длительного действия, бета-2-агонистов короткого действия, кортикостероидов или комбинации двух или более из указанных агентов.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, содержащая ДДМА и бета-агонисты длительного действия.

15. Фармацевтическая композиция по п.13, содержащая ДДМА и бета-2-агонисты короткого действия.

16. Фармацевтическая композиция по п.13, содержащая ДДМА и кортикостероиды.

17. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что бета-агонисты длительного действия выбраны из группы, включающей салметерол, формотерол, арформотерол, индакатерол, олодате-рол, вилантерол, кармотерол, бамбутерол или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантимерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений.

18. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что бета-2-агонисты короткого действия выбраны из группы, включающей сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, проката-рол, фенотерол, битолтерол, ритодрин, метапротеренол или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантимерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений.

19. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что кортикостероиды выбраны из группы, включающей флутиказон, циклезонид, будесонид, мометазон, беклометазон, триамцинолон, флунизолит, дексаметазон или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир указанных соединений в энантимерно чистой форме или в виде рацемической смеси, или комбинацию двух или более из указанных соединений.

20. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что обструктивные заболевания дыхательных путей представляют собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких.

22. Упакованная дозированная форма для ингаляции, представляющая собой блистерную упаковку, содержащую фармацевтическую композицию по любому из предыдущих пунктов.

23. Капсула для ингаляции, содержащая фармацевтическую композицию по любому из предыдущих пунктов.

24. Способ лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по пп.1-21 один раз в сутки или два раза в сутки.

25. Способ лечения по п.24, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят в эффективных количествах порошковым ингаляторным устройством.

26. Способ лечения по п.25, отличающийся тем, что указанное порошковое ингаляторное устройство содержит по меньшей мере один стопорный механизм, позволяющий блокировать устройство в обоих положениях, в которых устройство готово для ингаляции, и крышка находится в закрытом положении, и дополнительно позволяющий автоматически приводить устройство в рабочее состояние, когда крышка закрыта.

27. Фармацевтический набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп.1-12 и один или более дополнительных активных агентов, выбранных из бета-агонистов длительного действия, бета-2-агонистов короткого действия, кортикостероидов, в отдельных единичных лекарственных формах для введения в эффективных количествах отдельно, последовательно или совместно с помощью ингаляторных устройств.

