

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037332**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.15

(21) Номер заявки
201790544

(22) Дата подачи заявки
2015.09.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ГЛИКОПИРРОЛАТ, СПОСОБ И УСТРОЙСТВО**

(31) **14184164.3**

(32) **2014.09.09**

(33) **EP**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/EP2015/070660**

(87) **WO 2016/038116 2016.03.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВЕКТУРА ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Мэнфорд Фергус (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2014080890
US-A1-2008063719

(57) Изобретение раскрывает способ получения фармацевтической композиции для легочного введения, который включает совместное струйное измельчение гликопирролата и стеарата магния, где совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния затем подвергают стадии кондиционирования, которая включает воздействие влаги на совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния. Также раскрывается композиция, полученная с помощью данного способа.

B1

037332

037332

B1

Ведение

Настоящее изобретение предлагает фармацевтические композиции для ингаляции, содержащие антимускаринное средство гликопирролат. В частности, настоящее изобретение предлагает сухие порошкообразные композиции, которые в течение долгого времени сохраняют превосходную физическую стабильность и рабочие характеристики, позволяющие использовать композиции в виде аэрозолей, и усовершенствованный способ получения ингаляционных форм сухих порошкообразных композиций, содержащих гликопирролат.

Уровень техники изобретения

Гликопирролат представляет собой антимускаринное средство, которое можно использовать для лечения таких состояний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, кистозный фиброз (CF) и связанные с ним заболевания дыхательных путей. Гликопирролат также может снижать частоту сердечных сокращений при введении пациентам путем ингаляции, в частности, пациентам с такими состояниями, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, кистозный фиброз (CF) и связанные с ним заболевания дыхательных путей. Известны способы получения гликопирролат-содержащих композиций в виде сухого порошка, предназначенных для введения с помощью порошковых ингаляторов. Часто используют соли гликопирролата, такие как бромид гликопиррония.

Гликопирролат можно приобрести на рынке или получить с помощью способа, описанного в патенте США 2956062. Наиболее физически стабильной конфигурацией характеризуются частицы, имеющие кристаллическую структуру и содержащие несколько аморфных участков на поверхности.

Обнаружено, что стабильность гликопирролата является острой проблемой, особенно сразу после традиционного способа микронизации.

Микронизация гликопирролата включает в себя измельчение относительно грубого исходного порошка с помощью системы, использующей многочисленные высокоскоростные или высокоэнергетические столкновения. Как правило, размер частиц исходного порошка немикронизированного гликопирролата значительно превышает 10 мкм, а типичное распределение включает в себя $D_{10} > 10$ мкм, $D_{50} > 90$ мкм, $D_{90} > 250$ мкм. Основной целью процесса микронизации является уменьшение первичного размера частиц до достаточно маленького размера, позволяющего доставлять частицы в дыхательные пути. Например, известно, что для ингаляции подходит порошок, большая часть частиц которого имеет размер, определенный по массе или по объему, находящийся в пределах подходящего для ингаляции диапазона от 0,1 до 10 мкм, предпочтительно от 0,1 до 6 мкм или более предпочтительно от 0,5 до 5 мкм.

Многочисленные столкновения, которые происходят при высокоскоростной или высокоэнергетической микронизации, обуславливают процесс измельчения, в котором частицы разрушаются до нужного размера. Хорошо известно, что такой процесс измельчения также может индуцировать образование некристаллического вещества, особенно на поверхности частиц, где частицы сталкиваются или друг с другом, как в случае струйного измельчения, или с измельчающей средой, как в случае измельчения на шаровой мельнице, или с размалывающим устройством, как в случае режущего измельчения. Указанное некристаллическое вещество может представлять собой аморфное вещество.

Наличие некристаллических или аморфных участков в частицах гликопирролата может приводить к значительной физической нестабильности.

В международной заявке на патент WO2001076575 описана фармацевтическая композиция для легкой доставки, содержащая гликопирролат и обеспечивающая его контролируемое высвобождение, так что после введения композиции гликопирролат оказывает свое фармакологическое действие в течение более 12 ч.

В публикации США номер US 2014/0080890 описано применение гликопирролата в качестве средства, снижающего частоту сердечных сокращений, и более конкретно, но без ограничения, применение у пациентов, страдающих от таких респираторных заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких. В данном документе также описано проведение микронизации при повышенной относительной влажности (RH), чтобы уменьшить образование аморфного вещества.

В международной заявке на патент WO2005105043 описаны сухие порошкообразные композиции, обладающие повышенной стабильностью в течение длительного времени, а также способы их получения.

В международной заявке на патент WO2008000482 описан способ получения сухих порошкообразных композиций, содержащих соль гликопиррония и предназначенных для ингаляции, которые обладают хорошей стабильностью. Такой способ включает в себя (а) микронизацию соли гликопиррония в присутствии противoadгезивного средства, и (б) добавление частиц носителя с получением сухой порошкообразной композиции.

В международной заявке на патент WO2008000482 описан способ уменьшения склонности лекарственного вещества к агрегации и/или агломерации во время хранения. Данный способ включает в себя микронизацию лекарственного вещества до получения среднего размера частиц менее чем примерно 10 мкм и подвержение микронизированного лекарственного вещества воздействию сухой среды при повышенной температуре от 40 до 120°C в течение по меньшей мере шести часов. Также выдвинуто предположение, что проведение микронизации во влажном воздухе или другом газе, может способствовать

уменьшению образования аморфных веществ. И в WO1999054048, и в WO2000032165 описано, что измельчение кристаллических частиц, особенно лекарственных порошков, предназначенных для введения путем ингаляции, при повышенной влажности может уменьшить образование аморфного вещества. В WO2000032313 описано измельчение высококристаллического вещества, в качестве примера которого используют триамцинолона ацетонид, при пониженной температуре с использованием гелия или смеси гелия и другого газа с целью уменьшения образования аморфного вещества.

Сущность изобретения

Настоящая заявка описывает способ получения сухой порошкообразной композиции, который включает в себя совместное струйное измельчение немикронизированного гликопирролата и стеарата магния в присутствии газа с относительной влажностью ниже 20% с получением микронизированных композитных частиц, которые затем подвергают стадии кондиционирования, включающей в себя воздействие влаги на микронизированные композитные частицы при температуре от 5 до 88°C в течение по меньшей мере 60 мин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается композиция, содержащая частицы, полученные путем совместного струйного измельчения с последующим совместным кондиционированием немикронизированного гликопирролата и стеарата магния, полученная или которую можно получить с помощью способов, описанных в настоящем документе, и, необязательно, предназначенная для лечения респираторного заболевания, или для получения лекарственного средства для лечения респираторного заболевания.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ получения сухой порошкообразной композиции, который включает в себя совместное струйное измельчение немикронизированного гликопирролата и стеарата магния в присутствии сухого мелющего газа с RH ниже 20% с получением микронизированных композитных частиц, которые затем подвергают стадии кондиционирования, включающей в себя воздействие влаги на микронизированные композитные частицы при температуре от 5 до 88°C в течение по меньшей мере 60 мин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ получения сухой порошкообразной композиции, который включает в себя совместное струйное измельчение немикронизированного гликопирролата и стеарата магния в присутствии сухого мелющего газа с RH ниже 20% с получением микронизированных композитных частиц, которые затем подвергают стадии кондиционирования, включающей в себя воздействие влаги на микронизированные композитные частицы при температуре от 5 до 88°C в течение по меньшей мере 90 мин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором кондиционирование начинают не позднее чем через 30 мин после завершения измельчения, не позднее чем через 25 мин, не позднее чем через 20 мин, не позднее чем через 15 мин, предпочтительно не позднее чем через 10 мин, более предпочтительно не позднее чем через 5 мин, наиболее предпочтительно кондиционирование начинают сразу после завершения совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, где фракция кондиционированной, полученной путем измельчения на струйной мельнице композиции, содержащая частицы размером более 10 мкм, составляет менее 20% по объему или по массе, предпочтительно, где фракция, содержащая частицы размером более 10 мкм, составляет менее 15% по объему или по массе, более предпочтительно, где фракция, содержащая частицы размером более 10 мкм, составляет менее 10% по объему или по массе, или более предпочтительно, где фракция, содержащая частицы размером более 10 мкм, составляет менее 5% по объему или по массе, где размер частиц определяют сразу после совместного струйного измельчения и кондиционирования с помощью устройства для определения размера частиц Malvern Mastersizer или подобного лазерного дифракционного оборудования.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, где количество стеарата магния, измельчаемого вместе с гликопирролатом на струйной мельнице, составляет от 1 до 25% (мас./мас.), более предпочтительно от 2 до 20% (мас./мас.), более предпочтительно от 3 до 15% (мас./мас.), более предпочтительно от 4 до 10% (мас./мас.) и наиболее предпочтительно от 5 до 7,5% (мас./мас.) по отношению к массе совместно измельчаемого на струйной мельнице сочетания гликопирролата и стеарата магния.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором влажность на стадии кондиционирования находится в диапазоне 10-95% RH, предпочтительно 30-90% RH, 45-90% RH или 50-88% RH или более предпочтительно 60-87% RH.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором кондиционирование дополнительно включает в себя подвергание микронизированных композитных частиц воздействию вентилирующей газообразной среды, имеющей RH в диапазоне 10-95%, предпочтительно 30-90%, 45-90% или 50-88% или более предпочтительно 60-87%, где газообразная среда предпочтительно представляет собой воздух. В данном способе вентилирующая газообразная среда проходит над микронизированными композитными частицами и через них со скоростью менее 100 см³/с, менее 10 см³/с, менее 5 см³/с, менее 2 см³/с, менее 1 см³/с, предпочтительно менее 0,8 см³/с, предпочтительно менее

0,6 см³/с, предпочтительно менее 0,4 см³/с, предпочтительно менее 0,2 см³/с, предпочтительно менее 0,1 см³/с, более предпочтительно со скоростью примерно 0,001 см³/с. В данном способе объемное отношение вентилирующей газообразной среды к сыпучему порошку составляет более 1:1, предпочтительно более 10:1, предпочтительно более 100:1, предпочтительно более 1000:1, предпочтительно более 10000:1, предпочтительно более 100000:1, предпочтительно более 1000000:1, более предпочтительно, более 10000000:1.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения описан способ, в котором стадию кондиционирования проводят в течение по меньшей мере 30 мин, предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин, предпочтительно в течение по меньшей мере 1,5 ч, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 18 ч, предпочтительно по меньшей мере 24 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 36 ч или более, предпочтительно в течение по меньшей мере 48 ч.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором стадия кондиционирования включает в себя воздействие на микронизированные композитные частицы температуры в диапазоне от 10 до 50°C, более предпочтительно от 24 до 50°C.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором на стадии кондиционирования микронизированные композитные частицы распределяют на поверхности, например, стадию кондиционирования необязательно проводят на поддоне.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором на стадии кондиционирования микронизированные композитные частицы подвергают воздействию влаги в течение периода времени, достаточного для рекристаллизации аморфного гликопирролата после совместного струйного измельчения, определяемой методом динамической сорбции паров (DVS).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором стадия кондиционирования включает в себя перемешивание порошка, причем перемешивание необязательно представляет собой периодическое перемешивание порошка, где перемешивание порошка проводят не позднее чем через 30 мин после завершения измельчения, не позднее чем через 25 мин, не позднее чем через 20 мин, не позднее чем через 15 мин, предпочтительно не позднее чем через 10 мин, более предпочтительно не позднее чем через 5 мин, наиболее предпочтительно сразу после завершения измельчения гликопирролата и стеарата магния.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, где относительная влажность мелющего газа предпочтительно составляет менее 15%, предпочтительно менее 10%, предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 2,5%.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором мелющий газ предпочтительно представляет собой воздух, азот или гелий, или их сочетание.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором совместное струйное измельчение проводят при средней скорости подачи порошка от 0,1 до 50 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 0,5 до 40 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 1 до 30 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 1,5 до 25 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 0,1 до 20 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 0,5 до 15 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 1 до 10 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 1,5 до 5 г/мин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается способ, в котором композиция дополнительно содержит агонист бета-2-адренорецептора, где агонист бета-2-адренорецептора предпочтительно представляет собой альбутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, сальметерол, фенотерол, прокатерол, предпочтительно формотерол, кармотерол и их фармацевтически приемлемые соли, более предпочтительно, агонист бета-2-адренорецептора представляет собой (R)-5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-ил)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1H-хинолин-2-она малеат.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения раскрывается композиция по любому из предшествующих вариантов осуществления, предназначенная для лечения респираторного заболевания.

Чертежи

На фиг. 1 показано распределение размеров частиц немикронизированного гликопирролата, который хранился в герметичных условиях, $D_{10} = 11,3$ мкм, $D_{50} = 98,0$ мкм, $D_{90} = 281$ мкм. Совокупная фракция частиц размером менее 5 мкм составляет 4,68%.

На фиг. 2 показано распределение размеров частиц гликопирролата, свежеразмолотого в одиночку на струйной мельнице, где совокупная фракция частиц размером менее 5 мкм составляет 85,75%.

На фиг. 3 показано распределение размеров частиц гликопирролата, размолотого на струйной мельнице в отсутствие стеарата магния и вываленного в виде плотной кучи порошка, которую подвергают воздействию 40°C при относительной влажности 75% в течение 1 ч на поддоне, предотвращая таким образом достижение кондиционирующей средой внутренних частиц в куче порошка. Совокупная фракция частиц размером менее 5 мкм составляет 1,44%.

На фиг. 4 показано распределение размеров частиц композиции 1, содержащей только гликопирролат, измельченный с помощью струйной мельницы; $t = 0$ ч.

вместной микронизации.

На фиг. 27 показана кривая DVS, полученная для композиции 1, содержащей только измельченный с помощью струйной мельницы гликопирролат, где анализ начинают сразу после струйного измельчения. Присутствие нескольких пиков является надежным показателем наличия аморфного вещества.

На фиг. 28 показана кривая DVS, полученная для композиции 1, содержащей только измельченный с помощью струйной мельницы гликопирролат, кондиционированный при 25°C и 60% RH в течение 49 ч, где анализ начинают через 49 ч после струйного измельчения. Отсутствие нескольких пиков является надежным показателем отсутствия аморфного вещества.

На фиг. 29 показана кривая DVS, полученная для композиции 2, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные с помощью струйной мельницы, где анализ начинают сразу после совместного струйного измельчения.

На фиг. 30 показана кривая DVS, полученная для композиции 2, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные на струйной мельнице, кондиционированные при 25°C и 60% RH в течение 49 ч, где анализ начинают через 49 ч после совместного струйного измельчения.

На фиг. 31 показана кривая DVS, полученная для композиции 4, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные с помощью струйной мельницы, кондиционированные при 50°C и 50% RH в течение 49 ч, где анализ начинают через 49 ч после совместного струйного измельчения.

На фиг. 32 показана кривая DVS, полученная для композиции 5, содержащей только измельченный с помощью струйной мельницы гликопирролат, кондиционированный при 6°C и 86% RH в течение 49 ч, где анализ начинают через 49 ч после струйного измельчения.

На фиг. 33 показана кривая DVS, полученная для композиции 6, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные с помощью струйной мельницы, кондиционированные при 6°C и 86% RH в течение 49 ч, где анализ начинают через 49 ч после совместного струйного измельчения.

На фиг. 34 показана кривая DVS, полученная для композиции 7, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные с помощью струйной мельницы, кондиционированные при 24±3°C и 45±5% RH в течение 72 ч, где анализ начинают через 72 ч после совместного струйного измельчения.

На фиг. 35 показана кривая DVS, полученная для композиции 8, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные с помощью струйной мельницы, где анализ начинают сразу после совместного струйного измельчения.

На фиг. 36 показана кривая DVS, полученная для композиции 8, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные с помощью струйной мельницы, кондиционированные при 24±3°C и 45±5% RH в течение 144 часов, где анализ проводят через 144 часов после совместной микронизации. Отсутствие нескольких пиков является надежным показателем отсутствия аморфного вещества.

На фиг. 37 показана кривая DVS, полученная для композиции 13a, содержащей только гликопирролат, размолотый на струйной мельнице с использованием мелющего газа, имеющего влажность <20% RH (2,8-3,5% RH), где анализ проводят сразу после микронизации.

На фиг. 38 показана кривая DVS, полученная для композиции 13b, содержащей только гликопирролат, размолотый на струйной мельнице с использованием мелющего газа, имеющего повышенную влажность (31,6-36,2% RH), где анализ проводят сразу после микронизации.

На фиг. 39 показана кривая DVS, полученная для композиции 13c, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные на струйной мельнице с использованием мелющего газа, имеющего повышенную влажность (32,4-37,1% RH), где анализ проводят сразу после совместной микронизации.

На фиг. 40 показана кривая DVS, полученная для композиции 13d, содержащей гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные на струйной мельнице с использованием мелющего газа, имеющего влажность <20% RH (3,4-3,9% RH), где анализ проводят сразу после совместной микронизации.

На фиг. 41 показаны результаты сравнения значений D_{90} композиций 13a-d, полученных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 42 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{90} композиций 13b и 13d, полученных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 43 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{90} композиций 13c и 13d, полученных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 44 показаны результаты сравнения значений D_{50} композиций 13a-d, полученных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 45 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{50} композиций 13b и 13d, полученных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 46 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{50} композиций 13c и 13d, полученных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 47 показаны результаты сравнения значений D_{10} композиций 13a-d, полученных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 48 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{10} композиций 13b и 13d, полу-

ченных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 49 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{10} композиций 13c и 13d, полученных с помощью сухого метода Malvern.

На фиг. 50 показаны результаты сравнения значений D_{90} композиций 13a-d, полученных с помощью влажного метода Malvern. Ошибка оператора привела к потере 10 минутного образца композиции 13a.

На фиг. 51 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{90} композиций 13b и 13d, полученных с помощью влажного метода Malvern.

На фиг. 52 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{90} композиций 13c и 13d, полученных с помощью влажного метода Malvern.

На фиг. 53 показаны результаты сравнения значений D_{50} композиций 13a-d, полученных с помощью влажного метода Malvern. Ошибка оператора привела к потере 10 минутного образца композиции 13a.

На фиг. 54 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{50} композиций 13c и 13d, полученных с помощью влажного метода Malvern.

На фиг. 55 показаны результаты сравнения значений D_{10} композиций 13a-d, полученных с помощью влажного метода Malvern. Ошибка оператора привела к потере 10 минутного образца композиции 13a.

На фиг. 56 показаны результаты сравнения конкретных значений D_{10} композиций 13c и 13d, полученных с помощью влажного метода Malvern.

На фиг. 57 показана кривая DVS, полученная для совместно микронизированного вещества, используемого для получения композиций 14a и 14b, содержащих гликопирролат и стеарат магния, совместно измельченные на струйной мельнице, где анализ DVS начинают сразу после совместного струйного измельчения.

На фиг. 58 показано сравнение фракций мелкодисперсных частиц (% FPF (ED) <5 мкм) в композициях 14a и 14b. Среднее значение \pm диапазон, n=3. FPF определяют сразу, через 24 ч и через 1 неделю после получения композиций.

На фиг. 59 показано сравнение фракций мелкодисперсных частиц (% FPF (ED) <3 мкм) в композициях 14a и 14b. Среднее значение \pm диапазон, n=3. FPF определяют сразу, через 24 ч и через 1 неделю после получения композиций.

Подробное описание изобретения

При осуществлении настоящего изобретения авторы установили, что измельчение гликопирролата со стеаратом магния дает более подходящий профиль распределения частиц по размерам, чем измельчение гликопирролата в отсутствие стеарата магния, поскольку композиция, полученная путем совместного струйного измельчения, имеет распределение частиц по размерам (PSD), в котором фракция частиц с размером больше 10 мкм составляет менее 20% по объему или по массе. Путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния также можно получить ингаляционную форму композиции, имеющую подходящие значения D_{10} , D_{50} и D_{90} (D_{50} <10 мкм), однако совместное струйное измельчение со стеаратом магния значительно уменьшает фракцию частиц с размером >10 мкм. Совместное струйное измельчение позволяет получить композитную композицию, в которой почти все частицы имеют размер менее 10 мкм, определяемый с помощью Malvern Mastersizer или подобного лазерного дифракционного оборудования. Последующее кондиционирование активного вещества в присутствии стеарата магния позволяет улучшить и поддерживать профиль распределения частиц активного вещества по размерам.

Не желая быть связанными с теорией, авторы полагают, что присутствие стеарата магния способствует уменьшению фракции частиц с размером >10 мкм в процессе измельчения и затем помогает поддерживать данное уменьшение во время кондиционирования, поскольку стеарат магния способствует превращению физически неустойчивых аморфных поверхностей в физически устойчивые кристаллические поверхности и позволяет быстро проводить кондиционирование измельченных частиц гликопирролата.

(1) Во-первых, стеарат магния обеспечивает более равномерный поток порошка в размольной камере и, в результате, более единообразный процесс измельчения. Более эффективное измельчение наблюдается в том случае, когда энергия измельчения более равномерно направлена на все частицы, а не распределяется в прерывистой манере, как при неравномерном введении порошка в размольную камеру. Следовательно, размеры частиц уменьшаются в композициях, полученных путем совместной микронизации со стеаратом магния, что подтверждают значения D_{10} , D_{50} и D_{90} , показанные ниже. Кроме того, распределение частиц по размерам является более узким в композициях, полученных путем совместной микронизации со стеаратом магния, что подтверждают значения D_{10} , D_{50} и D_{90} , особенно при расчете дисперсии (span) с помощью следующего уравнения:

$$Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

(2) Во-вторых, стеарат магния, покрывая гликопирролат, действует как физический спейсер между частицами гликопирролата, обеспечивая более эффективное проникновение кондиционирующей среды в слой порошкообразного гликопирролата, чем в случае композиции, содержащей только гликопирролат. Указанная повышенная эффективность проникновения способствует превращению физически неустой-

чивых аморфных поверхностей в физически стабильные кристаллические поверхности, минимизируя контакты частиц гликопирролата друг с другом.

(3) В-третьих, стеарат магния может покрывать аморфные участки гликопирролата. Поскольку стеарат магния присутствует в процессе микронизации, он может сразу минимизировать контакт между аморфными поверхностями на соседних частицах в результате покрытия аморфных поверхностей. Это приводит к уменьшению тенденции аморфных поверхностей связываться друг с другом при повторной кристаллизации, о чем свидетельствует уменьшение фракции частиц размером >10 мкм. Поскольку частицы имеют такой маленький размер, кондиционирующая среда (например, имеющая определенные значения влажности и температуры) еще способна проникать через непокрытые участки, такие как участки стыка гликопирролата и стеарата магния на композитных гликопирролатных частицах, и способствовать превращению частицы, содержащей неустойчивые аморфные участки, в физически стабильную кристаллическую частицу.

(4) И, наконец, сухая мелющая среда, особенно мелющая среда с влажностью ниже 20% RH, приостанавливает или замедляет превращение физически неустойчивых аморфных поверхностей гликопирролата в физически устойчивые кристаллические поверхности микронизированных композитных частиц во время их пребывания в размольной камере и соединенным с ней сосудом для сбора продукта.

Уменьшение фракции частиц активного вещества с размером более 10 мкм снижает потери активного фармацевтического ингредиента (API), поскольку частицы с размером >10 мкм могут подвергаться физическому удалению перед смешиванием с другими API или вспомогательными веществами.

Способ настоящего изобретения предоставляет более предсказуемое исходное вещество, потому что в нем уже практически отсутствует фракция частиц с размером >10 мкм. Кроме того, стабильность, достигаемая с помощью способа настоящего изобретения, гарантирует снижение вероятности появления фракции частиц с размером >10 мкм. Указанный усовершенствованный способ может отменять необходимость в дополнительной обработке перед смешиванием с носителем, ускоряя посредством этого промышленное получение композиции.

Еще одно потенциальное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что оно позволяет вводить более низкие дозы, чем используемые ранее. Снижение дозы возможно благодаря более единообразному и предсказуемому введению гликопирролата, например, в результате стабильного увеличения фракции мелкодисперсных частиц (FPF (MD) или FPF (ED)) и дозы мелкодисперсных частиц (FPD) по сравнению с традиционными композициями. Следовательно, хотя используется более низкая доза, количество активного средства, вводимого в целевые участки дыхательных путей, остается таким же с достижением такого же терапевтического эффекта.

Измельчение

Предпочтительно перед совместным измельчением в струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния предварительно смешивают с получением примерно гомогенной смеси, с коэффициентом вариации процентного отношения, как известно в данной области техники, менее 25%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее 15%.

В данном описании термины "совместная микронизация" и "совместное измельчение в струйной мельнице" используются как синонимы.

Смесительное оборудование, подходящее для получения любых исходных предварительных смесей стеарата магния и гликопирролата, включает в себя барабанные смесители с низким усилием сдвига, такие как порошковый смеситель Turbula®, и смесители с высоким усилием сдвига, такие как порошковый смеситель MIPRO® или Diosna®.

Микронизация уменьшает частицы гликопирролата до размера, подходящего для введения путем ингаляции. Диаметр таких подходящих для ингаляции частиц предпочтительно составляет менее 10 мкм, предпочтительно от 0,1 мкм до 10 мкм, предпочтительно от 0,1 до 6 мкм или более предпочтительно от 0,5 до 5 мкм, где диаметр измеряют по массе или объему с помощью Malvern Mastersizer или аналогичного лазерного дифракционного оборудования. Частицы, имеющие диаметр более 10 мкм, с большой вероятностью осаждаются на стенках горла и, как правило, не достигают легких. Частицы, имеющие диаметр в диапазоне примерно от 2 до 5 мкм, как правило, оседают в респираторных бронхиолах, тогда как более мелкие частицы, имеющие диаметр в диапазоне примерно от 0,5 до 2 мкм, по всей вероятности, будут осаждаться в альвеолах и абсорбироваться в кровоток.

Совместное струйное измельчение гликопирролата и стеарата магния значительно снижает склонность микронизированного лекарственного средства к образованию агрегатов/агломератов размером >10 мкм сразу после размола. При совместном размальвании на струйной мельнице частицы стеарата магния образуют физически единое и выпуклое покрытие на частицах гликопирролата, создавая пространство между частицами гликопирролата. Полагают, что такое пространство облегчает проникновение кондиционирующей газообразной среды в слой порошка гликопирролата в процессе стадии кондиционирования. Наличие указанного покрытия можно установить с помощью энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX). Наличие композитных частиц можно определить путем распыления образца из ингалятора в импактор нового поколения (NGI) при 90 л/мин (эквивалентно перепаду давления 4 кПа).

Углеродные проводящие язычки с двойным покрытием помещают непосредственно под соплами для подачи воздуха ступеней 5, 6 и 7 NGI для улавливания мелких частиц порошка. Клейкие язычки с двойным покрытием предотвращают перемещение язычков в процессе анализа с использованием NGI, но являются достаточно маленькими, чтобы не оказывать неблагоприятного влияния на характеристики всего воздушного потока пути NGI. Затем покрытые порошком углеродные проводящие язычки можно перенести на углеродный держатель образца SEM или аналогичный держатель. Образец можно анализировать методом SEM и EDX с целью обнаружения совместного расположения магния и брома в случае применения стеарата магния и бромида гликопиррония.

После завершения стадии кондиционирования фракция частиц, полученных путем совместного струйного измельчения и совместного кондиционирования гликопирролата и стеарата магния, размером >10 мкм соответственно составляет менее 15% по объему или по массе, более предпочтительно, менее 10% по объему или по массе, или еще более предпочтительно, менее 5% по объему или массе, через 6 месяцев, 12 месяцев, 24 месяца или 36 месяцев, соответственно, после упаковки в блистер, или капсулу, или ингалятор, при хранении при условиях окружающей среды, которые включают в себя температуру от 20 до 26°C; относительная влажность зависит от конкретных значений температуры и давления в представляющей интерес системе, но, как правило, находится в диапазоне от 50 до 60%.

После завершения стадии кондиционирования, указанная выше дисперсия частиц, полученных путем совместного струйного измельчения и совместного кондиционирования гликопирролата и стеарата магния, соответственно составляет менее 150, более предпочтительно, менее 120, или, еще более предпочтительно, менее 100. Предпочтительно дисперсия частиц, полученных путем совместного струйного измельчения и совместного кондиционирования гликопирролата и стеарата магния, составляет менее 150, более предпочтительно менее 120, более предпочтительно менее 100 или еще более предпочтительно менее 50 перед смешиванием с частицами носителя.

Измельчение на струйной мельнице включает в себя подачу газа, такого как азот, гелий или воздух, при давлении в диапазоне примерно от 6 до 12 бар, и частиц, подлежащих размалыванию, которые захватываются потоком газа. Процесс струйного измельчения проводят при давлении, близком к атмосферному, а его длительность измеряется в миллисекундах. Конечная температура на выходе из струйной мельницы, как правило, близка к комнатной температуре (предпочтительно от 10 до 35°C, более предпочтительно от 20 до 26°C). Мелющий газ вводят в мельницу при температуре, близкой к комнатной, и на выходе он имеет примерно такую же температуру. Однако во время процесса температура газа значительно изменяется, по мере того, как он выходит из сверхзвукового сопла, происходит снижение давления и температуры, после чего газ нагревается за счет энергии, выделяемой в процессе струйного измельчения. Предпочтительно совместное измельчение проводят при температуре выше 0°C.

В соответствии с предшествующим уровнем техники, например, как описано в US 8235314 B2, считается целесообразным проводить процесс микронизации с использованием увлажненного газа (как правило, воздуха или азота) для получения наилучших частиц с точки зрения размера, стабильности и других полезных свойств. На предшествующем уровне техники, как описано, в частности, в US 8235314 B2, считается, что максимальное увеличение количества водяного пара в процессе микронизации, без получения жидкого конденсата, оказывает благоприятный эффект.

Однако же авторы настоящего изобретения обнаружили, что при совместном размалывании на струйной мельнице со стеаратом магния предпочтительно использовать другие параметры измельчения. Предпочтительный вариант осуществления представляет собой способ, включающий в себя совместное струйное измельчение немикронизированного гликопирролата и стеарата магния с использованием сухого мелющего газа, в частности, сухого мелющего газа, имеющего пониженное значение RH, предпочтительно имеющего RH ниже 20%, предпочтительно ниже 15%, предпочтительно ниже 10%, предпочтительно ниже 5%, более предпочтительно ниже 2,5%.

Стадию кондиционирования предпочтительно проводят перед смешиванием с любыми содержащими влагу частицами, например, перед добавлением лактозы или, в частности, моногидрата альфа-лактозы. Следовательно, кондиционирование проводят в отсутствие лактозы или моногидрата альфа-лактозы. Если некондиционированные или частично кондиционированные частицы гликопирролата преждевременно смешивают с влагонесущими частицами, любой аморфный гликопирролат может вернуться к кристаллической форме, и при этом его частицы могут вступать в контакт и сливаться с влагонесущими частицами, образуя агломераты. Следовательно, эффективность аэрозоля будет ухудшаться, поскольку размер частиц будет увеличиваться. Данная проблема имеет особое значение, если влагонесущие частицы представляют собой частицы носителя лактозы, например, моногидрата альфа-лактозы, поскольку в этом случае гликопирролат, связанный с носителем, будет скорее проглатываться, а не затягиваться в дыхательные пути.

В предпочтительном варианте осуществления кристаллический гликопирролат измельчают на струйной противоточной мельнице с псевдооживленным слоем Hosokawa Alpine® 100 AFG. Другое подходящее оборудование для струйного измельчения включает в себя, например, струйную мельницу MC 44 IR Chrispro® (Micromacinazione SA), а также струйные мельницы Hosokawa Alpine® AS-50, AS-100, AFG140, AFG200, AFG280 и AFG400.

При совместном измельчении на струйной мельнице диаметром 50 мм, такой как Hosakowa AS-50, следует поддерживать низкую скорость подачи порошка (предпочтительно <20 г/мин), чтобы обеспечить оптимальное покрытие гликопирролата стеаратом магния. Скорость подачи выше 20 г/мин еще обеспечивает покрытие стеаратом магния, но является субоптимальной, так как слишком много порошка проходит через мельницу и к каждой частице прикладывается количество энергии, недостаточное для обеспечения желательного покрытия стеаратом магния. При применении скорости подачи выше 20 г/мин следует использовать упомянутый ниже фактор кондиционирования порошков (vi), необязательно в сочетании с факторами кондиционирования порошков (i)-(viii). Скорость подачи может варьировать в зависимости от размера используемой мельницы. Например, в струйных мельницах диаметром 100 мм, таких как спиральная струйная мельница Hosakowa AS-100, можно использовать более высокую скорость подачи, обычно <50 г/мин. Струйное измельчение можно проводить при средней скорости подачи порошка, предпочтительно находящейся в диапазоне от 0,1 до 50 г/мин, предпочтительно со скоростью подачи от 0,5 до 40 г/мин, предпочтительно от 1 до 30 г/мин, предпочтительно от 1,5 до 25 г/мин, предпочтительно от 0,1 до 20 г/мин, предпочтительно от 0,5 до 15 г/мин, предпочтительно от 1 до 10 г/мин, предпочтительно от 1,5 до 5 г/мин.

Полученные путем совместного измельчения частицы, удаленные из процесса измельчения, можно собрать и поместить в подходящий для кондиционирования сосуд, в котором можно использовать указанные ниже факторы кондиционирования порошков (i)-(viii). В такой системе предпочтительно все частицы подвергают воздействию влаги в течение достаточного времени, как подробно описано в данном описании, например, в течение, по меньшей мере, 10 мин. Предпочтительно весь порошок остается в сосуде от начала до окончания данного процесса.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения сухую порошкообразную композицию, содержащую гликопирролат, получают путем совместного струйного измельчения со стеаратом магния, после чего порошок подвергают одной из описанных ниже стадий кондиционирования порошков (i) (viii).

В предпочтительном варианте осуществления гликопирролат смешивают со стеаратом магния с получением гомогенной смеси до совместного струйного измельчения, после чего полученную смесь совместно измельчают на струйной мельнице и затем подвергают одной из описанных ниже стадий кондиционирования порошков (i) (viii).

Предпочтительно гликопирролат подвергают совместному струйному измельчению со стеаратом магния, содержание которого составляет от 1 до 25% (мас./мас.), более предпочтительно от 2 до 20% (мас./мас.), более предпочтительно от 3 до 15% (мас./мас.), более предпочтительно от 4 до 10% (мас./мас.) и наиболее предпочтительно от 5 до 7,5% (мас./мас.).

Если это необходимо или полезно, гликопирролат и/или стеарат магния просеивают перед совместным струйным измельчением.

Кондиционирование

Чтобы получить композицию с улучшенными характеристиками, после совместной микронизации гликопирролат и стеарат магния подвергают воздействию кондиционирующих переменных факторов, таких как:

(i) Относительная влажность (RH).

В настоящем изобретении для кондиционирования гликопирролата используют влагу. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения кондиционирование включает в себя воздействие влаги на гликопирролат и стеарат магния после их совместного струйного измельчения, при относительной влажности в диапазоне 20-95%, предпочтительно 40-90%, 45-90%, 50-88% или более предпочтительно 60-87%. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения влажность кондиционирующей среды превышает влажность окружающей среды и предпочтительно составляет более 50% RH.

(ii) Температура.

В одном из вариантов осуществления изобретения температура кондиционирования предпочтительно находится в диапазоне от 5 до 88°C, более предпочтительно от 10 до 50°C, более предпочтительно от 24 до 50°C.

RH при указанной температуре может находиться в диапазоне от 20 до 100%, предпочтительно от 30 до 97%, более предпочтительно от 40 до 95%, более предпочтительно от 45 до 95% и наиболее предпочтительно от 50 до 90%, соответственно, при условии, что температура среды кондиционирования поддерживается выше точки росы (Td). Точка росы это температура, при которой водяной пар в воздухе при постоянном барометрическом давлении конденсируется в жидкую воду с той же скоростью, с которой он испаряется. При температуре ниже точки росы находящаяся в воздухе вода конденсируется на доступной твердой поверхности, которая имеет подходящую температуру. Воду, конденсирующуюся на микронизированном гликопирролате, следует тщательно контролировать путем выбора подходящих параметров кондиционирования, включающих в себя температуру и влажность.

Способы кондиционирования, примеры которых приведены ниже, включают в себя применение условий окружающей среды, или камер стабильности, или перенасыщенных растворов солей.

(iii) Кондиционирующая поверхность.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения полученный путем совместного струйного измельчения порошок гликопирролата предпочтительно помещают на поддон или эквивалентную поверхность. Широчайший диапазон условий предпочтительно включает в себя встряхивание или переворачивание порошка, чтобы гарантировать, что все частицы в равной степени подвергаются воздействию кондиционирующей газообразной среды. Переворачивание или встряхивание также помогает устранить или уменьшить агломерацию частиц в процессе кондиционирования. Если для кондиционирования на поддоне или эквивалентной поверхности используют энергетически более эффективные кондиционирующие среды, может потребоваться проведение переворачивания или встряхивания каждые несколько минут, предпочтительно каждые несколько секунд или, более предпочтительно, непрерывно до образования стабильного вещества, например, в котором все аморфные поверхности микронизированного гликопирролата возвращаются в кристаллическое состояние, что можно определить методом динамической сорбции паров.

Сосуд для кондиционирования может представлять собой, например, поддон или подходящую поверхность, которая может удерживать порошок, полученный путем совместного струйного измельчения. Альтернативно сосуд для кондиционирования может представлять собой мешок.

(iv) Продолжительность.

Кондиционирование полученного путем совместного струйного измельчения порошка гликопирролата предпочтительно проводят в течение периода времени, составляющего, по меньшей мере, примерно 60 мин, по меньшей мере, примерно 65 мин, по меньшей мере, примерно 70 мин, по меньшей мере, примерно 80 мин, по меньшей мере, примерно 85 мин, по меньшей мере, примерно 90 мин, 2 ч, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36 или по меньшей мере 48 ч. Самый широкий диапазон включает в себя период, составляющий, по меньшей мере, примерно 10 минут. Опять же, продолжительность необходимого периода кондиционирования, как правило, зависит от энергии кондиционирующей среды. Высокоэнергетическая кондиционирующая среда может обеспечить более быстрое появление изменений в кондиционируемом веществе.

(v) Период до начала кондиционирования.

В одном предпочтительном варианте осуществления кондиционирование начинают не позднее чем через 30 мин после завершения измельчения, не позднее чем через 25 мин, не позднее чем через 20 мин, не позднее чем через 15 мин, предпочтительно не позднее чем через 10 мин, более предпочтительно не позднее чем через 5 мин, более предпочтительно не позднее чем через 2 мин после завершения совместного струйного измельчения гликопирролата и антиадгезивного средства. Самый широкий диапазон включает в себя начало кондиционирования сразу после завершения совместного струйного измельчения гликопирролата и антиадгезивного средства.

(vi) Гарантирование того, что все частицы подвергаются воздействию влаги.

Сосуд для кондиционирования предпочтительно обеспечивает воздействие влаги из кондиционирующей газообразной среды на все микронизированные композитные частицы. Порошок можно перемешивать или не перемешивать. Если порошок не перемешивают, его предпочтительно помещают на поддон или подходящую широкую поверхность, предпочтительно, распределяя равномерно тонким слоем на поддоне, чтобы минимизировать контакт частиц. Самый широкий диапазон условий включает в себя подходящую широкую поверхность.

(vii) Псевдооживленный слой.

В качестве альтернативы полученный путем совместного струйного измельчения порошок гликопирролата можно перенести в систему, которая создает псевдооживленный слой указанного порошка. Такие системы известны в данной области техники. Поскольку полученный путем совместного струйного измельчения порошок сам по себе с трудом поддается псевдооживлению, преимущественно добавляют оживляющую среду, такую как металлические, пластмассовые, стеклянные или керамические гранулы, как правило, с диаметром в диапазоне от 100 мкм до 5 мм.

Оборудование для получения псевдооживленного слоя и аэрозоля описано, например, в Morton et al (J. Aerosol Science, Vol. 26, No.3, p353, а также в ссылках, приведенных в данной публикации).

В одном предпочтительном варианте осуществления кондиционирование проводят с использованием резонансного акустического смесителя (RAM), где кондиционирование порошка необязательно начинают не позднее чем через 30 мин после завершения измельчения, не позднее чем через 25 мин, не позднее чем через 20 мин, не позднее чем через 15 мин, предпочтительно не позднее чем через 10 мин, более предпочтительно не позднее чем через 5 мин, предпочтительно не позднее чем через 2 мин или более предпочтительно и в самом широком диапазоне кондиционирование начинают сразу после завершения совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния.

(viii) Вентиляция.

Сразу после совместного струйного измельчения в образцах гликопирролата присутствуют многочисленные аморфные участки, которые содержат влагу, извлеченную из окружающей среды. Когда участки аморфного гликопирролата возвращаются в кристаллическое состояние, кристаллическая структура выдавливает связанную влагу на поверхность частицы гликопирролата. Считается, что в маленьких гер-

метически закрывающихся контейнерах, в которых отношение объема свободного пространства (см^3) к насыпному объему порошка (см^3) меньше 1:1, порошок находится в невентилируемых условиях. Если образцы гликопирролата хранятся в герметично закрытой таре, такой как стеклянные флаконы, влага менее эффективно высвобождается из них в атмосферу и остается на поверхности частиц. Такая оставшаяся влага может впоследствии оказывать неблагоприятный эффект, взаимодействуя с аморфными участками на соседних частицах гликопирролата и катализируя превращение других аморфных участков в кристаллические. Это может быть большой проблемой, если частицы гликопирролата остаются в контакте друг с другом и при этом аморфные участки превращаются в кристаллические, поскольку при кристаллизации аморфных участков частиц образуются прочные мостики, обуславливающие формирование агломератов.

И наоборот, вентилирующая кондиционирующая газообразная среда обеспечивает постоянное удаление влаги с поверхности частиц после превращения аморфных участков гликопирролата в кристаллические. Таким образом, остается недостаточное количество влаги, чтобы вызвать значительную агломерацию. Вентиляция представляет собой проникающее движение ненасыщенной газообразной среды между неподвижными частицами, составляющими слой порошка.

В предпочтительном варианте осуществления вентилирующую газообразную среду используют для кондиционирования частиц гликопирролата, полученных путем совместного струйного измельчения. Предпочтительно порошкообразный слой гликопирролата подвергают воздействию вентилирующей газообразной среды, чтобы обеспечить постоянное удаление поверхностной влаги из частиц гликопирролата, полученных путем совместного струйного измельчения. Вентилирующая газообразная среда является ненасыщенной и всегда может поглощать дополнительное количество влаги из слоя порошка. Способностью поглощать влагу обладает вентилирующая газообразная среда, имеющая относительную влажность в диапазоне 10-95%, предпочтительно 30-90%, 45-90%, 50-88 или, более предпочтительно, 60-87%. Самый широкий диапазон включает в себя вентилирующую газообразную среду, имеющую относительную влажность в диапазоне 20-95%.

В предпочтительном варианте осуществления кондиционирование включает в себя воздействие вентилирующей газообразной среды на частицы, полученные путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, предпочтительно, путем пропускания газообразной среды над частицами, полученными путем совместного струйного измельчения гликопирролата и через них. Предпочтительно вентилирующая газообразная среда представляет собой воздух; предпочтительно вентилирующая газообразная среда представляет собой воздух, имеющий относительную влажность в диапазоне 10-95%, предпочтительно 30-90%, 45-90%, или предпочтительно 50-88%, или более предпочтительно 60-87%.

В предпочтительном варианте осуществления кондиционирование включает в себя воздействие вентилирующей газообразной среды на частицы, полученные путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, предпочтительно, путем пропускания газообразной среды над частицами, полученными путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, и через них со скоростью менее $100 \text{ см}^3/\text{с}$, менее $10 \text{ см}^3/\text{с}$, менее $5 \text{ см}^3/\text{с}$, менее $2 \text{ см}^3/\text{с}$, менее $1 \text{ см}^3/\text{с}$, предпочтительно менее $0,8 \text{ см}^3/\text{с}$, предпочтительно менее $0,6 \text{ см}^3/\text{с}$, предпочтительно менее $0,4 \text{ см}^3/\text{с}$, предпочтительно менее $0,2 \text{ см}^3/\text{с}$, предпочтительно менее $0,1 \text{ см}^3/\text{с}$, более предпочтительно примерно $0,001 \text{ см}^3/\text{с}$. В предпочтительном варианте осуществления кондиционирование включает в себя воздействие вентилирующей газообразной среды на частицы, полученные путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, предпочтительно, путем пропускания газообразной среды над частицами, полученными путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, и через них. Вентилирующая газообразная среда используется в избытке, который обеспечивается большим объемом ($>0,5 \text{ м}^3$), определяемым, например, пультом управления за порошком, благодаря чему влага, высвобождаемая частицами, полученными путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, в вентилирующую газообразную среду, не приводит к изменению относительной влажности более чем на 5%, предпочтительно более чем на 4%, предпочтительно более чем на 3%, предпочтительно более чем на 2%, предпочтительно более чем на 1%.

В процессе кондиционирования вентилирующую газообразную среду можно пополнять частично или полностью.

В предпочтительном варианте осуществления кондиционирование включает в себя воздействие вентилирующей газообразной среды на частицы, полученные путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, предпочтительно путем пропускания газообразной среды над частицами, полученными путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, и через них. Предпочтительно объемное отношение вентилирующей газообразной среды (см^3) к насыпному порошку (см^3) составляет более 1:1, предпочтительно более 10:1, предпочтительно более 100:1, предпочтительно более 1000:1, предпочтительно более 10000:1, предпочтительно более 100000:1, предпочтительно более 1000000:1, более предпочтительно, более 10000000:1.

Как показывают описанные ниже примеры, применение сочетания двух или более из указанных факторов (i)-(viii) дает приемлемые результаты. В одном предпочтительном варианте осуществления для кондиционирования частиц, полученных путем совместного струйного измельчения гликопирролата и

стеарата магния, используют все описанные выше факторы кондиционирования порошков (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) и (viii) в самом широком диапазоне условий, если это необходимо.

В предпочтительном варианте осуществления для кондиционирования частиц, полученных путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, используют факторы кондиционирования порошков, включающие в себя 60-87% RH, 24°C-50°C, предпочтительно выдерживание полученного путем совместного струйного измельчения порошка гликопирролата на поверхности в течение, по меньшей мере, примерно 1 ч, где сосуд для кондиционирования предпочтительно должен обеспечивать воздействие влаги из кондиционирующей газообразной среды на все частицы порошка, полученного путем совместного струйного измельчения.

Средство, контролирующее усилия взаимодействия

В следующем варианте осуществления сухая порошкообразная композиция, содержащая гликопирролат, дополнительно содержит добавку, включающую в себя так называемое средство, контролирующее усилия взаимодействия. Средство, контролирующее усилия взаимодействия, представляет собой средство, которое уменьшает сцепление между мелкими частицами порошкообразной композиции, тем самым способствуя деагломерации при введении порошка из порошкового ингалятора. Подходящие средства, контролирующие усилия взаимодействия, описаны в WO1996023485 и предпочтительно включают в себя физиологически приемлемые вещества, несмотря на то, что такие вещества не всегда могут достигать легких.

Средство, контролирующее усилия взаимодействия, может содержать или включать в себя одно или несколько соединений, выбранных из аминокислот и их производных, а также пептидов и их производные, предпочтительно имеющих молекулярную массу в диапазоне от 0,25 до 1000 кДа. Аминокислоты, пептиды и производные пептидов являются физиологически приемлемыми и обеспечивают приемлемое высвобождение или деагломерацию частиц активного вещества при ингаляции. Если средство, контролирующее усилия взаимодействия, содержит аминокислоту, она может включать в себя одну или несколько из следующих аминокислот: лейцин, изолейцин, лизин, валин, метионин и фенилаланин. Средство, контролирующее усилия взаимодействия, может представлять собой соль или производное аминокислоты, например, аспартам или ацесульфам К. Кроме того, можно использовать D- и DL-формы аминокислот.

Средства, контролирующие усилия взаимодействия, особенно подходящие для применения в настоящем изобретении, включают в себя аминокислоты, такие как лейцин, лизин, аргинин, гистидин, цистеин и их производные, лецитин и фосфолипиды. Включение в состав композиции указанных средств, контролирующих усилия взаимодействия, может повысить эффективность гликопирролата при лечении респираторных заболеваний, таких как ХОБЛ, астма или CF. Средства, контролирующие усилия взаимодействия, могут включать в себя одно или несколько водорастворимых веществ. Это способствует абсорбции организмом средства, контролирующего усилия взаимодействия, если оно достигает нижней части легких. Средство, контролирующее усилия взаимодействия, может включать в себя биполярные ионы, которые могут представлять собой цвиттерионы. Также предпочтительно включать в состав композиций средство, улучшающее распределение, в качестве средства, контролирующего усилия взаимодействия, чтобы обеспечить распределение композиции в легких.

Средства, улучшающие распределение, включают в себя поверхностно-активные вещества, такие как известные легочные сурфактанты (например, ALEC, зарегистрированный товарный знак), которые включают в себя фосфолипиды, например, смеси DPPC (дипальмитоилфосфатидилхолина) и PG (фосфатидилглицерина). Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя, например, дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), дипальмитоилфосфатидилинозитол (DPPi).

Средство, контролирующее усилия взаимодействия, может включать в себя или содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ, в частности, веществ, являющихся поверхностно-активными в твердом состоянии, которые могут включать в себя водорастворимые или вододиспергируемые вещества, такие как лецитин, в частности, соевый лецитин, или практически нерастворимые в воде вещества, например, твердые жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, лауриновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, эруковая кислота, бегеновая кислота и их производные (такие как сложные эфиры и соли), такие как бегенат глицерина. Конкретными примерами таких веществ являются фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилглицерины и другие природные и синтетические легочные сурфактанты; лауриновая кислота и ее соли, например, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния; триглицериды, такие как Dynsan 118 и Cutina HR; и сложные эфиры сахаров в целом. В качестве альтернативы, средство, контролирующее усилия взаимодействия, может представлять собой холестерин.

Другие подходящие средства, контролирующие усилия взаимодействия, включают в себя бензоат натрия, гидрированные масла, которые являются твердыми при комнатной температуре, тальк, диоксид титана, диоксид алюминия, диоксид кремния и крахмал. Кроме того, в качестве средств, контролирующих усилия взаимодействия можно использовать пленкообразующие средства, жирные кислоты и их производные, а также липиды и липидоподобные вещества.

Включение добавки в состав сухой порошкообразной композиции может соответственно обеспе-

чить одно или несколько из следующих преимуществ: повышение диспергируемости порошка; защита композиции от проникновения влаги; повышение скорости и воспроизводимости процесса кондиционирования.

В предпочтительном варианте осуществления после измельчения стеарат магния располагается соответствующим образом на поверхности гликопирролата. Если присутствует добавка, она также соответствующим образом располагается на поверхности гликопирролата. Мелкие частицы лактозы также изменяют взаимодействие между гликопирролатом и частицами носителя, оказывая влияние на рабочие характеристики аэрозоля. В одном варианте осуществления изобретения сухая порошкообразная композиция может содержать мелкоизмельченную лактозу в количестве, предпочтительно составляющем >3% (масс/масс), более предпочтительно, >5% (масс/масс), более предпочтительно, >8% (масс/масс) от массы композиции, присутствующей в блистере, капсуле или другой подходящей дозирующей форме.

Хранение порошка

Композиции, содержащие полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат, соответствующим образом упаковываемые для хранения и/или доставки, предпочтительно являются стабильными в течение по меньшей мере 1, 2 или 3 лет при хранении в условиях температуры и влажности окружающей среды, т.е. упакованные композиции, или продукты, содержащие композиции, не требуют специальных условий хранения, чтобы сохранять желательную стабильность.

В соответствии с одним из аспектов, композиция, содержащая гликопирролат, полученный путем совместного струйного измельчения, является стабильной в течение периода, составляющего по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 1 год, более предпочтительно в течение по меньшей мере 2 лет и наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 3 лет, что определяют по содержанию фракции мелкодисперсных частиц (FPF(MD)) (размером <5 мкм), которое соответственно уменьшается не более чем на 20%, предпочтительно не более чем на 15%, предпочтительно не более чем на 10%, или не более чем на 5% по отношению к содержанию FPF, присутствующей в только что полученной путем совместного струйного измельчения композиции.

В одном аспекте композицию, содержащую гликопирролат, полученный путем совместного струйного измельчения, можно регулярно диспергировать в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно 1 года, предпочтительно по меньшей мере 2 лет или предпочтительно по меньшей мере 3 лет, при хранении при температуре окружающей среды и влажности окружающей среды, а это означает, что содержание FPF не снижается предпочтительно более чем на 20%, предпочтительно более чем на 15%, предпочтительно более чем на 10% или более предпочтительно более чем на 5% по сравнению с содержанием FPF в композиции, только что помещенной в тару для хранения.

В одном аспекте композиция, содержащая гликопирролат, полученный путем совместного струйного измельчения, имеет постоянное распределение частиц по размерам, измеряемое, например, с помощью Malvern Mastersizer, а это означает, что D_{90} не увеличивается предпочтительно более чем на 20%, предпочтительно более чем на 15%, предпочтительно более чем на 10%, или, более предпочтительно, более чем на 5% по сравнению с D_{90} композиции, только что полученной путем совместного струйного измельчения.

В одном аспекте композиция, содержащая гликопирролат, полученный путем совместного струйного измельчения, имеет постоянное содержание FPF или FPD в течение такого же периода времени, а это означает, что FPF или FPD не уменьшается предпочтительно более чем на 20%, предпочтительно более чем на 15%, предпочтительно более чем на 10% или, более предпочтительно, более чем на 5% по сравнению с содержанием FPF или FPD в композиции, полученной путем совместного струйного измельчения, только что помещенной в тару для хранения.

В одном варианте осуществления композиция, содержащая гликопирролат, полученный путем совместного струйного измельчения, имеет профиль распределения частиц по размерам, включающий в себя D_{10} <10 мкм, D_{50} <15 мкм, D_{90} <30 мкм, который остается постоянным в течение периода, составляющего, по меньшей мере, 6 месяцев, предпочтительно 1 год, предпочтительно, по меньшей мере, 2 года, или предпочтительно, по меньшей мере, 3 года после завершения процесса кондиционирования, при хранении при температуре окружающей среды и влажности окружающей среды.

В одном из вариантов осуществления изобретения содержание FPF (<5 мкм) в композиции, содержащей полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат, превышает примерно 30% в течение периода, составляющего по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 год, по меньшей мере 2 года или по меньшей мере 3 года при хранении при температуре окружающей среды и влажности окружающей среды.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения содержание FPF (<5 мкм) в композиции, содержащей полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат, превышает примерно 40% в течение периода, составляющего по меньшей мере 1 год, по меньшей мере 2 года или по меньшей мере 3 года при хранении при температуре окружающей среды и влажности окружающей среды.

Предпочтительно содержание фракции мелкодисперсных частиц FPF (MD) (<5 мкм) в композиции, содержащей полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат, постоянно превышает 30 или 40%, если композицию гликопирролата, полученную путем совместного струйного измель-

чения и совместного кондиционирования, хранят в стандартных условиях тестирования, такие как 25°C/60% RH в течение 1 года, 30°C/60% RH в течение 6 месяцев, 40°C/70% RH в течение 3 месяцев, или 40°C/75% RH в течение 3-х месяцев. Указанные стандартные условия тестирования используют после кондиционирования и стабилизации полученного путем совместного струйного измельчения гликопирролата, где полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат предпочтительно кондиционируют, объединяют с лактозой и помещают в тару, подходящую для доставки с помощью ингалятора.

Частицы носителя

Сухие порошкообразные композиции для ингаляции при лечении заболеваний дыхательных путей, как правило, получают путем смешивания микронизированного активного фармацевтического ингредиента с крупными частицами носителя, с получением упорядоченной смеси. Частицы носителя уменьшают сцепление между частицами микронизированного активного фармацевтического ингредиента и улучшают его сыпучесть. Это облегчает обработку порошка в процессе производства. Микронизированные частицы активного ингредиента имеют тенденцию прилипать к поверхности частиц носителя при хранении в устройстве для ингаляции сухого порошка, но отделяются от поверхностей частиц носителя после попадания в дыхательные пути с образованием мелкодисперсного аэрозоля. Более крупные частицы носителя оседают на стенках горла вследствие инерции и, как правило, откладываются в полости ротоглотки.

Один вариант осуществления изобретения может включать в себя смешивание частиц носителя с совместно микронизированным гликопирролатом в соотношении от 2000:1 до 5:1 по массе, предпочтительно от 200:1 до 20:1 по массе. Частицы носителя могут состоять из любого фармакологически инертного вещества, которое является приемлемым для ингаляции, или сочетания таких веществ. Предпочтительно они состоят из одного или нескольких кристаллических сахаров, включающих в себя моносахариды, дисахариды, полисахариды и сахарные спирты, такие как арабиноза, глюкоза, фруктоза, рибоза, манноза, сахароза, трегалоза, лактоза, мальтоза, крахмалы, декстран, маннит или сорбит. Особенно предпочтительным носителем является лактоза, например, моногидрат лактозы, или моногидрат альфа-лактозы, или безводная лактоза.

Предпочтительно практически все (по массе или по объему) частицы носителя имеют диаметр от 20 до 1000 мкм, более предпочтительно от 50 до 500 мкм и особенно предпочтительно от 20 до 250 мкм. Диаметр практически всех (по массе) частиц носителя предпочтительно составляет менее 355 мкм. Это обеспечивает хорошие характеристики потока и захвата, а также улучшенное высвобождение частиц активного ингредиента в дыхательных путях и увеличение их осаждения в нижней части легких.

Следует понимать, что в данном описании под диаметром частиц подразумевают диаметр, предпочтительно определяемый с помощью Malvern Mastersizer или подобного лазерного дифракционного оборудования.

Другие активные ингредиенты

Композиции могут содержать одно или несколько других активных средств, помимо гликопирролата. Особенно предпочтительные классы других активных средств могут включать в себя фармацевтически активные средства, традиционно используемые в данной области для лечения респираторных расстройств, такие как β_2 -агонисты, стероиды, антихолинергические средства, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, агонисты A_{2a} , ингибитора IL-13, блокаторы кальция и т.п. В одном варианте осуществления композиция настоящего изобретения не содержит формотерол.

В следующем аспекте гликопирролат и средство, препятствующее слипанию, микронизируют вместе, по меньшей мере, с одним (предпочтительно, с одним, двумя или тремя) другим активным ингредиентом с получением комбинированной композиции с фиксированной дозировкой. Указанный или каждый другой активный ингредиент предпочтительно выбирают из группы, включающей в себя противовоспалительные, бронхолитические, антигистаминные, противоотечные и противокашлевые лекарственные средства, подходящие для введения путем ингаляции, например, с целью лечения респираторного заболевания.

Подходящие агонисты β_2 -адренорецепторов включают в себя альбутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол, фенотерол, индакатерол, прокатерол и предпочтительно формотерол, кармотерол, TA-2005, GSK159797, а также их фармацевтически приемлемые соли.

В следующем аспекте композиция содержит совместно микронизированные и кондиционированные гликопирролат и стеарат магния, к которым затем добавляют агонист β_2 -адренорецептора индакатерола малеат.

В другом аспекте совместно измельченные на струйной мельнице и кондиционированные гликопирролат и стеарат магния и агонист β_2 -адренорецептора малеат индакатерола используют для одновременного или последовательного введения с целью лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, где композиция, содержащая один активный ингредиент, или композиция, содержащая сочетание активных ингредиентов, необязательно содержит, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель в виде частиц.

В альтернативном варианте лекарственное средство, содержащее совместно микронизированные и совместно кондиционированные гликопирролат и стеарат магния и агонист β_2 -адренорецептора вилантерола трифенатат, для одновременного или последовательного введения с целью лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, где композиция, содержащая один активный ингредиент, или композиция, содержащая сочетание активных ингредиентов, необязательно содержит, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель в виде частиц.

Бронхолитические средства, которые можно использовать вместе с гликопирролатом, включают в себя антихолинергические или антимускариновые средства, такие как умеклидиниума бромид, ипратропия бромид, окситропия бромид, соли тиотропия, CHF 4226 (Chiesi) и SVT-40776.

Стероиды, которые можно использовать вместе с гликопирролатом, включают в себя глюкокортикоиды, такие как будесонид, бекламетазон, флутиказон, циклесонид или мометазон.

Ингибиторы PDE4, которые можно использовать вместе с гликопирролатом, включают в себя циломиласт (Ariflo® GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden), V-1 1294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), VM554IUM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) и GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark).

В предпочтительном варианте осуществления другой активный ингредиент представляет собой сальметерол, индакатерол или мометазон.

Предпочтительные тройные сочетания активных ингредиентов содержат гликопирролат, сальметерол и мометазон; гликопирролат, индакатерол и мометазон; гликопирролат сальметерол и циклесонид; гликопирролат, индакатерол и циклесонид; гликопирролат, сальметерол и 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-хлор-6-фтор-11-гидрокси-17-метоксикарбонил-10,13,16-триметил-3-оксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[a]фенантрен-17-иловый эфир; или гликопирролат, индакатерол и 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-хлор-6-фтор-11-гидрокси-17-метоксикарбонил-10,13,16-триметил-3-оксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[a]фенантрен-17-иловый эфир.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственное средство содержит совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния, которые кондиционируют и затем объединяют с флутиказона фууроатом и вилантерола трифенататом, а полученное сочетание используют для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей путем одновременного или последовательного введения, в зависимости от обстоятельств.

Упаковка

Кондиционированный гликопирролат можно поместить в капсулы. Капсулы могут быть изготовлены из гипромеллозы (также известный как гидроксипропилметилцеллюлоза, HPMC) или из другой целлюлозы, или из другого производного целлюлозы, которые не требуют применения влаги в качестве пластификатора. Содержание влаги в таких капсулах составляет соответственно 10% или менее, например, менее 10%, или даже менее 5% или 3%, что делает такие капсулы более подходящими для применения в сочетании с гликопирролатом.

Известно, что желатиновые капсулы содержат примерно от 10 до 15% воды и вследствие этого обеспечивают достаточный источник воды, чтобы создать проблему неустойчивости к влаге. Желатиновые капсулы можно получить с использованием одного или нескольких пластификаторов, отличных от воды, таких как PEG, глицерин, сорбитол, пропиленгликоль и другие подобные полимеры и сополимеры, и, следовательно, уменьшить содержание влаги до уровня ниже 10%, или даже ниже 5% или 3%, причем такие капсулы являются предпочтительными для использования в настоящем изобретении.

Альтернативно капсулы для применения в сочетании с композицией настоящего изобретения могут быть изготовлены из синтетических пластмасс или термопластиков (таких как полиэтилен, или поликарбонат, или родственный пластик) с содержанием влаги менее 10%, или даже менее 5% или 3%. Альтернативные капсулы с пониженным содержанием влаги также могут быть изготовлены из крахмала или производных крахмала, или из хитозана.

В другом подходе к решению проблемы поглощения влаги сухими порошкообразными композициями гликопирролата, можно использовать устройство для ингаляции, которое включает в себя средства для защиты композиции от влаги, например, герметичный блистерный мешочек для хранения, такой как блистерный мешочек из фольги с соответствующим уплотнителем, предотвращающим или уменьшающим проникновение влаги. Предпочтительно порошок-содержащие емкости (капсулы или блистеры) хранят в герметичном блистерном мешочке, таком как герметичный блистерный мешочек из фольги с соответствующим уплотнителем, предотвращающим или уменьшающим проникновение влаги. Ингаляторные устройства, подходящие для доставки ингаляционных композиций гликопирролата, включают в себя, например, бризхалер (Novartis), турбухалер (AstraZeneca), GyroHaler® (Vectura), дискус, эвохалер, аккухалер или эллипта (GSK), или Easi-Breathe®, Autohaler® или генуеир (Teva).

Таким образом, в очередном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения сухую порошкообразную композицию, содержащую совместно измельченный на струйной мельнице и

затем совместно кондиционированный гликопирролат, хранят в упаковке, изготовленной из материала, который сам по себе имеет содержание влаги менее 10%, предпочтительно менее 5% и более предпочтительно менее 3%.

В альтернативном варианте осуществления сухую порошкообразную композицию распределяют из многодозового ингалятора для сухого порошка, содержащего резервуар, в котором хранится порошок, в отличие от отдельно упакованных доз. В таком варианте осуществления устройство должно обеспечить превосходную защиту от влаги по сравнению с обычными резервуарсодержащими устройствами. Например, устройство должно иметь один или несколько из следующих признаков: герметичная камера резервуара (например, содержащая уплотнительную прокладку для герметизации камеры резервуара), применение пластмассовых материалов, обладающих очень низкой проницаемостью для влаги (для изготовления стенок камеры резервуара) и обезвоживающее вещество.

Рабочие характеристики порошкового аэрозоля

Предпочтительно содержание FPF(MD) сухих порошкообразных композиций настоящего изобретения на согласованной основе составляет по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, или по меньшей мере, примерно 80%, соответственно, что измеряют с использованием ингалятора сухого порошка Monohaler при 60 л/мин в NGI (Copley Scientific).

Доза гликопирролата, высвобождаемая (ED) из сухих порошкообразных композиций настоящего изобретения, на согласованной основе составляет от 30 до 60 мкг, от 33 до 56 мкг, от 36 до 53 мкг, от 39 до 50 мкг, от 42 до 46 мкг или, предпочтительно, от 43 до 45 мкг, что измеряют с использованием ингалятора сухого порошка Monohaler при 60 л/мин в NGI (Copley Scientific).

Доза мелкодисперсных частиц (FPD) гликопирролата в сухих порошкообразных композициях настоящего изобретения на согласованной основе составляет по меньшей мере примерно 9 мкг, по меньшей мере примерно 10 мкг, по меньшей мере примерно 11 мкг, по меньшей мере примерно 12 мкг, или предпочтительно по меньшей мере примерно 13 мкг, что измеряют с использованием ингалятора сухого порошка Monohaler при 60 л/мин в NGI (Copley Scientific).

Термины, используемые в данном описании, имеют следующие значения.

Гликопирролат.

Термин "гликопирролат" используется здесь для обозначения любой композиции, содержащей или способной генерировать в организме катион гликопирролата. Данный термин охватывает соли гликопиррония, включающие в себя любые солевые формы или противоионы гликопиррония, неограничивающими примерами которых являются гликопиррония бромид, гликопиррония хлорид или гликопиррония йодид, а также каждый и все отдельные стереоизомеры и смеси, или их стереоизомеры. Данный термин также охватывает производные солей гликопиррония. Подходящие противоионы представляют собой фармацевтически приемлемые противоионы, включающие в себя, например, фторид, хлорид, бромид, иодид, нитрат, сульфат, фосфат, формиат, ацетат, трифторацетат, пропионат, бутират, лактат, цитрат, тартрат, малат, малеат, сукцинат, бензоат, п-хлорбензоат, дифенилацетат или трифенилацетат, о-гидроксibenзойную кислоту, п-гидроксibenзоат, 1-гидроксинафталин-2-карбоновую кислоту, 3-гидроксинафталин-2-карбоновую кислоту, метансульфонат и бензолсульфонат.

Гликопиррония бромид содержит два стереогенных центра и, следовательно, существует в четырех изомерных формах, таких как:

(3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- и (3S,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромид.

Настоящее изобретение охватывает применение одной или нескольких из указанных изомерных форм, предпочтительно изомера 3S,2'R, изомера 3R,2'R, или изомера 2S,3'R, включая в себя таким образом отдельные энантиомеры, смеси диастереоизомеров, или рацематы, в особенности (3S, 2'R/3R,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромид. В одном варианте осуществления гликопирролат отличается от R,R-гликопирролата.

Отмеренная доза.

Термин "отмеренная доза" или "MD", используемый здесь в применении к сухой порошкообразной композиции, относится к общей массе активного средства, присутствующего в дозе, отмеренной с помощью используемого ингалятора. Например, MD может представлять собой массу соли гликопиррония, присутствующей в капсуле для конкретного ингалятора сухого порошка, или в блистере из фольги для применения в конкретном ингаляторе сухого порошка. Отмеренную дозу также называют номинальной дозой.

Высвобождаемая доза.

Используемый здесь термин "высвобождаемая доза", или "ED", относится к общей массе активного средства, высвобожденного устройством после приведения его в действие. Данный термин не охватывает вещество, оставшееся в устройстве или на его поверхности. ED измеряют путем сбора всей массы, выпускаемой из устройства, в аппарате, который часто называют "аппарат для отбора проб на равномерность доз" (DUSA), и извлечение данной массы с помощью утвержденного количественного влажного химического анализа.

Доза мелкодисперсных частиц.

Используемый здесь термин "доза мелкодисперсных частиц", или "FPD", относится к общей массе активного средства, испускаемой из устройства после приведения его в действие, которая присутствует во фракции с аэродинамическим размером частиц меньше определенного предела. Этот предел, как правило, составляет 5 мкм, если специально не указан альтернативный предел, например, 1 мкм, 3 мкм и т.д. FPD измеряют с помощью импактора или импинджера, такого как двухстадийный импинджер (TSI), многокаскадный жидкостной импинджер (MSLI), каскадный импактор Андерсена (ACI) или NGI. Каждый импактор или импинджер имеет заранее определенный порог отсеивания частиц по аэродинамическому размеру для каждой стадии. Значение FPD определяют на основе количества активного средства, извлекаемого на каждой стадии и измеряемого с помощью утвержденного количественного влажного химического анализа, где для определения FPD используют порог отсеивания, установленный для каждой отдельной стадии, или более сложную математическую интерполяцию постадийного отложения.

Фракция мелкодисперсных частиц.

"Фракцию мелкодисперсных частиц", или "FPF", в соответствии с данным описанием, как правило, выражают в процентах в виде FPD, деленной на ED. В данном описании FPF ED обозначают FPF(ED) и рассчитывается по формуле $FPF(ED) = (FPD/ED) \times 100\%$. "Фракцию мелкодисперсных частиц" также можно выразить в процентах в виде FPD, деленной на MD. При этом FPF MD обозначают FPF(MD) и рассчитывают по формуле $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100\%$. Следует понимать, что конкретные приведенные в данном описании значения FPF получают путем тестирования 25 мг порошка, находящегося в капсуле НРМС 3 размера, доставляемых из ингалятора сухого порошка Monohaler и анализируемых с использованием NGI при 90 л/мин в течение 2,67 с, с достижением падения давления на мундштуке 4 кПа.

Условия окружающей среды.

"Условия окружающей среды" в соответствии с данным описанием включают в себя температуру $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и относительную влажность 40-50%. В данном описании термины "температура окружающей среды" и "влажность окружающей среды" имеют значения $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и 40-50% RH, соответственно.

Следует понимать, что описанные здесь конкретные варианты осуществления приведены для иллюстрации, но не ограничения настоящего изобретения. Основные признаки настоящего изобретения можно использовать в разных вариантах осуществления в рамках объема настоящего изобретения. С помощью не более чем рутинных исследований специалисты в данной области техники смогут разработать или определить многочисленные эквиваленты описанных здесь конкретных процедур. Считается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются формулой изобретения. Все упомянутые здесь публикации и заявки на патенты относятся к уровню компетенции специалистов в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все публикации и заявки на патенты включены в данное описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была конкретно и отдельно указана для включения в качестве ссылки. Применение единственного числа в сочетании с термином "содержащий" в формуле изобретения и/или описании может означать "один", однако при этом также подразумевается значение "один или несколько", "по меньшей мере один" и "один или более чем один". Термин "или" в формуле изобретения используется в значении "и/или", если явно не указана ссылка только на альтернативные варианты, или альтернативные варианты не являются взаимоисключающими, хотя описание поддерживает определение, которое относится только к альтернативным вариантам и "и/или". В данном описании термин "примерно" указывает на то, что значение включает в себя вариации, обусловленные ошибками при измерении, способом, используемым для определения значения, или различиями, существующими среди исследуемых индивидуумов.

Используемые в данном описании и в формуле изобретения термины "содержащий" (а также все его грамматические формы, включающие в себя, например, термины "содержать" и "содержит"), "имеющий" (а также все его грамматические формы, включающие в себя, например, термины "иметь" и "имет"), "включающий в себя" (а также все его грамматические формы, включающие в себя, например, термины "включать в себя" и "включает в себя") или "состоящий из" (а также все его грамматические формы, включающие в себя, например, термины "состоять из" и "состоит из") являются всеобъемлющими или не имеющими ограничений и не исключают другие, не указанные элементы или стадии способа.

Используемое в данном описании выражение "или их сочетание" относится ко всем перестановкам и сочетаниям элементов, перечисленных перед указанным выражением. Например, предполагается, что выражение "А, В, С, или их сочетание" включает в себя по меньшей мере один из следующих элементов: А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС, и, если в конкретном контексте важен порядок элементов, также ВА, СА, СВ, СВА, ВСА, АСВ, ВАС, or САВ. В соответствии с данным примером указанный термин также охватывает сочетания, которые содержат повторы одного или нескольких элементов или терминов, такие как ВВ, ААА, ВВС, АААВСССС, СВВААА, САВАВВ и так далее. Специалисту будет понятно, что ограничения для числа элементов или терминов в любом сочетании, как правило, отсутствуют, если из контекста не следует иное.

В свете настоящего описания все раскрытые и заявленные здесь композиции и/или способы можно получить и осуществить без излишнего экспериментирования. Хотя композиции и способы настоящего

изобретения описаны в предпочтительных вариантах осуществления, для специалистов в данной области очевидно, что композиции и/или способы, а также стадии или последовательности стадий способа, можно подвергать изменениям, не отступая от концепции, сущности и объема настоящего изобретения. Считается, что все такие подобные замены и модификации, очевидные для специалистов в данной области, находятся в пределах сущности, объема и концепции изобретения, определенных в прилагаемой формуле изобретения.

Хотя некоторые варианты осуществления настоящего изобретения подробно описаны выше, следует понимать, что объем настоящего изобретения не ограничивается таким описанием, и что можно осуществить модификации, не отступая от сущности настоящего изобретения, как это видно из примеров и формулы изобретения.

Примеры

Отдельные варианты осуществления настоящего изобретения поясняется ниже посредством примеров. Для специалистов в данной области из настоящего описания будет очевидно, что нижеследующие описания вариантов осуществления приведены только для иллюстрации, но не для ограничения настоящего изобретения, объем которого определен прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют способы кондиционирования микронизированных частиц лекарственного средства с целью уменьшения количества присутствующего на поверхности некристаллического вещества.

Контрольная композиция 0 (содержит только гликопирролат).

Распределение размеров частиц немикронизированного гликопирролата, определенное с помощью Malvern Mastersizer (Malvern Mastersizer 3000, метод сухого диспергирования Aero S при 4 бар), включает в себя $D_{10}=11,3$ мкм, $D_{50}=98,0$ мкм, $D_{90}=281$ мкм (фиг. 1).

25 г образца из той же самой партии немикронизированного гликопирролата вводят через входное отверстие для порошка в спиральную струйную мельницу AS-50 (входное давление = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин), для измельчения используют воздух с относительной влажностью ниже 20%, полученный путем струйного измельчения гликопирролат извлекают из мешочного фильтра с размером пор 0,2 мкм. Распределение размеров частиц данного свежемельченного гликопирролата, определенное указанным выше способом, включает в себя $D_{10}=0,315$ мкм, $D_{50}=2,05$ мкм, $D_{90}=5,81$ (см. фиг. 2), причем совокупная фракция частиц с размером менее 5 мкм составляет 85,75%.

Свежемельченный гликопирролат вываливают в виде плотной кучи порошка, которую подвергают воздействию 40°C и 75% RH в течение 1 ч на поддоне, тем самым предотвращая достижение кондиционирующей средой внутренних частиц в куче порошка. Распределение размеров частиц свежемельченного гликопирролата, определенное указанным выше способом, включает в себя $D_{10}=88,4$ мкм, $D_{50}=389$ мкм, $D_{90}=963$ мкм (см. фиг. 3), причем совокупная фракция частиц с размером менее 5 мкм составляет 1,44%.

Композиция 1 (содержит только гликопирролат; 25°C при 60% RH) и композиция 2 (содержит гликопирролат и стеарат магния (95:5 масс/масс); 25°C при 60% RH) 25 г Немикронизированного гликопирролата ($D_{10}=11,3$ мкм, $D_{50}=98,0$ мкм, $D_{90}=281$ мкм) (фиг. 1) вводят через входное отверстие для порошка в спиральную струйную мельницу AS-50 (входное давление = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин), для измельчения используют воздух с относительной влажностью ниже 20%, полученный путем струйного измельчения гликопирролат извлекают из мешочного фильтра с размером пор 0,2 мкм. Композицию 2 получают, как и композицию 1, но используют гликопирролат и стеарат магния (95:5 мас./мас.), которые перед совместной микронизацией смешивают в стеклянном стакане с помощью металлического шпателя в течение 30 с.

Распределение размеров частиц композиции 1 ($D_{10}=0,283$ мкм, $D_{50}=1,66$ мкм, $D_{90}=5,40$ мкм) и композиции 2 ($D_{10}=0,270$ мкм, $D_{50}=1,41$ мкм, $D_{90}=3,66$ мкм) определяют с помощью Malvern Mastersizer (Malvern Mastersizer 3000, используя метод сухого диспергирования Aero S при 4 бар). Результаты показаны на фиг. 4 и 8, соответственно, и в приведенной ниже табл. 1.

Присутствие аморфного вещества в измельченном или полученном путем совместного струйного измельчения гликопирролате ($t=0$) определяют методом DVS, результаты приведены на фиг. 27 (композиция 1) и на фиг. 29 (композиция 2).

Подготавливают камеру стабильности (Vindon Scientific, 5600S, серийный номер 16743) и уравнивают ее при 25°C и 6% RH. После измельчения гликопирролат сразу подвергают постмикронизационной обработке, обеспечивая одинаковое воздействие указанных условий на все частицы. Уровень влажности регистрируют на протяжении процесса уравнивания и кондиционирования с помощью электронного миниатюрного датчика, помещенного в камеру стабильности.

Измельченный гликопирролат (композиция 1) и совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния (композиция 2) подвергают кондиционированию путем воздействия 25°C при 60% RH в течение 71 ч, при этом образцы берут с интервалами времени, указанными в табл. 2, и хранят в герметично закрытых флаконах до анализа, который проводят через 72 ч после измельчения. Во время кондиционирования слой порошка регулярно передвигают с помощью металлического шпате-

ля.

Распределение размеров частиц кондиционированных образцов определяют с помощью Malvern Mastersizer (как указано выше), результаты показаны на фиг. 5, 6, 7, 9, 10 и 11, а также в приведенных ниже табл. 1 и 2.

Присутствие аморфного вещества в кондиционированном измельченном гликопирролате или совместно измельченном на струйной мельнице гликопирролате ($t=49$ ч) определяют методом DVS, результаты показаны на фиг. 28 и 30.

Композиция 3 (содержит только гликопирролат; 50°C при 50%RH) и композиция 4 (содержит гликопирролат и стеарат магния (95:5 масс/масс); 50°C при 50% RH) 15 г Немикронизированного гликопирролата ($D_{10}=11,3$ мкм, $D_{50}=98,0$ мкм, $D_{90}=281$ мкм) вводят через входное отверстие для порошка в спиральную струйную мельницу AS-50 (входное давление = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин), для измельчения используют воздух с относительной влажностью ниже 20%, полученный путем струйного измельчения гликопирролат извлекают из мешочного фильтра с размером пор 0,2 мкм. Композицию 4 получают, как и композицию 3, но используют гликопирролат и стеарат магния (95:5 мас./мас.), которые перед совместной микронизацией смешивают в стеклянном стакане с помощью металлического шпателя в течение 30 с.

Распределение размеров частиц композиции 3 ($D_{10}=0,283$ мкм, $D_{50}=1/75$ мкм, $D_{90}=7,41$ мкм) и композиции 4 ($D_{10}=0,266$ мкм, $D_{50}=1,22$ мкм, $D_{90}=3,07$ мкм) определяют с помощью Malvern Mastersizer (как указано выше), результаты показаны на фиг. 17 и 19, а также в приведенной ниже табл. 1.

Подготавливают камеру стабильности и уравнивают ее при 50°C и 50% RH. После измельчения гликопирролат, или совместно измельченный на струйной мельнице гликопирролат, сразу (< 5 минут) подвергают постмикронизационной обработке, обеспечивая одинаковое воздействие указанных условий на все частицы. Уровень влажности регистрируют на протяжении процесса уравнивания и кондиционирования, как описано выше.

Измельченный гликопирролат (композиция 3) и совместно измельченный на струйной мельнице гликопирролат (композиция 4) подвергают кондиционированию путем воздействия 50°C при 50% RH в течение, по меньшей мере, 49 ч. Слой порошка регулярно передвигают с помощью металлического шпателя. Через 49 ч образцы кондиционированного гликопирролата и измельченного на струйной мельнице гликопирролата берут для анализа.

Распределение размеров частиц ($t=49$ ч) определяют с помощью анализа Malvern Mastersizer, как указано выше ($D_{10}=1,94$ мкм, $D_{50}=16,5$ мкм, $D_{90}=327$ мкм для композиции 3, и $D_{10}=0,437$ мкм, $D_{50}=3,74$ мкм, $D_{90}=269$ мкм для композиции 4), результаты показаны на фиг. 18 и 20, а также в приведенной ниже табл. 1.

Присутствие аморфного вещества в кондиционированном совместно измельченном на струйной мельнице гликопирролате ($t=49$ ч) определяют методом DVS, результаты показаны на фиг. 31.

Композиция 5 (только гликопирролат; 6°C при 86% RH) и композиция 6 (гликопирролат и стеарат магния (95:5 масс/масс); 6°C при 86% RH) 15 г Немикронизированного гликопирролата ($D_{10}=11,3$ мкм, $D_{50}=98,0$ мкм, $D_{90}=281$ мкм) вводят через входное отверстие для порошка в спиральную струйную мельницу AS-50 (входное давление = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин), для измельчения используют воздух с относительной влажностью ниже 20%, полученный путем струйного измельчения гликопирролат извлекают из мешочного фильтра с размером пор 0,2 мкм. Композицию 6 получают, как и композицию 5, но используют гликопирролат и стеарат магния (95:5 масс/масс), которые перед совместной микронизацией смешивают в стеклянном стакане с помощью металлического шпателя в течение 30 с.

Распределение размеров частиц композиции 5 (описанное как $D_{10}=96,7$ мкм, $D_{50}=569$ мкм, $D_{90}=1580$ мкм) и композиции 6 ($D_{10}=0,276$ мкм, $D_{50}=1,52$ мкм, $D_{90}=3,97$ мкм) определяют с помощью Malvern Mastersizer (как указано выше), результаты показаны на фиг. 21 и 23, а также в приведенной ниже табл. 1.

Подготавливают холодильную камеру и уравнивают ее при 6°C и 86% RH. После измельчения гликопирролат, или совместно измельченный на струйной мельнице гликопирролат, сразу (< 5 мин) подвергают постмикронизационной обработке, обеспечивая одинаковое воздействие указанных условий на все частицы. Уровень влажности регистрируют на протяжении процесса уравнивания и кондиционирования, как описано выше.

Измельченный и совместно измельченный на струйной мельнице гликопирролат подвергают кондиционированию путем воздействия 6°C при 86% RH в течение 49 ч. Через 49 ч образцы кондиционированного гликопирролата берут для анализа.

Распределение размеров частиц композиции 5 (описанное как $D_{10}=0,410$ мкм, $D_{50}=3,03$ мкм, $D_{90}=253$ мкм) и композиции 6 (описанное как $D_{10}=0,314$ мкм, $D_{50}=2,01$ мкм, $D_{90}=70,8$ мкм) для кондиционированного гликопирролата ($t=49$ ч) определяют с помощью Malvern Mastersizer, как указано выше, результаты показаны на фиг. 22 (композиция 5), на фиг. 24 (композиция 6), а также в приведенной ниже табл. 1.

Присутствие аморфного вещества в кондиционированном гликопирролате ($t=49$ ч) определяют методом DVS, результаты показаны на фиг. 32 и 33 для композиций 5 и 6, соответственно.

Композиция 7 (гликопирролат и стеарат магния (95:5 масс/масс); 24°C при 45% RH) 15 г Немикронизированного гликопирролата ($D_{10}=11,3$ мкм, $D_{50}=98,0$ мкм, $D_{90}=281$ мкм) предварительно смешивают со стеаратом магния в стеклянном стакане с помощью металлического шпателя в течение 30 с перед микронизацией в спиральной струйной мельнице AS-50 (входное давление = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин), для измельчения используют воздух с относительной влажностью ниже 20%, полученный путем струйного измельчения гликопирролат извлекают из мешочного фильтра с размером пор 0,2 мкм.

Совместно измельченный на струйной мельнице гликопирролат кондиционируют путем воздействия лабораторных условий окружающей среды (24°C±3°C при 45%±5% RH) в течение 72 ч, для чего микронизированный порошок вываливают из струйной мельницы на поддон из нержавеющей стали. Слой порошка не перемешивают на протяжении данного периода времени. Через 72 ч берут образец гликопирролата. Распределение размеров частиц (описанное как $D_{10}=0,272$ мкм, $D_{50}=1/53$ мкм, $D_{90}=3,96$ мкм) кондиционированного гликопирролата определяют с помощью Malvern Mastersizer, как указано выше, результаты показаны на фиг. 25 и в приведенной ниже табл. 1.

Присутствие аморфного вещества в кондиционированном совместно измельченном на струйной мельнице гликопирролате определяют методом DVS, результаты показаны на фиг. 34 ниже.

Композиция 8 (гликопирролат и стеарат магния (95:5 мас./мас.); 24°C при 45% RH; открытый стеклянный флакон) 25 г. Немикронизированного гликопирролата ($D_{10}=11,3$ мкм, $D_{50}=98,0$ мкм, $D_{90}=281$ мкм) предварительно смешивают со стеаратом магния в стеклянном стакане с помощью металлического шпателя в течение 30 с перед микронизацией в спиральной струйной мельнице AS-50 (входное давление = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин), для измельчения используют воздух с относительной влажностью ниже 20%, полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат извлекают из мешочного фильтра с размером пор 0,2 мкм.

Распределение размеров частиц (описанное как $D_{10}=0,270$ мкм, $D_{50}=1,41$ мкм, $D_{90}=3,66$ мкм) совместно измельченного на струйной мельнице гликопирролата ($t=0$) определяют с помощью Malvern Mastersizer, как указано выше, результаты показаны на фиг. 8 и в приведенной ниже табл. 1.

Образец совместно измельченного на струйной мельнице гликопирролата (примерно 5 г) кондиционируют путем воздействия лабораторных условий окружающей среды (24°C±3°C при 45%±5% RH) в течение 144 ч в открытом стеклянном флаконе. Слой порошка не перемешивают на протяжении данного периода времени. Через 144 ч берут образец кондиционированного совместно измельченного на струйной мельнице гликопирролата.

Распределение размеров частиц (описанное как $D_{10}=0,289$ мкм, $D_{50}=1,70$ мкм, $D_{90}=8,73$ мкм) кондиционированного совместно измельченного на струйной мельнице гликопирролата определяют с помощью Malvern Mastersizer, как указано выше, результаты показаны на фиг. 26 и в приведенной ниже табл. 1.

Присутствие аморфного вещества в образцах гликопирролата при $t=0$ и кондиционированного совместно измельченного на струйной мельнице гликопирролата определяют методом DVS, результаты показаны на фиг. 35 и 36, соответственно.

Композиция 9 (совместно микронизированные гликопирролат и стеарат магния (95:5 масс/масс) сразу смешивают с лактозой и определяют FPF)

Для иллюстрации преимуществ настоящего изобретения, раскрываемого композицией 10, получают контрольную композицию с помощью следующего способа:

25 г немикронизированного гликопирролата предварительно смешивают со стеаратом магния (95:5) в стеклянном стакане с использованием металлического шпателя в течение 30 с, и затем проводят микронизацию в спиральной струйной мельнице AS-50 (давление на входе = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин), используя для измельчения воздух с относительной влажностью ниже 20%, полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат извлекают из мешочного фильтра с размером пор 0,2 мкм.

Частицы лактозного носителя Lactohale® 100 (49,85 г) сразу смешивают с совместно измельченными на струйной мельнице гликопирролатом и стеаратом магния (0,15 г), используя Diosna (250 мл) при 1000 об/мин в течение 10 мин с получением ингаляционного сухого порошка.

Полученный ингаляционный сухой порошок порциями по 25 мг помещают в капсулы из НРМС размера 3.

Композиция 10 (совместно микронизированные гликопирролат и стеарат магния (95:5 мас./мас.) сразу кондиционируют, затем смешивают с лактозой и определяют FPF).

Образец (20 г) полученной в примере 9 композиции, содержащей совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния ($t=0$) (т.е. до добавления частиц лактозного носителя Lactohale® 100), подвергают процессу кондиционирования.

Подготавливают камеру стабильности (Vindon Scientific, 5600S, серийный номер 16743) и уравнивают ее при 25°C и 60% RH. После измельчения образец совместно измельченных на струйной мельнице гликопирролата и стеарата магния сразу подвергают постмикронизационной обработке, обеспечивая одинаковое воздействие указанных условий на все частицы. Уровень влажности регистрируют

на протяжении процесса уравнивания и кондиционирования с помощью электронного миниатюрного датчика, помещенного в камеру стабильности.

Полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат кондиционируют при 25°C и 60% RH. Образцы (0,15 г) порошка, полученного путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния, и подвергающегося кондиционированию, берут через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 24 ч и 48 ч и смешивают с частицами лактозного носителя Lactohale® 100 (49,85 г), используя Diosna (250 мл) при 1000 об/мин в течение 10 мин, с получением сухого ингаляционного порошка.

Полученные сухие ингаляционные порошки порциями по 25 мг помещают в капсулы из НРМС размера 3.

Композиция 11 (совместно измельченные гликопирролат и стеарат магния (95:5 мас./мас.) кондиционируют при 25°C и 60% RH на стальном поддоне (без перемешивания) в течение 1 ч и затем смешивают с лактозой).

Для иллюстрации преимущества настоящего изобретения получают контрольную композицию, используя альтернативный метод измельчения:

25 г немикронизированного гликопирролата предварительно смешивают со стеаратом магния (95:5) в стеклянном стакане с использованием металлического шпателя в течение 30 с, и затем совместно измельчают с помощью ножевой мельницы (скорость вращения ротора = 1500 об/мин, продолжительность измельчения = 10 мин), после чего совместно измельченные гликопирролат и стеарат магния извлекают из камеры измельчения.

Подготавливают камеру стабильности (Vindon Scientific, 5600S, серийный номер 16743) и уравнивают ее при 25°C и 60% RH. Совместно измельченные гликопирролат и стеарат магния сразу подвергают постмикронизационной обработке, обеспечивая одинаковое воздействие указанных условий на все частицы. Уровень влажности регистрируют на протяжении процесса уравнивания и кондиционирования с помощью электронного миниатюрного датчика, помещенного в камеру стабильности.

Слой порошка не перемешивают.

Соизмельченные гликопирролат и стеарат магния кондиционируют при 25°C и 60% RH в течение от 5 мин до по меньшей мере 49 ч и помещают в герметично закрывающиеся флаконы для анализа через 72 ч после измельчения.

Композиция 12 (совместно микронизированные гликопирролат и стеарат магния (95:5 мас./мас.) хранят в сухой среде при 25°C и 0% RH (без перемешивания) и затем смешивают с лактозой) 25 г. Немикронизированного гликопирролата предварительно смешивают со стеаратом магния в стеклянном стакане с использованием металлического шпателя в течение 30 с и затем проводят микронизацию в спиральной струйной мельнице AS-50 (давление на входе = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин), используя для измельчения воздух с относительной влажностью ниже 20%, полученный путем совместного струйного измельчения гликопирролат извлекают из мешочного фильтра с размером пор 0,2 мкм.

После микронизации совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния сразу подвергают постмикронизационной обработке, которая включает в себя помещение порошка на поддоне в герметичную камеру, содержащей избыток пентоксида фосфора в качестве обезвоживающего средства. Совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния не объединяют с пятиокисью фосфора. В герметичной камере поддерживают условия 25°C и 0-5% RH, обеспечивая одинаковое воздействие этих условий на все частицы в течение всей обработки. Уровень влажности регистрируют на протяжении уравнивания камеры и в процессе кондиционирования с помощью электронного миниатюрного датчика, помещенного в камеру стабильности.

Слой порошка не перемешивают.

Контрольный эксперимент: Композиция 12а.

Частицы лактозного носителя Lactohale® 100 (49,85 г) сразу смешивают с образцом обработанных совместно измельченных на струйной мельнице гликопирролата и стеарата магния (0,15 г) с использованием Diosna (250 мл), при 1000 об/мин в течение 10 мин, с получением сухого ингаляционного порошка.

Полученный сухой ингаляционный порошок порциями по 25 мг помещают в капсулы из НРМС размера 3.

Композиция 12b.

После того, как образец обработанного (высушенного) совместно измельченного на струйной мельнице гликопирролата и стеарата магния берут для получения композиции 12а, остальную часть обработанного совместно измельченного на струйной мельнице гликопирролата и стеарата магния (композиция 12b) подвергают кондиционированию.

Подготавливают камеру стабильности (Vindon Scientific, 5600S, серийный номер 16743) и уравнивают ее при 25°C и 60% RH. Уровень влажности регистрируют на протяжении процесса уравнивания и кондиционирования с помощью электронного миниатюрного датчика, помещенного в камеру стабильности.

Обработанный (обезвоженный) порошок, полученный путем совместного струйного измельчения

гликопирролата и стеарата магния (композиция 12b), кондиционируют при 25°C и 60% RH в течение 71 ч, при этом через равные промежутки времени берут образцы и помещают их в герметично закрывающиеся флаконы для анализа через 72 ч после начала процесса кондиционирования. Во время кондиционирования слой порошка регулярно перемещают путем разрыхления с помощью металлического шпателя.

Частицы лактозного носителя Lactohale® 100 (49,85 г) сразу смешивают с образцами кондиционированного порошка, полученного путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния (0,15 г), с использованием Diosna (250 мл), при 1000 об/мин, в течение 10 мин с получением сухого ингаляционного порошка.

Полученный сухой ингаляционный порошок помещают порциями по 2,5 мг помещают в капсулы из НРМС размера 3.

Итоговые результаты (начиная с PSD)
Таблица 1. Распределение частиц по размерам (мкм)

	D ₁₀ (мкм)	D ₅₀ (мкм)	D ₉₀ (мкм)	Объем <5 мкм (%)
Композиция 1 (t=0 ч)	0,283	1,66	5,40	88,56
Композиция 1 (t=49 ч)*	0,410	3,10	474	64,33
Композиция 2 (t=0 ч)	0,270	1,41	3,66	95,63
Композиция 2 (t=49 ч)	0,308	1,87	69,6	82,35
Композиция 3 (t=0 ч)	0,283	1,75	7,41	84,53
Композиция 3 (t=49 ч)	1,940	16,5	327	32,77
Композиция 4 (t=0 ч)	0,266	1,22	3,07	98,45
Композиция 4 (t=49 ч)	0,437	3,74	269	54,44
Композиция 5 (t=0 ч)	96,7	569	1580	5,26
Композиция 5 (t=49 ч)	0,410	3,03	253	64,27
Композиция 6 (t=0 ч)	0,276	1,52	3,97	94,88
Композиция 6 (t=49 ч)	0,314	2,01	70,8	81,08
Композиция 7 (t=0 ч)	Не изм.	Не изм.	Не изм.	Не изм.
Композиция 7 (t=72 ч)	0,272	1,53	3,96	94,81
Композиция 8 (t=0 ч)	0,270	1,41	3,66	95,63
Композиция 8 (t=144 ч)	0,289	1,70	8,73	86,94

* = Анализ через 72 ч после совместного струйного измельчения.

Таблица 2. Распределение размеров (мкм) частиц композиции 1 и композиции 2 после кондиционирования в течение периода от 5 до 4260 мин (71 ч)

Время (мин/ч)	Композиция 1				Композиция 2			
	D ₁₀ (мкм)	D ₅₀ (мкм)	D ₉₀ (мкм)	Дис персия	D ₁₀ (мкм)	D ₅₀ (мкм)	D ₉₀ (мкм)	Дис персия
5	0,602	4,38	791	180,5	1,05	186	1230	6,6
10	0,468	3,61	659	182,4	0,601	42,7	859	20,1
15	0,415	3,14	493	156,9	0,437	3,42	662	193,4
20	0,392	2,9	394	135,7	0,643	51,6	859	16,6
30	0,404	3,05	480	157,2	0,501	4,82	847	175,6
45	0,409	3,14	530	168,7	0,471	3,98	731	183,6
60 (1)	0,405	3,06	507	165,6	0,341	2,23	345	154,6
90 (1,5)	0,410	3,11	500	160,6	0,292	1,73	20,2	11,5
120 (2)	0,413	3,18	536	168,4	0,315	2,00	104	51,8
150 (2,5)	0,416	3,20	529	165,2	0,294	1,71	44,2	25,7
180 (3)	0,410	3,13	502	160,3	0,291	1,68	46,7	27,6
240 (4)	0,396	2,98	422	141,5	0,299	1,72	148	85,9
300 (5)	0,404	3,05	451	147,7	0,279	1,52	3,70	2,3
360 (6)	0,402	3,06	451	147,3	0,28	1,59	4,16	2,4
1440 (24)	0,421	3,22	515	159,8	0,286	1,65	5,11	2,9
1560	0,415	3,16	495	156,5	0,298	1,77	63,8	35,9

(26)								
1680 (28)	0,429	3,29	568	172,5	0,33	2,03	349	171,8
1800 (30)	0,432	3,33	568	170,4	0,305	1,79	28,1	15,5
2940 (49)	0,410	3,10	475	153,1	0,308	1,87	69,6	37,1
3120 (52)	0,424	3,26	552	169,2	0,289	1,68	5,73	3,2
4260 (71)	0,415	3,16	497	157,1	0,295	1,7	5,17	2,9

Обсуждение: Композиции 0-8.

Свежемикронизированный гликопирролат можно использовать для ингаляций (см. фиг. 2 и 4), однако он содержит значительное количество аморфного вещества (см. фиг. 27), которое в отсутствие кондиционирования приводит к образованию агломерированного, не подходящего для ингаляции гликопирролата (см. фиг. 3). Чтобы продемонстрировать данное явление, композицию 0 измельчают на струйной мельнице и затем вываливают в виде плотной кучи порошка. Плотную кучу микронизированного гликопирролата не кондиционируют, а просто держат при 40°C и 75% RH в течение 1 ч на поддоне. Физическое расположение порошка в виде кучи препятствует кондиционированию внутренних микронизированных частиц и способствует оставлению собственной влаги внутри кучи микронизированного гликопирролата, приводя к быстрой перекристаллизации и агломерации, о чем свидетельствует PSD $D_{10} = 88,4$ мкм, $D_{50} = 389$ мкм и $D_{90} = 963$ мкм. Исходное распределение размеров ($t=0$) частиц свежемолотого гликопирролата свидетельствует о наличии значительного объема частиц размером менее 5 мкм (см. композиции 1, 3 и 5). Композиции настоящего изобретения, полученные путем совместного измельчения на струйной мельнице, имеют еще лучшее исходное распределение частиц по размерам ($t=0$) (см. композиции 2, 4, 6 и 8). Указанное улучшенное распределение размеров частиц в композициях 2, 4, 6, 7 и 8 сохраняется после кондиционирования, которое включает в себя воздействие влаги на совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния и при температуре от 5 до 88°C в течение не менее 60 мин.

Композиции 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 получают с использованием разных параметров кондиционирования, однако все они содержат значительное количество подходящего для ингаляций гликопирролата (>30% от объема композиции составляет фракция частиц с размером менее 5 мкм). Параметры кондиционирования включают в себя температуру от 6 до 50°C и относительную влажность от 50 до 86%. Композиции 2, 4, 6, 7 и 8 настоящего изобретения имеют лучшие характеристики, чем композиции 1, 3 и 5.

Значения D_{90} , D_{50} и D_{10} композиций 1 и 2 дополнительно свидетельствуют о том, что путем совместного струйного измельчения гликопирролата с последующим кондиционированием путем воздействия влаги на совместно измельченный на струйной мельнице гликопирролат и антиадгезивное средство при температуре 25°C и 60% RH в течение не менее 60 мин, можно получить превосходный продукт. На фиг. 12 показано, что композиция 1 (только гликопирролат) имеет высокое исходное значение D_{90} 791 мкм, которое быстро снижается до 394 мкм после кондиционирования в течение 20 мин и остается на данном уровне в течение остального периода кондиционирования. Композиция 2 (полученная путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния) имеет более высокое исходное значение D_{90} 1230 мкм, которое через 20 минут снижается только до 859 мкм и остается выше уровня композиции 1 в течение 60 мин кондиционирования. Отсюда можно сделать вывод, что композиция 1 достигает стабильного значения D_{90} гораздо быстрее, чем композиция 2. Не желая быть связанными с теорией, авторы полагают, что стеарат магния задерживает процесс кондиционирования, как показано на фиг. 12. Однако неожиданно было обнаружено, что значение D_{90} композиции 2 продолжает уменьшаться и через 90 минут достигает уровня, который составляет всего 4% от значения D_{90} композиции 1. Значения D_{90} композиции 2 продолжают оставаться значительно ниже значений D_{90} композиции 1 на протяжении всего оставшегося процесса кондиционирования. Кондиционированные частицы являются кристаллическими и физически стабильными; следовательно, после кондиционирования значения D_{90} композиций 1 и 2 будут по-прежнему оставаться разными.

Подобным образом, значения D_{90} и D_{10} композиции 2 превосходят соответствующие значения композиции 1 после кондиционирования в течение 60 мин; кривые больше никогда не пересекаются, свидетельствуя о различиях между "измельченным и кондиционированным продуктом" и "совместно измельченным на струйной мельнице и кондиционированным продуктом", что подтверждает распределение частиц по размерам (см. фиг. 13, 14, 15 и 16).

В образце $t=0$, взятом из композиции 5 для анализа, исходное содержание совокупной фракции частиц с размером менее 5 мкм составляет лишь 5,26%, то есть, оно гораздо ниже, чем в других контрольных композициях 1 и 3. Данный образец анализируют с задержкой, обеспечивающей завершение агломерации, что иллюстрирует техническую проблему, возникающую при обработке гликопирролата (см. фиг.

21).

Способы, используемые для получения композиций 7 и 8, демонстрируют, что совместное струйное измельчение с магнием придает большую гибкость процессу кондиционирования, устраняя необходимость перемешивания или переворачивания композиции во время кондиционирования (см. фиг. 25 и фиг. 26).

Значение дисперсии в композиции 2, как правило, выше, чем в композиции 1, однако на рассчитанное значение дисперсии влияют непропорционально высокие значения D_{90} . В табл. 2 четко показано, что в продукте, полученном путем совместного струйного измельчения с последующим кондиционированием, значение дисперсии может оставаться менее 50 перед смешиванием с частицами носителя.

Помимо измерения размеров частиц, многие образцы гликопирролата подвергают анализу DVS, который проводят непосредственно после измельчения или после кондиционирования. Кривые DVS демонстрируют, что сразу после измельчения микронизированный гликопирролат является физически нестабильным, способным адсорбировать и абсорбировать влагу, несмотря на приемлемое исходное распределение частиц по размерам (см. фиг. 4 и 27). И наоборот, кондиционированный микронизированный гликопирролат адсорбирует влагу на поверхности в упорядоченной и предсказуемой манере (сплошная кривая линия) в ответ на изменение содержания пара в камере DVS (наклонная пунктирная линия) и высвобождает эту поверхностную влагу в более умеренных условиях (см. фиг. 28, 30 и 32). Анализ DVS также показывает, что "продукт, полученный путем совместного струйного измельчения и кондиционирования", хотя и содержит изначально значительное количество аморфного вещества (см. фиг. 29 и 35), также достигает физически стабильного состояния (см. фиг. 30, 31, 33, 34 и 36). В некоторых случаях пики все еще могут присутствовать на кривой DVS (сплошная линия), полученной для кондиционированного вещества, но в меньшем количестве, чем в кривой, полученной для исходного вещества, что указывает на уменьшение аморфного вещества в результате кондиционирования. Показателем уменьшения аморфного вещества также является высота этих пиков. Уменьшение высоты пиков соответствует снижению массы на протяжении анализа DVS, свидетельствуя об уменьшении поглощения влаги образцом (см. фиг. 29 или фиг. 35). Такое сравнение возможно потому, что композиции имеют подобные площади поверхности.

Композиции 13a-d.

Четыре отдельные композиции гликопирролата получают и анализируют с помощью следующих способов.

Анализ размера частиц (сухой анализ).

Распределение частиц по размерам в композициях микронизированного гликопирролата определяют с помощью Malvern Mastersizer (Malvern Mastersizer 3000, используя метод сухого диспергирования Aero S при 4 бар и скорости подачи в диапазоне 30-40%). Используемые оптические характеристики включают в себя показатель преломления 1,52 и значение поглощения 1,0.

Анализ размера частиц (влажный анализ).

Распределение частиц по размерам в композициях микронизированного гликопирролата определяют с помощью Malvern Mastersizer 3000, с использованием устройства для мокрого диспергирования Hydro MV, следующим образом: устройство для диспергирования заполняют изооктаном (2,2,4-триметилпентан). Скорость насоса устанавливают на 3000 об/мин. Десять миллилитров 0,1% лецитина в изооктане добавляют примерно к 10 мг композиции микронизированного гликопирролата, после чего указанную предисперсию обрабатывают ультразвуком в течение 3 мин с использованием акустического зонда Sonopuls при интенсивности 50%. Диспергируемые частицы добавляют в устройство для диспергирования, чтобы достичь поглощения света 5-15%. Используемые оптические характеристики включают в себя показатель преломления 1,52 и значение поглощения 1,0 для гликопирролата, показатель преломления 1,45 и значение поглощения 1,0 для стеарата магния и показатель преломления 1,391 для изооктана. Каждое измерение проводят с шестью повторами.

Динамическая сорбция паров.

Содержание аморфного вещества в микронизированном гликопирролате определяют методом DVS с помощью прибора SMS-DVS Advantage, который устанавливают на температуру 25°C. Относительную влажность повышают от 0 до 90% и затем возвращают до 0% с шагом 10% RH, соответствующим изменению массы 0,0001 (%dm/dt).

Композиции 13a (сухой мелющий газ) и 13b (влажный мелющий газ).

Немикронизированный гликопирролат (15 г, D_{10} =20,6 мкм, D_{50} =148,7 мкм, D_{90} =409,7 мкм, как определено с помощью Malvern Mastersizer 3000 методом мокрого анализа) предварительно перемешивают в стеклянном стакане с помощью металлического шпателя в течение 30 с и затем подвергают микронизации в спиральной струйной мельнице AS-50 (входное давление = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин). Композицию 13a получают с использованием сухого мелющего газа с относительной влажностью <20% (2,8-3,5% RH). Композицию 13b получают с использованием сухого мелющего газа повышенной влажности (31,6-36,2% RH). Влажность измеряют с помощью портативного гигрометра с зондом, помещенным в поток выходящего газа на выходе из резервуара для сбора образцов. Образцы свежемикронизированного гликопирролата сначала анализируют методом DVS, а затем с по-

мощью мокрого и сухого анализов для определения размера частиц. Затем микронизированные композиции сразу кондиционируют в открытом сосуде, причем каждую композицию микронизированного гликопирролата подвергают воздействию следующих параметров кондиционирования: 21,8°C, скорость вентилирующего воздуха с относительной влажностью 43,2%, пропускаемого над слоем порошка и через слой порошка, составляет менее 0,1 см³/с при отношении объема вентилирующей газообразной среды к насыпному объему порошка более 1:1. Во время воздействия указанных параметров кондиционирования образцы микронизированных композиций анализируют, чтобы определить размер частиц, с помощью мокрого и сухого метода через 10, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после измельчения.

Композиции 13с (влажный мелющий газ и стеарат магния) и 13d (сухой мелющий газ и стеарат магния).

Немикронизированный гликопирролат (14,25 г, D₁₀=20,6 мкм, D₅₀=148,7 мкм, D₉₀=409,7 мкм, как определено с помощью Malvern Mastersizer 3000 методом мокрого анализа) предварительно перемешивают со стеаратом магния (0,75 г, D₁₀=2,8 мкм, D₅₀=8,8 мкм, D₉₀=27,4 мкм, как определено с помощью Malvern Mastersizer 3000 методом мокрого анализа) в стеклянном стакане с помощью металлического шпателя в течение 30 с и затем подвергают микронизации в спиральной струйной мельнице AS-50 (входное давление = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин). Композицию 13с получают с использованием мелющего газа повышенной влажности (32,4-37,1% RH). Композицию 13D получают с использованием сухого мелющего газа, имеющего относительную влажность <20% (3,4-3,9% RH). Влажность измеряют с помощью портативного гигрометра с зондом, помещенным в поток выходящего газа на выходе из резервуара для сбора образцов. Образцы свежеполученного совместно микронизированного гликопирролата сразу анализируют методом DVS, используя мокрый и сухой анализы для определения размера частиц. Затем совместно микронизированные композиции сразу кондиционируют в открытом сосуде, причем каждую композицию совместно микронизированного гликопирролата подвергают воздействию следующих параметров кондиционирования: 21,8°C, скорость вентилирующего воздуха с относительной влажностью 43,2%, пропускаемого над слоем порошка и через слой порошка, составляет менее 0,1 см³/с при отношении объема вентилирующей газообразной среды к насыпному объему порошка более 1:1. Во время воздействия указанных параметров кондиционирования образцы микронизированных композиций анализируют, чтобы определить размер частиц, с помощью мокрого и сухого метода через 10, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после измельчения.

Результаты: композиции 13a-d.

Таблица 3. Распределение размеров (мкм) частиц композиции 13a после мокрого анализа (левый столбец) или сухого анализа (правый столбец) с помощью Malvern Mastersizer

Время (мин)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
	Мокрый	Сухой	Мокрый	Сухой	Мокрый	Сухой
0	0,81	1,11	2,05	250	3,9	1340
10	-	187	-	762	-	1860
30	1,18	141	3,47	610	74,9	1100
45	1,2	162	3,49	680	10,6	1500
60	1,18	104	3,38	563	7,88	1070
90	1,25	120	3,64	618	11,2	1300
120	1,22	91,3	3,45	610	8,82	1360

Таблица 4. Распределение размеров (мкм) частиц композиции 13b после мокрого анализа (левый столбец) или сухого анализа (правый столбец) с помощью Malvern Mastersizer

Время (мин)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
	Мокрый	Сухой	Мокрый	Сухой	Мокрый	Сухой
0	1,38	0,355	4,06	2,74	9,08	9,17
10	1,39	0,339	4,41	2,55	10,5	8,91
30	1,38	0,387	4,77	2,82	20,5	11,1
45	1,47	0,372	4,85	2,68	13,1	9,45
60	1,34	0,38	4,54	2,79	15,9	9,70
90	1,41	0,381	4,94	2,81	20,4	9,58
120	1,39	0,385	4,77	2,81	18,7	9,55

Таблица 5. Распределение размеров (мкм) частиц композиции 13с после мокрого анализа (левый столбец) или сухого анализа (правый столбец) с помощью Malvern Mastersizer

Время (мин)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	1,7	2,12	12,8	41,3	224	267
10	1,61	1,98	11,9	50,6	137	282
30	1,42	2,40	7,74	54,9	54,8	306
45	1,46	2,34	8,34	49,9	61,4	271
60	1,43	2,32	7,75	49,0	51,3	275
90	1,56	2,26	10,5	46,5	133	259
120	1,53	2,19	9,57	43,4	120	256

Таблица 6. Распределение размеров (мкм) частиц композиции 13d после мокрого анализа (левый столбец) или сухого анализа (правый столбец) с помощью Malvern Mastersizer.

Время (мин)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	0,626	0,269	1,52	1,35	2,91	4,56
10	0,630	0,268	1,50	1,28	2,77	3,70
30	0,635	0,271	1,50	1,31	2,78	4,19
45	0,617	0,272	1,47	1,32	2,73	4,71
60	0,619	0,271	1,48	1,28	2,73	3,86
90	0,616	0,278	1,47	1,38	2,73	6,20
120	0,631	0,264	1,50	1,25	2,77	3,40

Обсуждение: Композиции 13a-d.

Гликопирролат, только что полученный путем струйного измельчения в сухих условиях, содержит значительные количества аморфного вещества, что подтверждают данные DVS для композиции 13a (фиг. 37). Именно наличие этого аморфного вещества в сочетании с влагой, при отсутствии корректного контроля, приводит к образованию крупных агломератов в непредсказуемой манере (фиг. 41, см. композиция 13a). Берут три отдельных образца порошка композиции 13a, полученного путем измельчения на струйной мельнице, быстро переносят в герметичные сцинтилляционные флаконы и анализируют методом DVS, а также с помощью мокрого и сухого методов PSD. Вначале проводят анализ методом DVS, а затем мокрый и сухой анализы PSD. В композиции 13a, помещенной в герметичные сцинтилляционные флаконы, наблюдается образование значительного количества крупных агломератов перед сухим анализом PSD, о чем свидетельствуют значения D₉₀ и D₅₀ (на фиг. 41 и 44, соответственно). Сухой анализ PSD также демонстрирует, что композиция 13a имеет такие же значения D₁₀, как и другие композиции 13b-d, свидетельствуя о том, что композиция 13a еще содержит микронизированный компонент (фиг. 47). Влажный анализ PSD демонстрирует, что композиция 13a имеет небольшие значения PSD до и во время процесса кондиционирования, свидетельствуя о том, что указанные агломераты являются слабыми по структуре (фиг. 50, 53 и 55). Большие слабые агломераты остаются на протяжении всего процесса кондиционирования, на что указывают значения D₉₀, не опускающиеся ниже 1070 мкм (фиг. 41), определенные с помощью сухого анализа размеров частиц (табл. 3).

Гликопирролат, только что полученный путем струйного измельчения во влажных условиях, не содержит аморфное вещество; таким образом, можно сделать вывод, что влажные условия измельчения уменьшают образование аморфного вещества на поверхности микронизированного гликопирролата, что согласуется с данными, приведенными в WO1999054048, WO2000032165 и WO2000032313. Кривая DVS демонстрирует, что аморфное вещество в указанном свежемикронизированном гликопирролате отсутствует (t=0) (фиг. 38). В отсутствие указанного аморфного вещества на поверхности частиц мелкодисперсного гликопирролата, такие частицы не образуют крупных агломератов и остаются подходящими для вдыхания (т.е. D₅₀ меньше 5 мкм, см. табл. 4, фиг. 42, фиг. 45 и фиг. 48). Влажный и сухой анализы размеров частиц демонстрируют, что указанная свежемикронизированная композиция гликопирролата остается стабильной в течение всего процесса кондиционирования, поскольку D₉₀ никогда не превышает 11,1 мкм (табл. 4).

Подобным образом, композиции, только что полученные путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния во влажных условиях, содержат минимальное количество аморфного вещества (композиция 13c), как видно из кривой DVS (фиг. 39). Благодаря отсутствию аморфного вещества на поверхности частиц микронизированного гликопирролата, указанные частицы, полученные путем совместного измельчения, не образуют крупные агломераты (D₉₀ >1000 мкм), в отличие от компо-

зиции 13a. Однако сочетание влажности и стеарата магния уменьшает эффективность измельчения и приводит к получению частиц с исходным значением D_{50} 12,8 мкм для композиции 13c (см. табл. 5, мокрый анализ) по сравнению со значениями 2,05 мкм, 4,06 мкм и 1,52 мкм (результаты мокрого анализа композиций 13a, b и d, соответственно).

Как и ожидалось, композиции, только что полученные путем совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния в сухих условиях, содержат аморфное вещество, как видно из кривой DVS, полученной для композиции 13d (фиг. 40). Однако с помощью мокрого и сухого анализов размеров частиц неожиданно было обнаружено, что композиция 13d постоянно имеет наилучшее распределение частиц по размерам, о чем свидетельствуют значения D_{10} , D_{50} или D_{90} , полученные для всех временных точек, по сравнению с контрольными композициями 13a-c, остается стабильной и не содержит агломератов на протяжении всего процесса кондиционирования, причем D_{90} никогда не превышает 6,2 мкм (табл. 6).

Таким образом, неожиданно было обнаружено, что композиция 13d, в которой после измельчения присутствует аморфное вещество, имеет лучшее распределение частиц по размерам, чем композиция 13c, которая после измельчения содержит лишь небольшое количество аморфного вещества.

Композиции 14a-b.

Немикронизированный гликопирролат, 50 г ($D_{10}=20,6$ мкм, $D_{50}=148,7$ мкм, $D_{90}=409,7$ мкм, где указанные значения определены с помощью мокрого метода на Malvern Mastersizer 3000), смешивают со стеаратом магния, 1,85 г ($D_{10}=2,8$ мкм, $D_{50}=8,8$ мкм, $D_{90}=27,4$ мкм, где указанные значения определены с помощью мокрого метода на Malvern Mastersizer 3000), в смесителе Turbula® в течение 5 ч.

Образец смешанных путем переворачивания гликопирролата и стеарата магния совместно микронизируют на спиральной струйной мельнице AS-50 (давление на входе = 5 бар, давление измельчения = 3 бар, средняя скорость подачи = 2 г/мин) с использованием сухого мелющего газа (3,5-3,8% RH), где влажность газа измеряют с помощью портативного гигрометра, используя зонд, помещенный в поток выходящего газа на выходе из сосуда для сбора образцов. Образцы указанного свежеполученного путем совместной микронизации гликопирролата сразу анализируют с помощью метода DVS и влажного анализа размеров частиц ($D_{10}=0,601$ мкм, $D_{50}=1,42$ мкм, $D_{90}=2,80$ мкм). Кривая DVS (фиг. 57) демонстрирует, что в указанном свежеполученном путем совместной микронизации гликопирролате изначально присутствуют значительные количества аморфного вещества.

Контрольный эксперимент: композиция 14a (полученная путем совместного струйного измельчения с использованием сухого газа с последующим смешиванием с лактозой).

Образец свежеполученных совместно микронизированных гликопирролата и стеарата магния сразу смешивают с лактозой LH200 (99,7% мас./мас. по отношению к массе конечной композиции) с помощью смесителя с высоким усилием сдвига ТРВ (1 л) в течение 10 мин при окружной скорости конца лопасти 8 м/с. Полученную композицию порциями по 25 мг помещают в капсулы НРМС 3 размера. Полученные капсулы тестируют на аэрозольные характеристики (% FPF(ED)) с использованием NGI при скорости потока 90 л/мин, выпускаемого из ингалятора малого сопротивления Monohaler, либо сразу, либо через 24 часа или через 1 неделю (168 часов) после получения, причем в указанные моменты времени FPF(ED) характеризуется диаметром частиц <5 мкм и <3 мкм (фиг. 58 и фиг. 59, соответственно).

Композиция 14b (полученная путем совместного струйного измельчения с использованием сухого газа с последующим кондиционированием и смешиванием с лактозой).

Образец свежеполученных совместно микронизированных гликопирролата и стеарата магния сразу подвергают стадии кондиционирования с использованием в качестве параметров кондиционирования вентилирующего воздуха при 22,0°C/47,0% RH, проходящего над слоем порошка и через слой порошка со скоростью менее 0,1 см³/с при объемном отношении вентилирующей газообразной среды к насыпной массе порошка более 1:1, в течение 1 ч. Затем образец смешивают с лактозой LH200 (99,7% мас./мас. по отношению к массе конечной композиции) и анализируют по способу, описанному в примере 14a (фиг. 58 и фиг. 59, соответственно).

Обсуждение: композиции 14a и 14b.

На фиг. 58 и 59 показано, что в обеих композициях через неделю наблюдается снижение FPF, что можно объяснить релаксацией порошка вследствие статической диссипации. Высокоэнергетичная смесительная установка ТРВ позволяет эффективно разбивать стойкие агломераты; в частности, частица, содержащая аморфное активное вещество, прилипает к лактозному носителю, но не придает статического заряда свежесмешанной композиции.

Композиция, полученная по способу примера 14b, имеет средние данные, диапазон данных и степень снижения FPF(ED) <5 мкм или <3 мкм, которые отличаются от соответствующих значений, полученных для композиции 14a и превышают их через 24 ч и через 1 неделю, демонстрируя, что кондиционирование совместно микронизированного гликопирролата перед смешиванием с лактозой оказывает благоприятный эффект.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения ингалируемой сухой порошкообразной композиции, включающий совместное струйное измельчение немикронизированного гликопирролата и стеарата магния с использованием мелющего газа, имеющего относительную влажность ниже 20%, с получением микронизированных композитных частиц и последующим кондиционированием полученных микронизированных композитных частиц путем воздействия влаги при относительной влажности 10-95%, температуре от 5 до 88°C в течение не менее 10 мин.

2. Способ по п.1, где кондиционирование проводят в течение не менее 60 мин.

3. Способ по п.1 или 2, где кондиционирование начинают не позднее чем через 30 мин, не позднее чем через 25 мин, не позднее чем через 20 мин, не позднее чем через 15 мин, предпочтительно не позднее чем через 10 мин, более предпочтительно не позднее чем через 5 мин, наиболее предпочтительно сразу после завершения совместного струйного измельчения гликопирролата и стеарата магния.

4. Способ по любому из пп.1-3, где фракция частиц кондиционированной, совместно измельченной на струйной мельнице композиции размером более 10 мкм составляет меньше 20% по объему или по массе, предпочтительно меньше 15% по объему или по массе, более предпочтительно меньше 10% по объему или по массе или более предпочтительно меньше 5% по объему или по массе, сразу после совместного струйного измельчения и после процесса кондиционирования, где размер частиц соответственно определяют с помощью лазерного дифракционного анализатора Malvern Mastersizer.

5. Способ по любому из пп.1-4, где стеарат магния подвергают совместному струйному измельчению в количестве, составляющем от 1 до 25% мас./мас., более предпочтительно от 2 до 20% мас./мас., более предпочтительно от 3 до 15% мас./мас., более предпочтительно от 4 до 10% мас./мас. и наиболее предпочтительно от 5 до 7,5% мас./мас. по отношению к массе композиции, содержащей совместно измельченные на струйной мельнице гликопирролат и стеарат магния.

6. Способ по любому из пп.1-6, где относительная влажность на стадии кондиционирования находится в диапазоне 30-90%, предпочтительно 45-90%, 50-88% или более предпочтительно 60-87%.

7. Способ по п.6, дополнительно включающий воздействие на микронизированные композитные частицы вентилирующей газообразной среды, имеющей относительную влажность в диапазоне 10-95%, предпочтительно 30-90%, 45-90%, 50-88% или более предпочтительно 60-87%, где газообразная среда предпочтительно представляет собой воздух.

8. Способ по п.7, где вентилирующая газообразная среда проходит над слоем порошка и через слой порошка, содержащий микронизированные композитные частицы, со скоростью менее 100 см³/с, менее 10 см³/с, менее 5 см³/с, менее 2 см³/с, менее 1 см³/с, предпочтительно менее 0,8 см³/с, предпочтительно менее 0,6 см³/с, предпочтительно менее 0,4 см³/с, предпочтительно менее 0,2 см³/с, предпочтительно менее 0,1 см³/с, более предпочтительно примерно 0,001 см³/с.

9. Способ по п.8, где отношение объема вентилирующей газообразной среды к насыпному объему порошка составляет более 1:1, предпочтительно более 10:1, предпочтительно более 100:1, предпочтительно более 1000:1, предпочтительно более 10000:1, предпочтительно более 100000:1, предпочтительно более 1000000:1, более предпочтительно более 10000000:1.

10. Способ по любому из пп.1-9, где стадию кондиционирования проводят в течение по меньшей мере 75 мин, предпочтительно в течение по меньшей мере 85 мин, предпочтительно в течение по меньшей мере 1,5 ч, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 18 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 24 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 36 ч или более предпочтительно в течение по меньшей мере 48 ч.

11. Способ по любому из пп.1-10, где стадия кондиционирования включает воздействие на микронизированные композитные частицы температуры в диапазоне от 10 до 50°C, более предпочтительно от 24 до 50°C.

12. Способ по любому из пп.1-11, где микронизированные композитные частицы после стадии кондиционирования дополнительно смешивают с носителем, который представляет собой лактозу, предпочтительно безводную лактозу, более предпочтительно моногидрат альфа-лактозы.

13. Способ по п.12, где микронизированные композитные частицы присутствуют в количестве, составляющем менее 5%, менее 4%, менее 3%, предпочтительно менее 2%, предпочтительно менее 1%, предпочтительно менее 0,75%, предпочтительно менее 0,5% по отношению к массе композиции.

14. Способ по любому из пп.1-13, где стадию кондиционирования проводят путем распределения микронизированных композитных частиц на поддоне.

15. Способ по любому из пп.1-14, где стадия кондиционирования включает периодическое перемешивание порошка.

16. Способ по п.15, где перемешивание порошка проводят в течение 30 мин, в течение 25 мин, в течение 20 мин, в течение 15 мин, предпочтительно в течение 10 мин, более предпочтительно в течение 5 мин, наиболее предпочтительно сразу после завершения измельчения гликопирролата и стеарата магния.

17. Способ по п.15 или 16, где перемешивание порошка осуществляют путем применения псевдооживленного слоя.

18. Способ по п.15 или 16, где перемешивание порошка осуществляют с помощью резонансного акустического смесителя.

19. Способ по любому из пп.1-18, где относительная влажность мелющего газа составляет менее 15%, предпочтительно менее 10%, предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 2,5%.

20. Способ по любому из пп.1-19, где мелющий газ представляет собой воздух, азот или гелий или их сочетание.

21. Способ по п.1-20, где совместное струйное измельчение проводят при средней скорости подачи порошка от 0,1 до 50 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 0,5 до 40 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 1 до 30 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 1,5 до 25 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 0,1 до 20 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 0,5 до 15 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 1 до 10 г/мин, предпочтительно при скорости подачи от 1,5 до 5 г/мин.

22. Способ по п.1-21, где совместное струйное измельчение проводят при давлении на входе от 3 до 12 бар, предпочтительно от 4 до 10 бар, более предпочтительно от 5 до 9 бар.

23. Способ по п.1-22, где совместное струйное измельчение проводят при давлении помола, которое более чем на 2 бара ниже давления на входе.

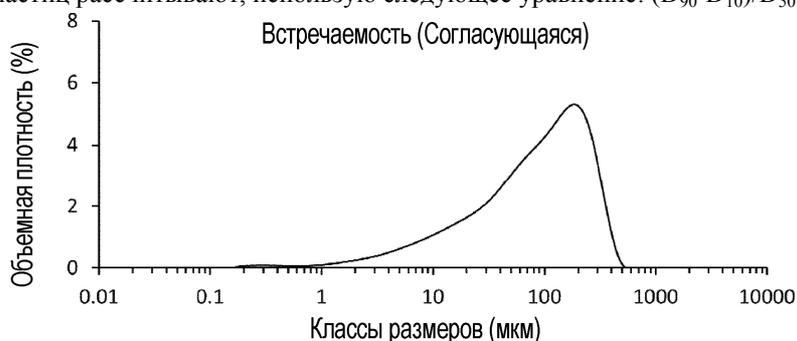
24. Способ по п.23, где давление помола находится в диапазоне от 1 до 10 бар, предпочтительно от 2 до 8 бар или более предпочтительно от 3 до 7 бар.

25. Ингалируемая композиция для лечения респираторных заболеваний, содержащая совместно измельченные и затем совместно кондиционированные частицы, содержащие гликопирролат и стеарат магния, полученные способом по любому из предшествующих пунктов, и где композиция дополнительно содержит индакатерол и мометазон или их фармацевтически приемлемые соли, выбранные из индакатерола малеата и мометазона фууроата.

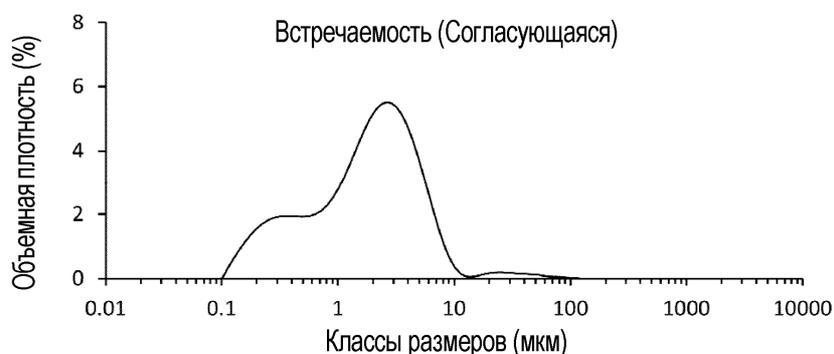
26. Композиция по п.25, где композиция содержит индакатерол малеат и мометазон фууроат.

27. Композиция по п.25, содержащая стеарат магния в форме покрытия на поверхности частиц гликопирролата.

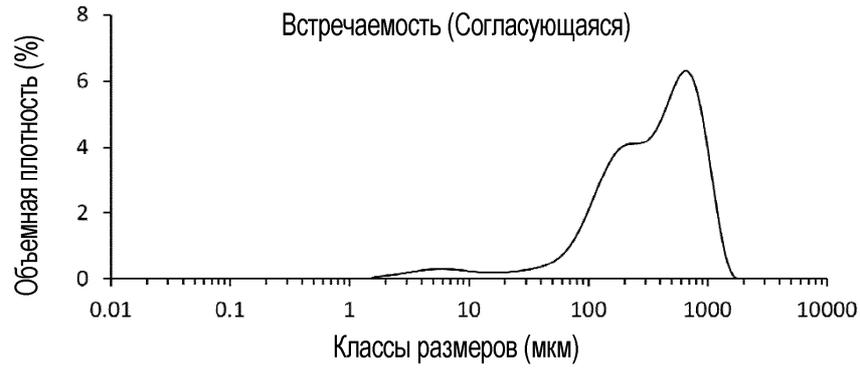
28. Композиция по п.25 или 26, дополнительно содержащая частицы носителя, где диапазон разброса размера совместно измельченных на струйной мельнице и совместно кондиционированных частиц гликопирролата и стеарата магния составляет менее 150, более предпочтительно менее 125, более предпочтительно менее 100 или более предпочтительно менее 50, перед смешиванием с частицами носителя, и где дисперсию частиц рассчитывают, используя следующее уравнение: $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$.



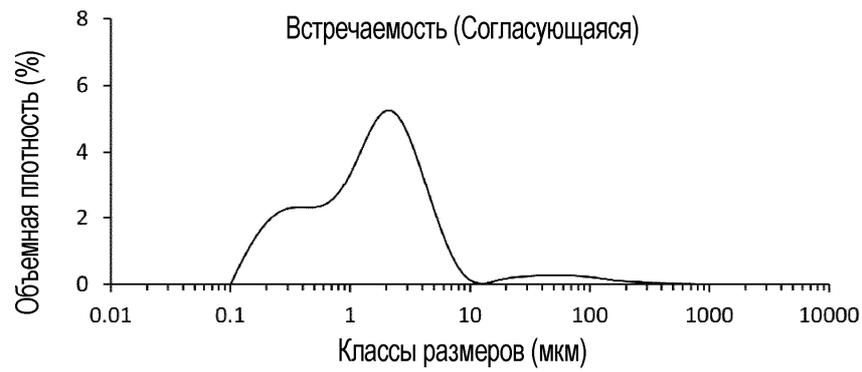
Фиг. 1



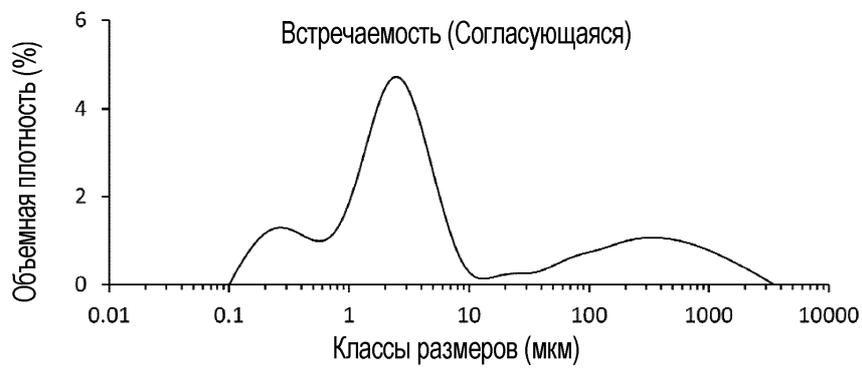
Фиг. 2



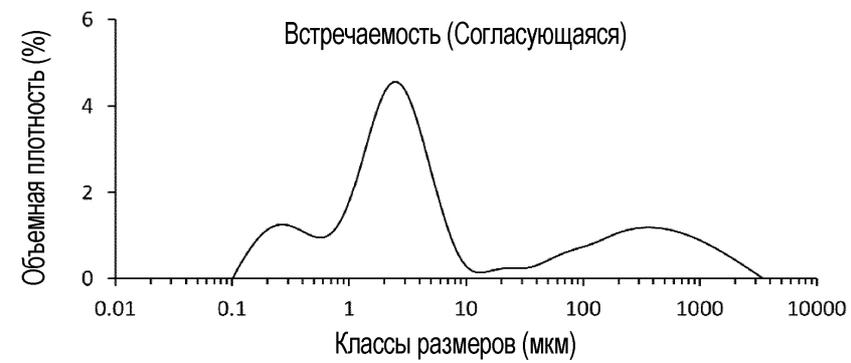
Фиг. 3



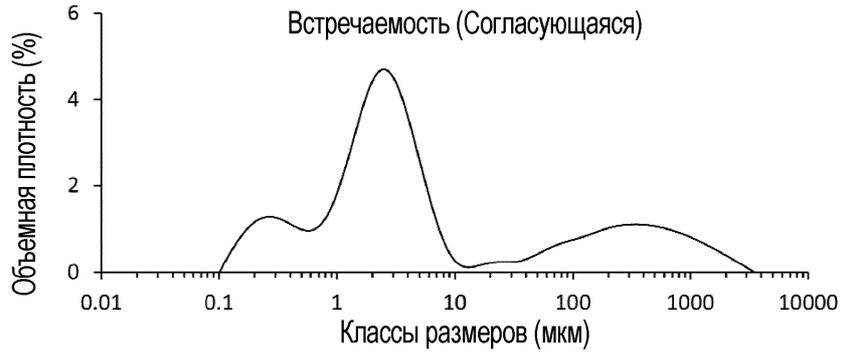
Фиг. 4



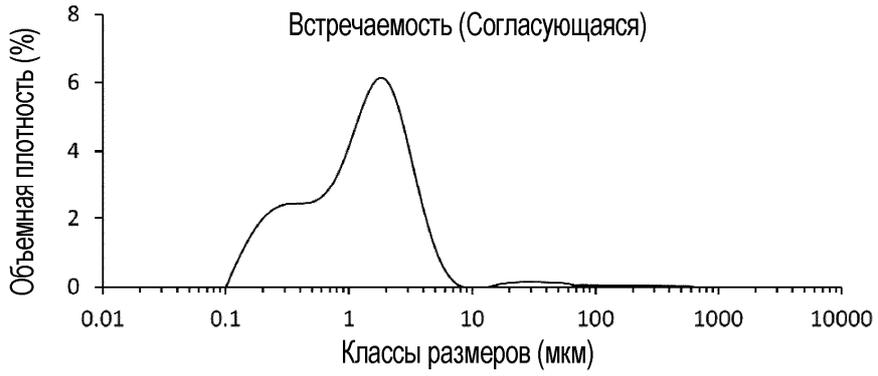
Фиг. 5



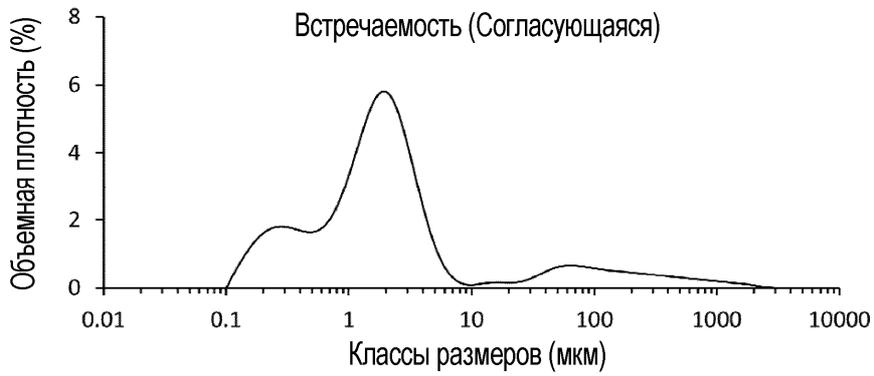
Фиг. 6



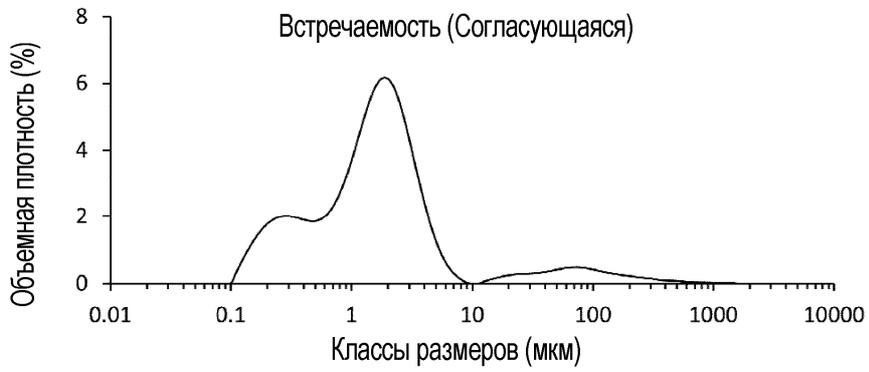
Фиг. 7



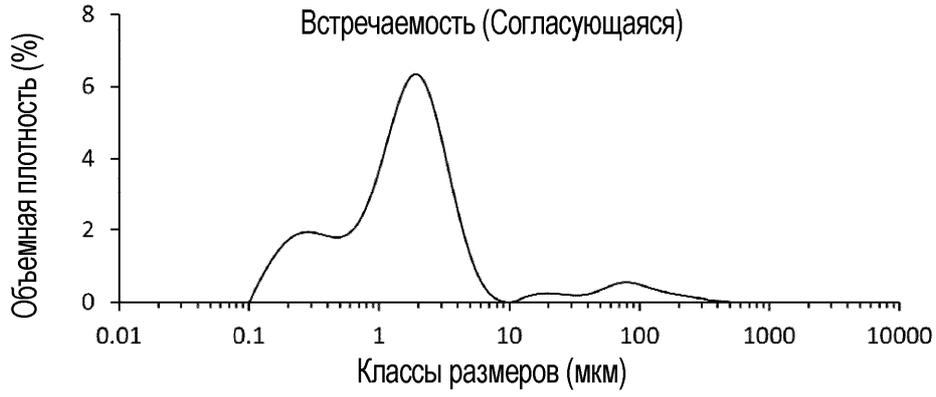
Фиг. 8



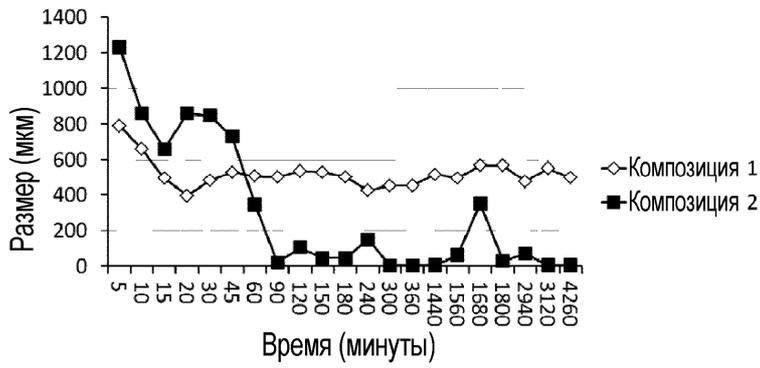
Фиг. 9



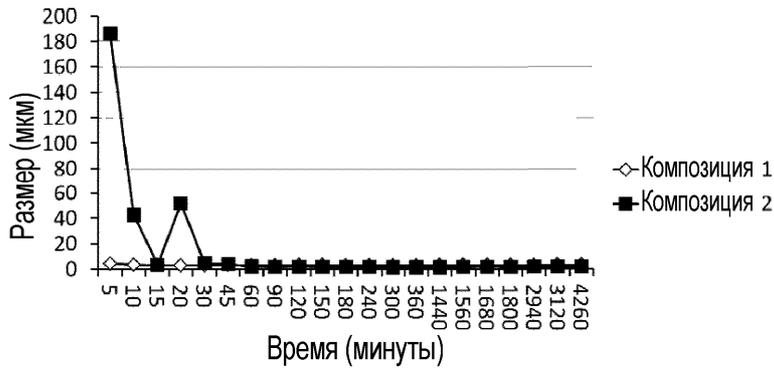
Фиг. 10



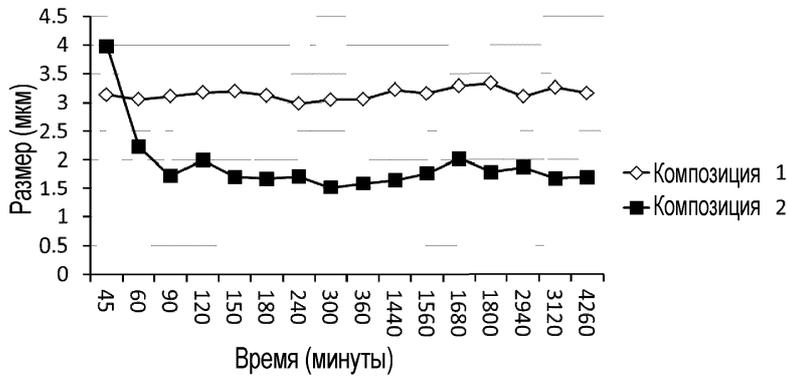
Фиг. 11



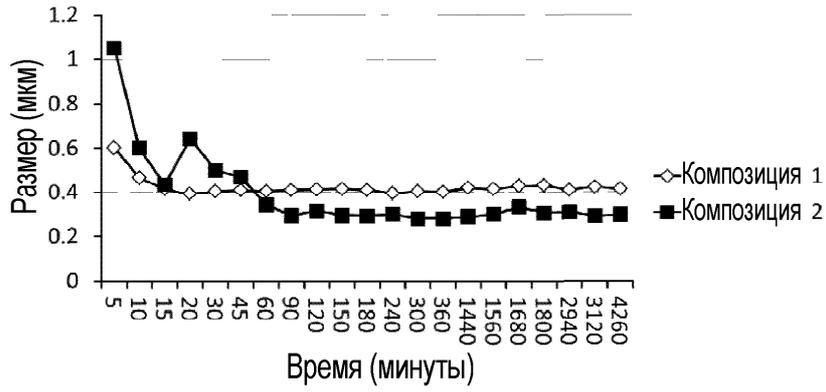
Фиг. 12



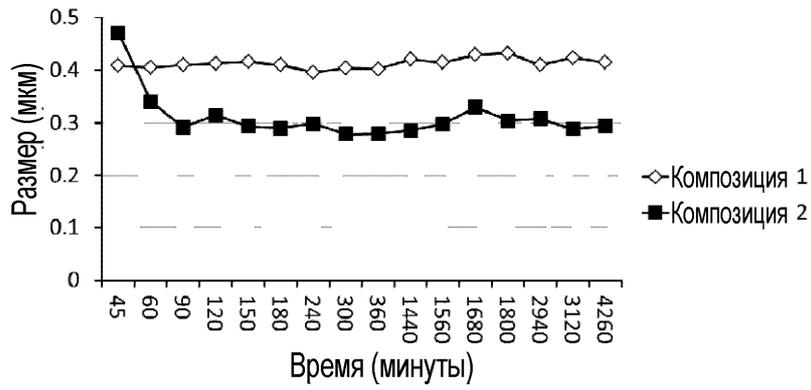
Фиг. 13



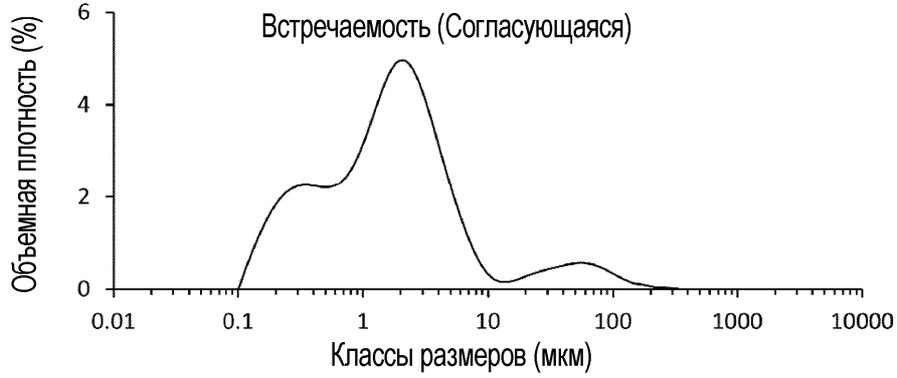
Фиг. 14



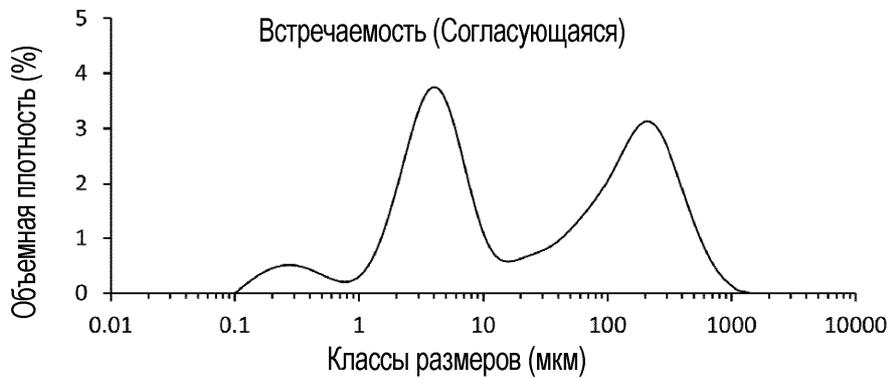
Фиг. 15



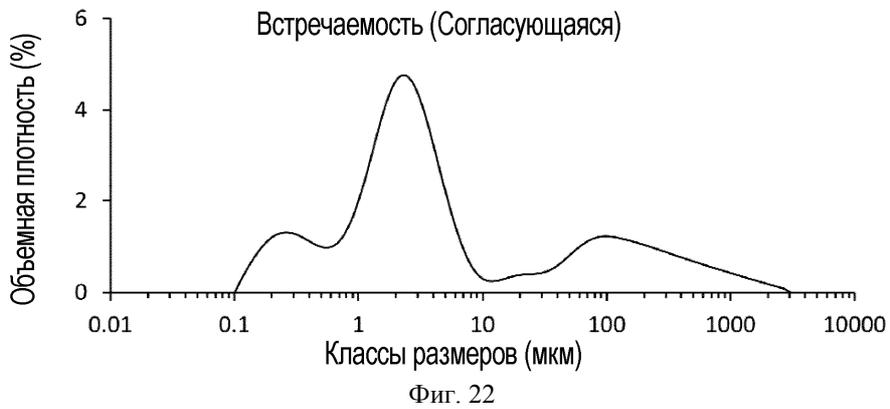
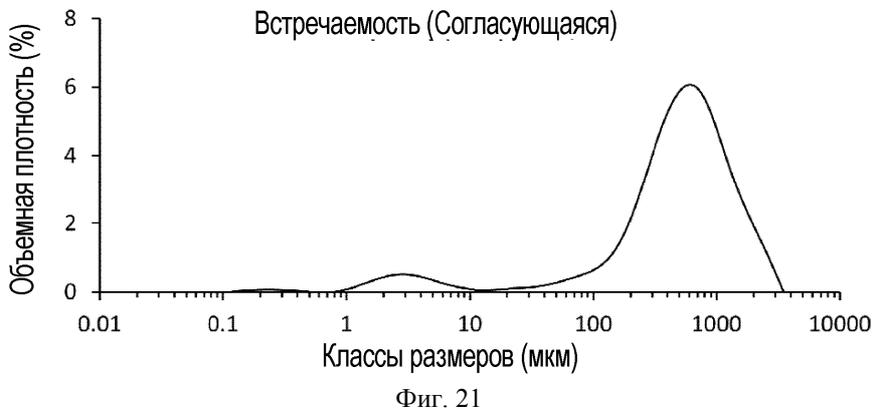
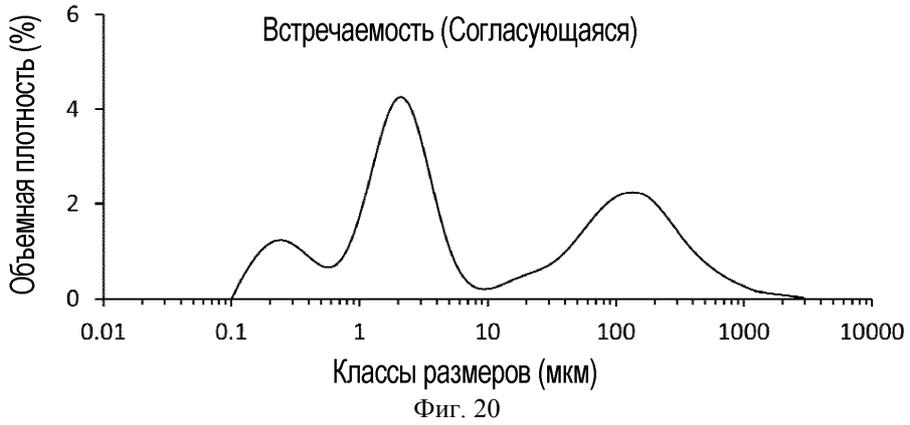
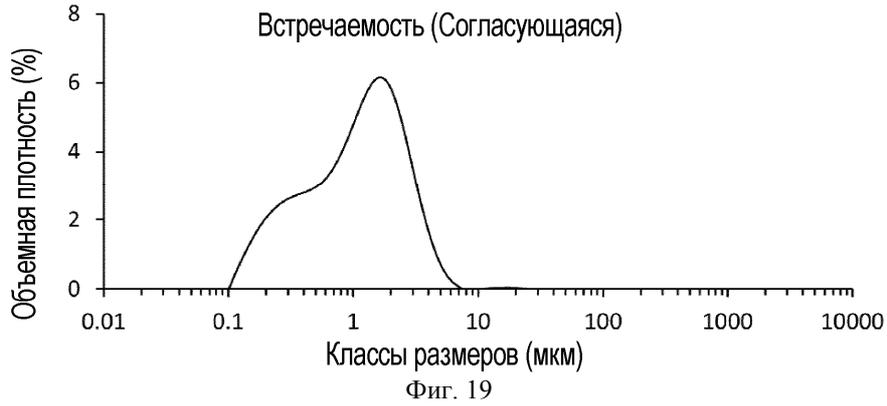
Фиг. 16

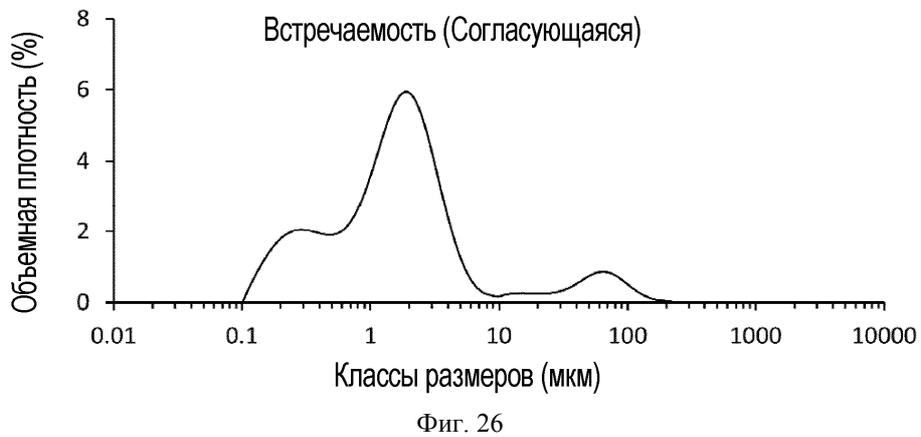
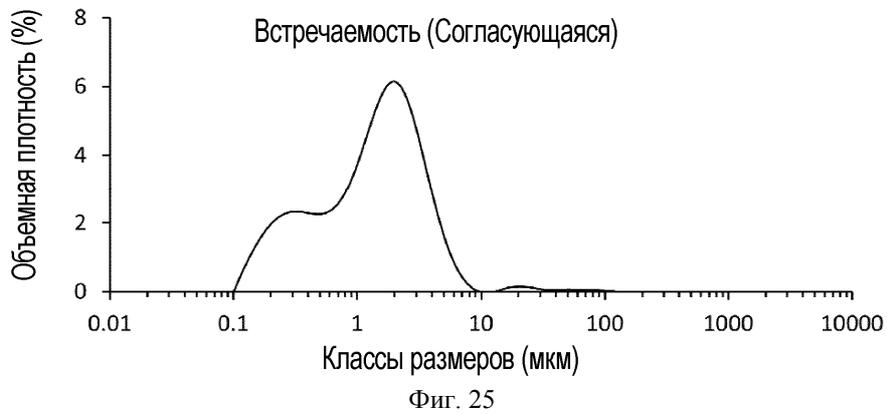
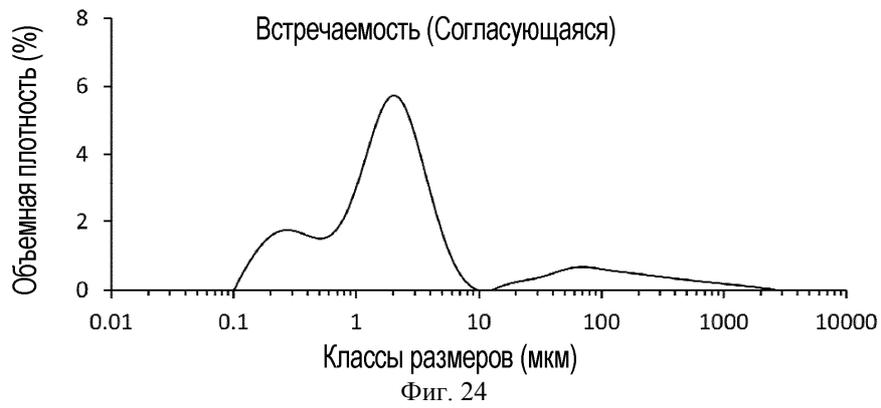
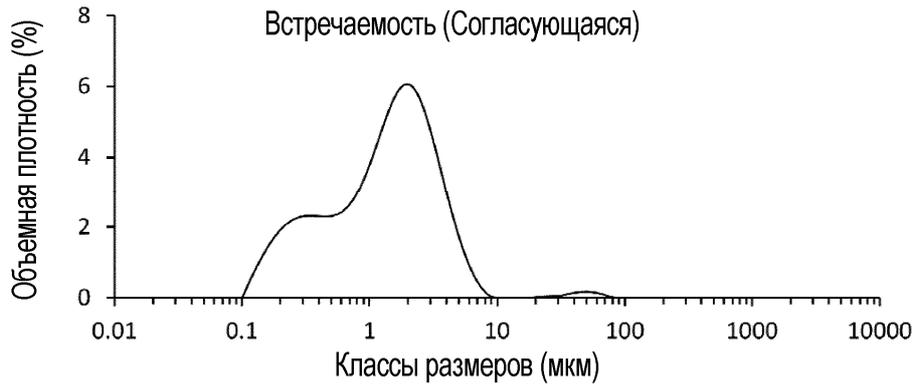


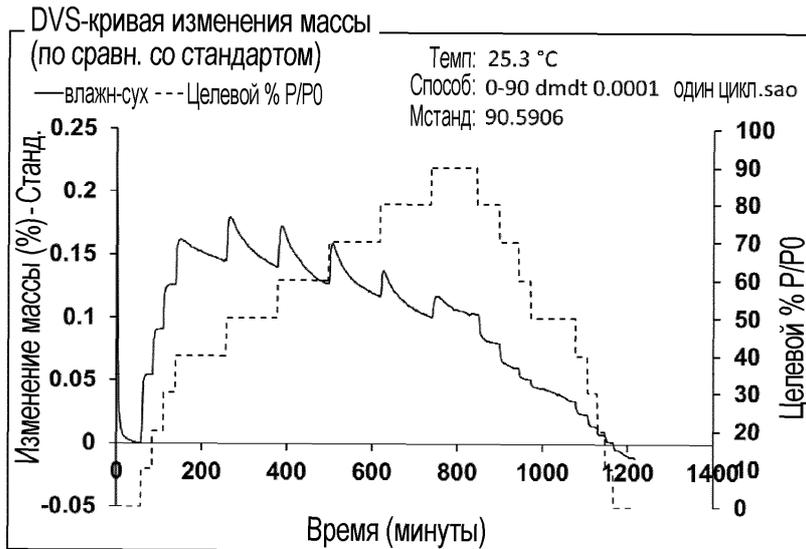
Фиг. 17



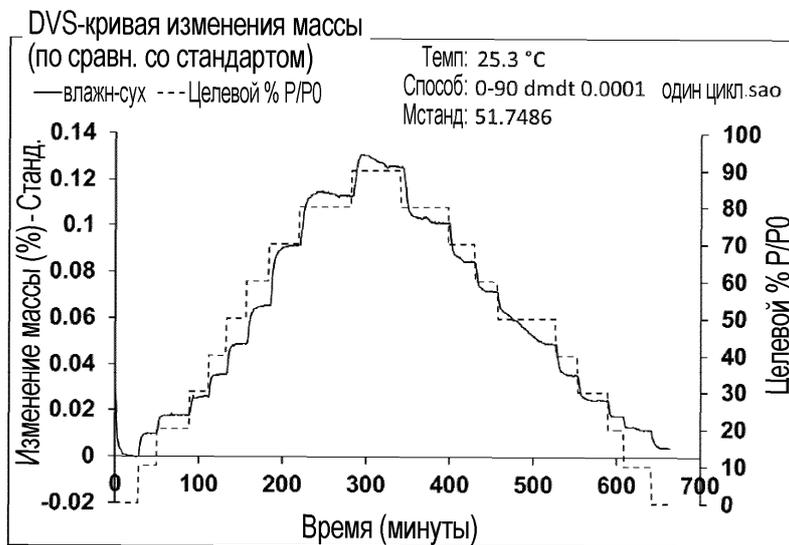
Фиг. 18



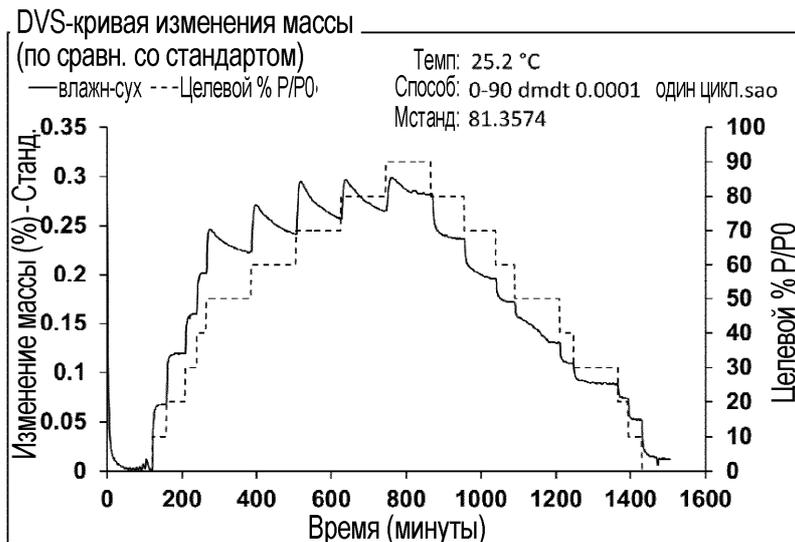




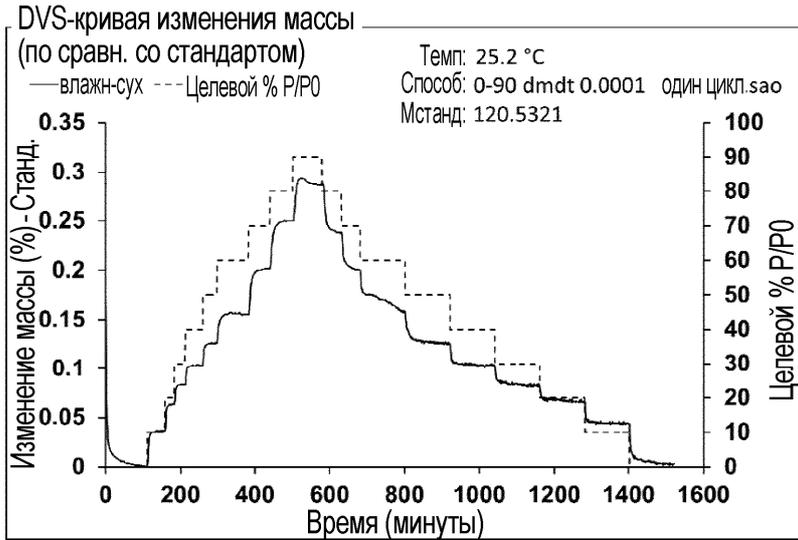
Фиг. 27



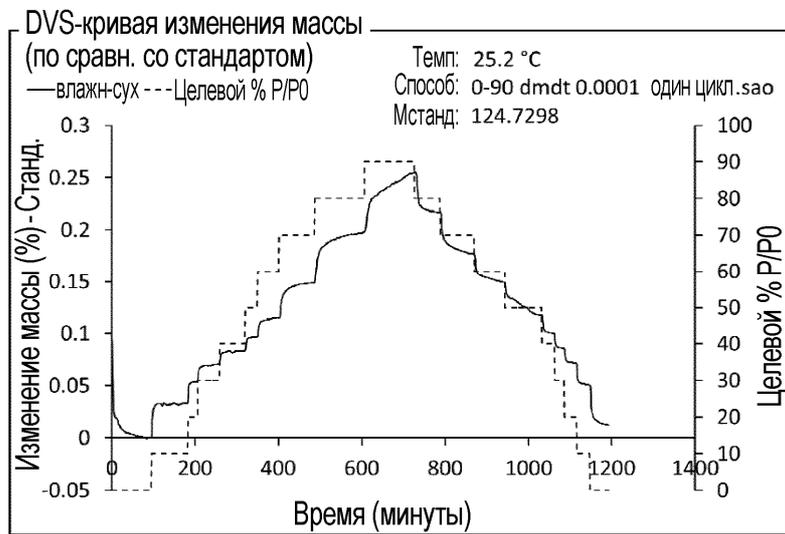
Фиг. 28



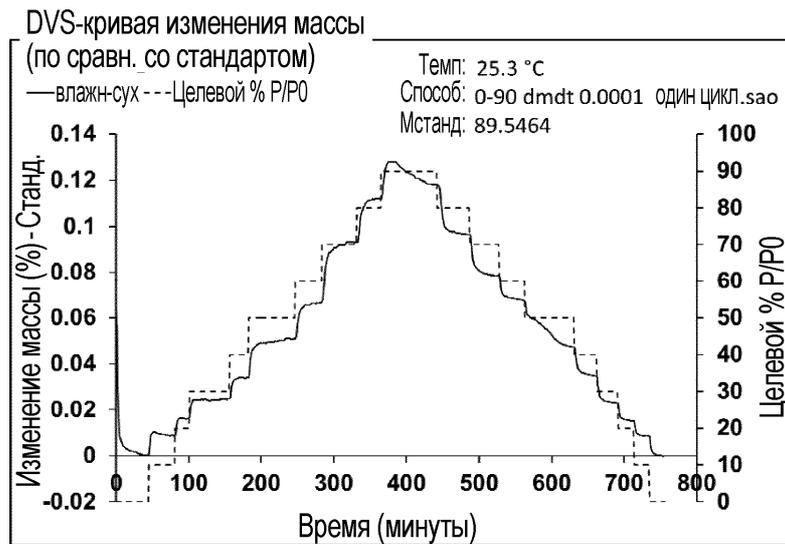
Фиг. 29



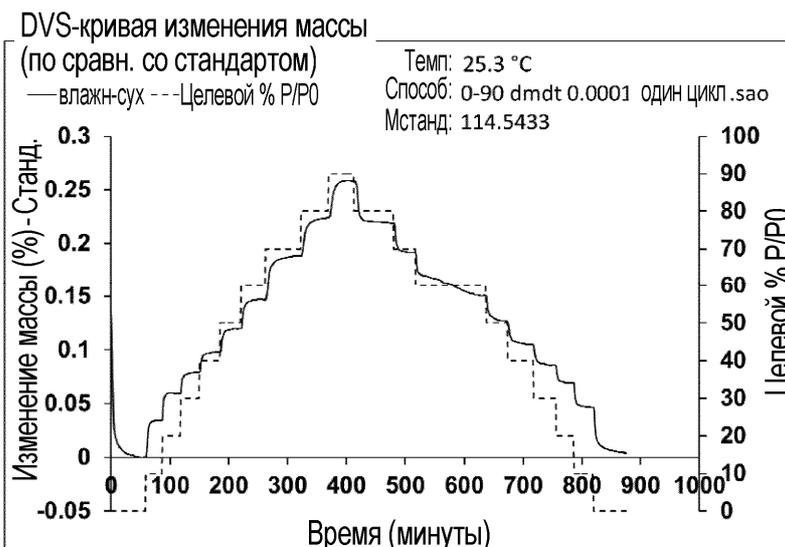
Фиг. 30



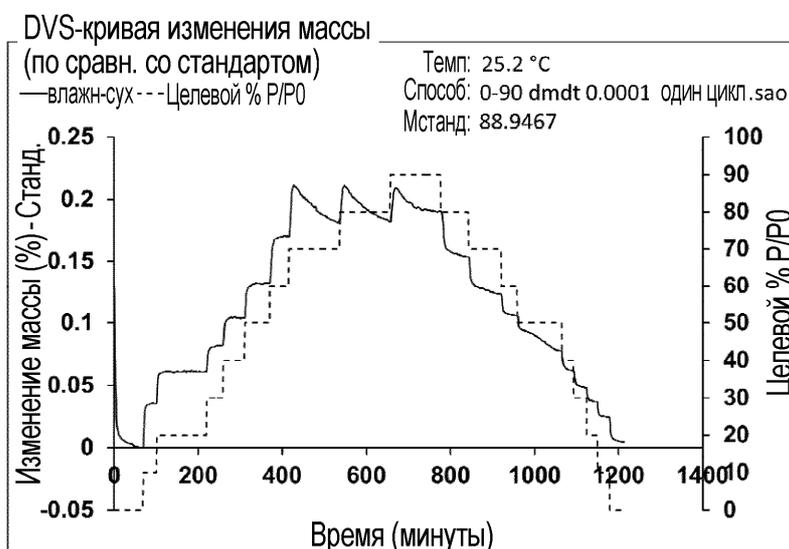
Фиг. 31



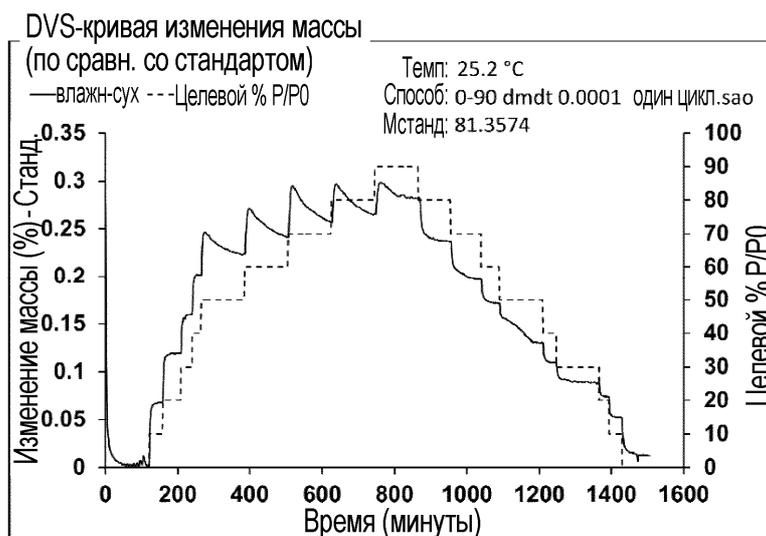
Фиг. 32



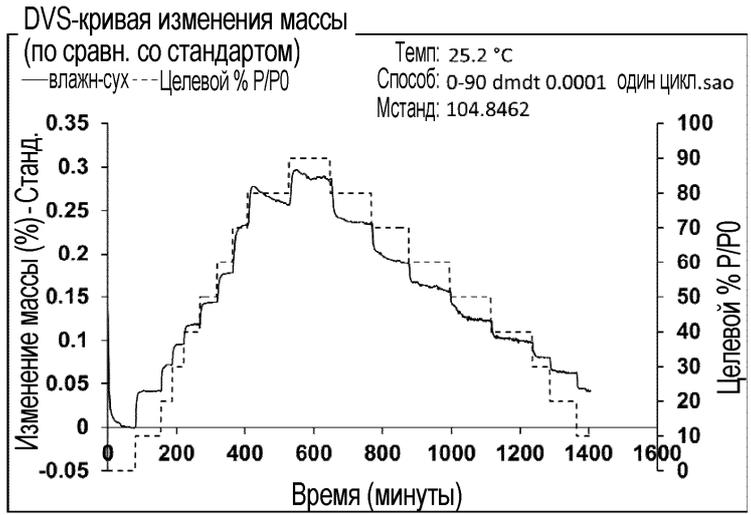
Фиг. 33



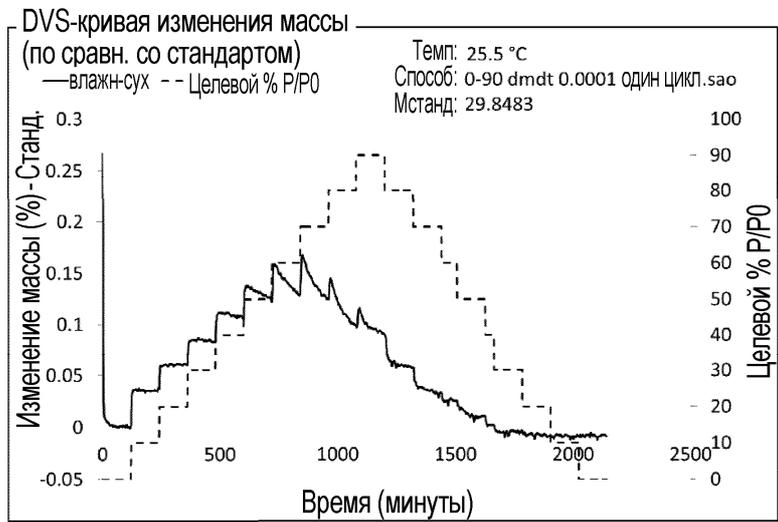
Фиг. 34



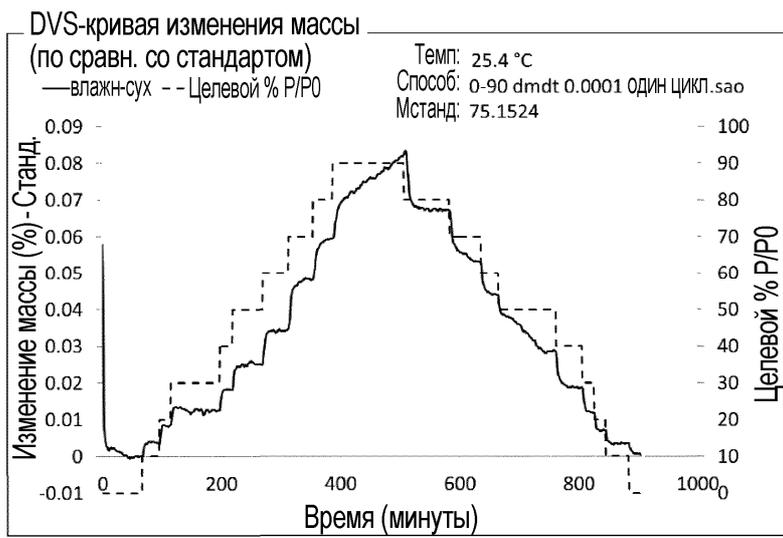
Фиг. 35



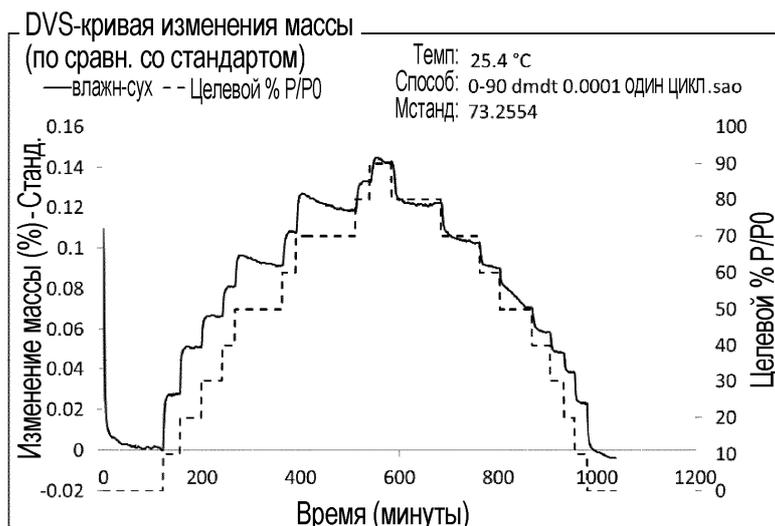
Фиг. 36



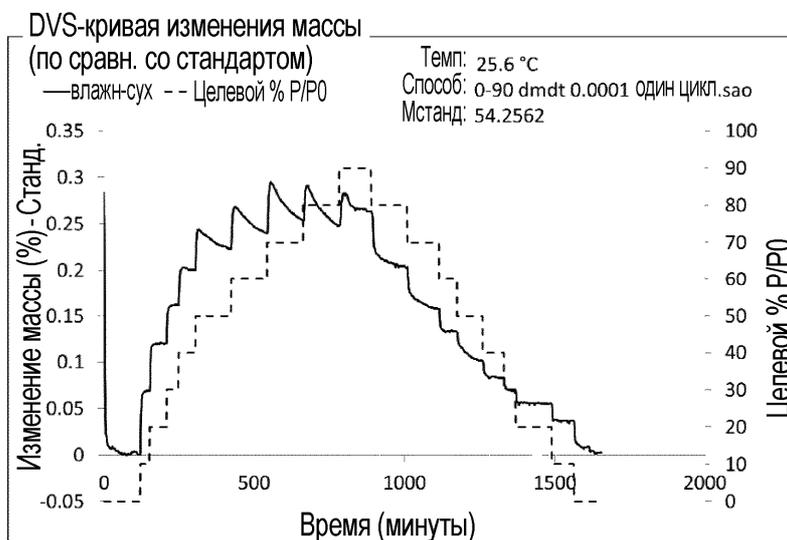
Фиг. 37



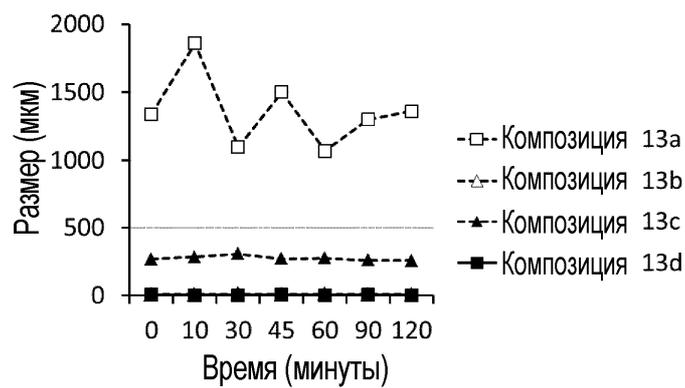
Фиг. 38



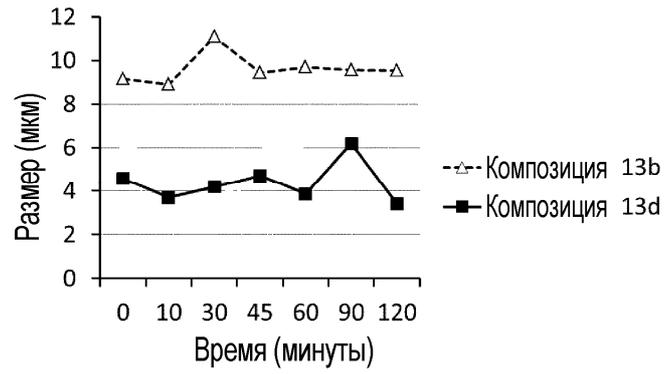
Фиг. 39



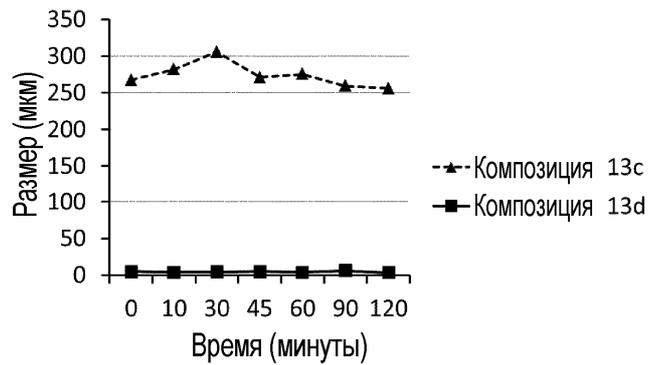
Фиг. 40



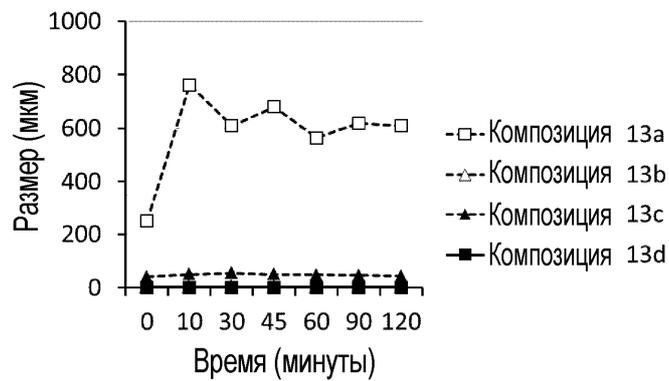
Фиг. 41



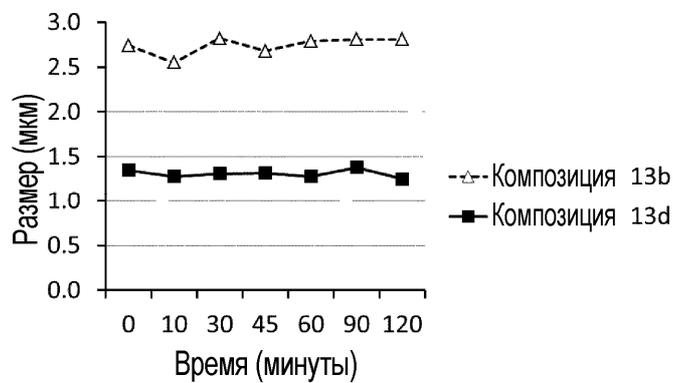
Фиг. 42



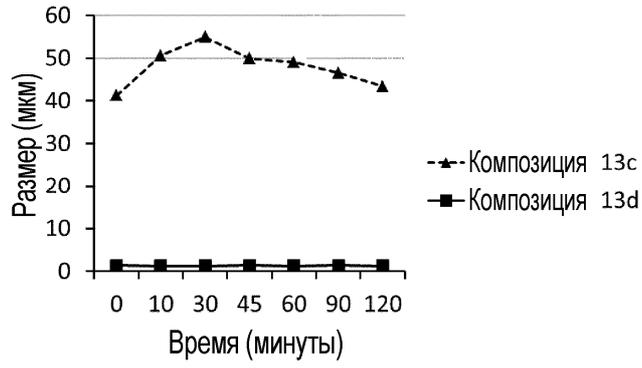
Фиг. 43



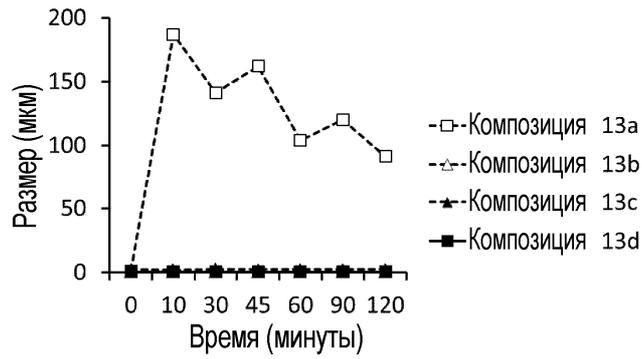
Фиг. 44



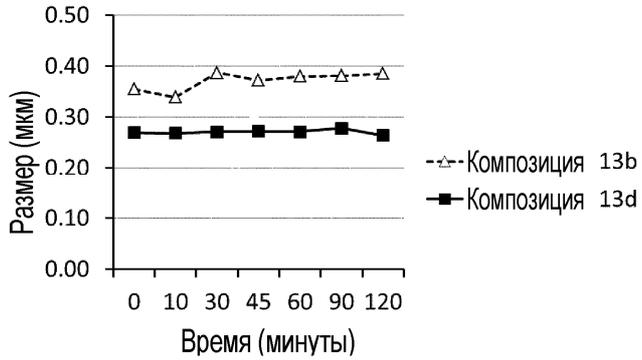
Фиг. 45



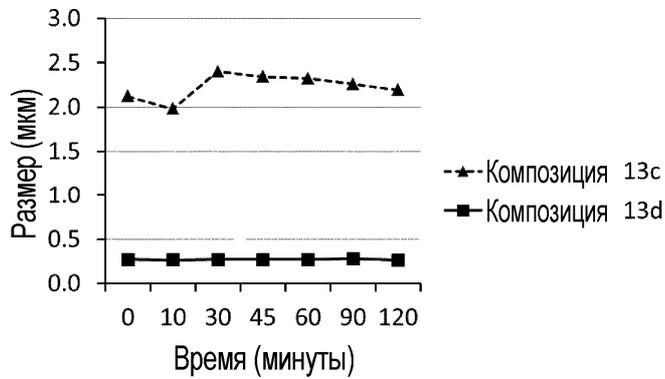
Фиг. 46



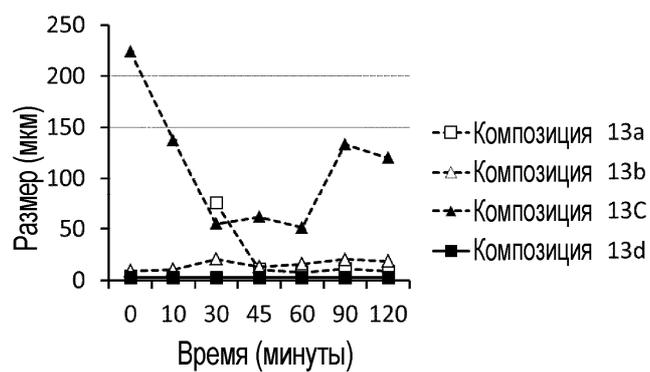
Фиг. 47



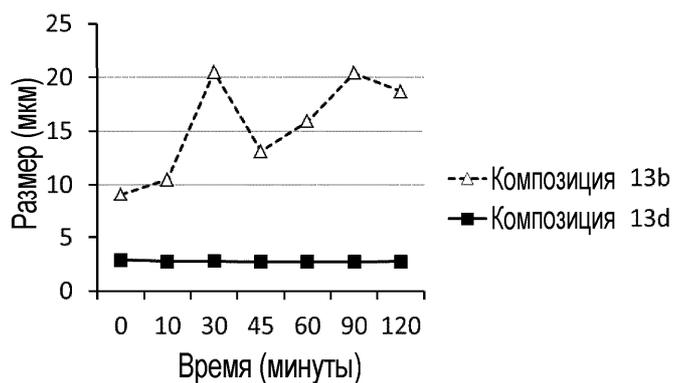
Фиг. 48



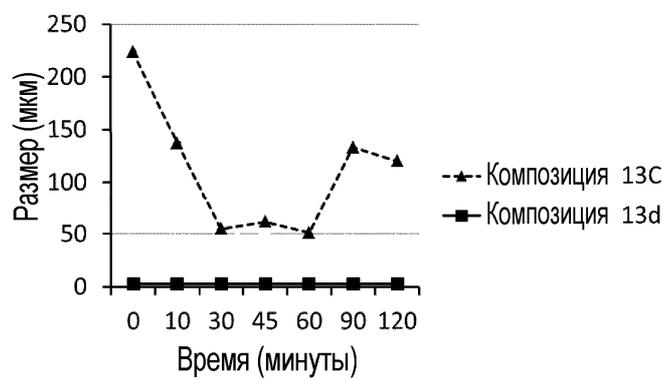
Фиг. 49



Фиг. 50

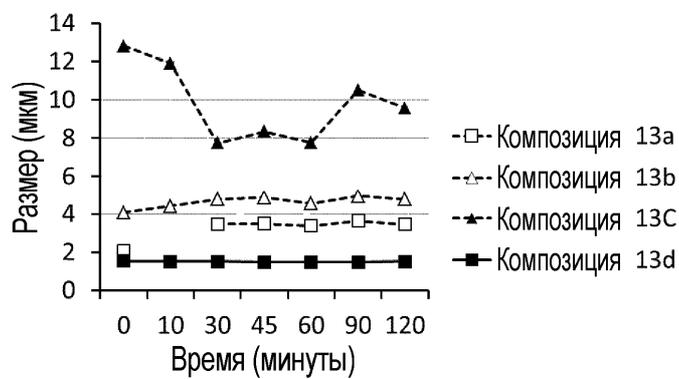


Фиг. 51

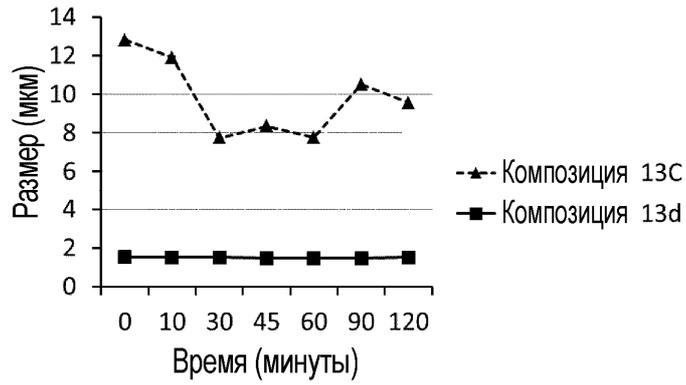


Фиг. 5

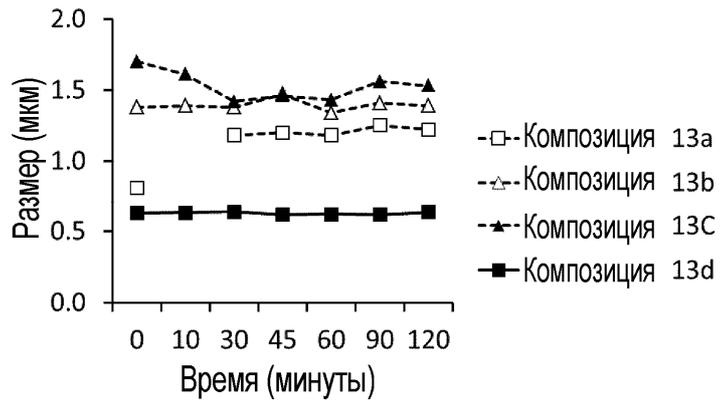
2



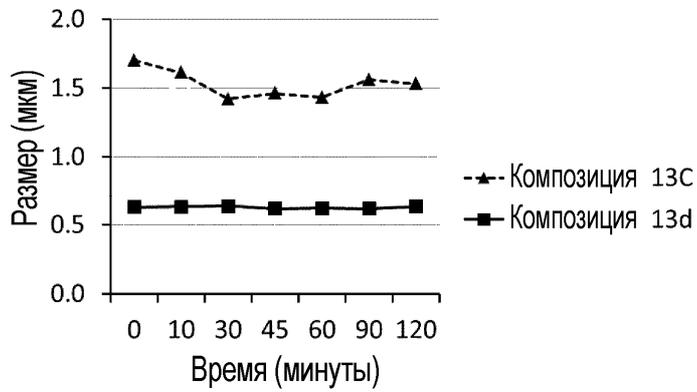
Фиг. 53



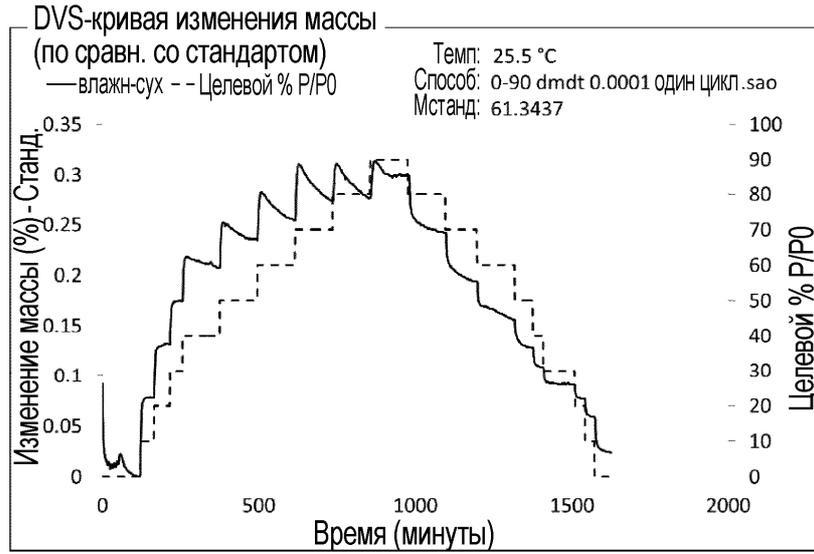
Фиг. 54



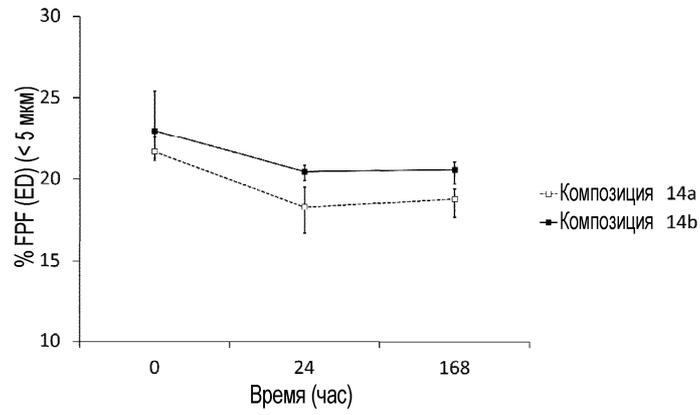
Фиг. 55



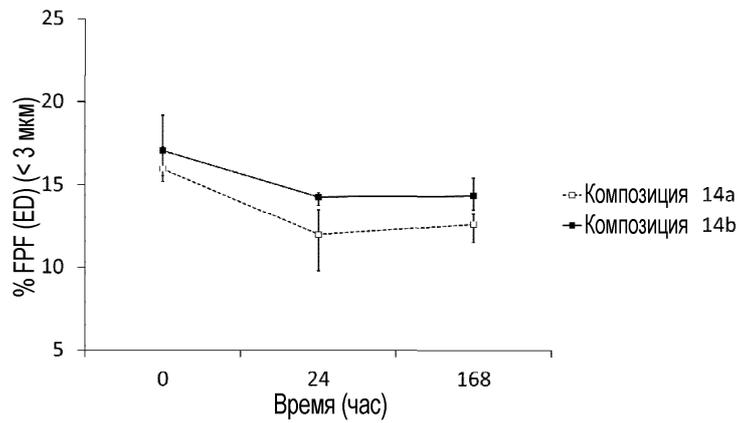
Фиг. 56



Фиг. 57



Фиг. 58



Фиг. 59

