

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037346**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.16

(21) Номер заявки
201890967

(22) Дата подачи заявки
2016.11.14

(51) Int. Cl. *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) **ПОРОШКОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ, СОДЕРЖАЩАЯ
ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИД И ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТА ДИГИДРАТ, СПОСОБ
ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ ПОРОШКОВОЙ КОМПОЗИЦИИ, ИНГАЛЯТОР
СУХОГО ПОРОШКА**

(31) **15194661.3**

(32) **2015.11.16**

(33) **EP**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/EP2016/077566**

(87) **WO 2017/085007 2017.05.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Кафиеро Клаудио, Ортензи Леонардо
(IT)**

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

(56) **WO-A-2015004243
US-A1-2003180227**

(57) Изобретение относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей комбинацию антихолинергического средства, агониста бета₂-адренорецептора длительного действия и, необязательно, ингаляционного кортикостероида, и к способу ее получения. Изобретение также относится к устройству, представляющему собой ингалятор сухого порошка, заполненный указанной сухой порошковой композицией, и к применению указанной сухой порошковой композиции для профилактики и/или лечения воспалительного и/или обструктивного заболевания дыхательных путей. В одном из вариантов заболевание представляет собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

B1**037346****037346****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к порошковой композиции для введения путем ингаляции посредством ингалятора сухого порошка.

В частности, настоящее изобретение относится к способу получения сухой порошковой композиции, содержащей комбинацию антихолинергического средства, агониста бета₂-адренорецептора и, необязательно, ингаляционный кортикостероид.

Предпосылки создания изобретения

Респираторные заболевания являются широко распространенной и важной причиной заболеваний и смертности по всему миру. Фактически, многие люди страдают от воспалительных и/или обструктивных заболеваний легких, категории, характеризующейся воспаленными и легко деформируемыми дыхательными путями, препятствием воздушному потоку, проблемами с дыханием и частыми посещениями клиник и госпитализациями. Типы воспалительных и/или обструктивных заболеваний легких включают астму, бронхоэктаз, бронхит и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

В частности, хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой многокомпонентное заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока и воспалением дыхательных путей. Обострения ХОБЛ оказывают значительное влияние на качество жизни, повседневную деятельность и общее благополучие пациентов и являются тяжким бременем для системы здравоохранения. Таким образом, цель терапии ХОБЛ включает не только облегчение симптомов и предотвращение прогрессирования заболевания, но и предотвращение и лечение обострений.

Хотя существующие методы лечения улучшают клинические симптомы и уменьшают воспаление дыхательных путей, они, безусловно, не замедляют длительное прогрессирование и не устраняют все компоненты заболевания. Поскольку бремя ХОБЛ продолжает увеличиваться, продолжаются исследования новых и улучшенных стратегий лечения для оптимизации фармакотерапии и, в частности, комбинированных терапий, учитывая их комплементарные способы действия, позволяющие воздействовать на многие компоненты заболевания. Данные последних клинических исследований показывают, что тройная терапия, объединяющая антихолинергическое средство с ингаляционным кортикостероидом и агонистом бета₂-адренорецептора длительного действия, может обеспечить клинические преимущества, дополнительно к тем, которые связаны с каждым лечением в отдельности, у пациентов с более тяжелой формой ХОБЛ.

В настоящее время существует несколько рекомендуемых классов терапии ХОБЛ, из которых бронходилататоры, такие как бета₂-агонисты и антихолинергические средства, являются главной опорой симптоматической терапии при заболеваниях легкой и средней степени тяжести, которые назначаются при необходимости при ХОБЛ легкой степени тяжести и в качестве поддерживающей терапии при ХОБЛ средней степени тяжести.

Указанные бронходилататоры эффективно вводят путем ингаляции, повышая, таким образом, терапевтический индекс и уменьшая побочные эффекты активного вещества.

Для лечения более тяжелых форм ХОБЛ, рекомендуется добавление ингаляционных кортикостероидов (ICS) к терапии бронходилататорами длительного действия. Комбинации терапий исследовали, учитывая их комплементарные способы действия, позволяющие воздействовать на многие компоненты заболевания. Данные последних клинических испытаний свидетельствуют о том, что тройная терапия, сочетающая антихолинергическое средство с бета₂-агонистом длительного действия (LABA) и ICS, может обеспечить клинические преимущества, дополнительные к тем, которые связаны с каждым лечением в отдельности, у пациентов с умеренными или тяжелыми формами респираторных заболеваний, особенно с ХОБЛ от умеренной до тяжелой формы.

Представляющая интерес тройная комбинация, которая в настоящее время находится в стадии исследования, включает:

- i) формотерол, особенно его фумаратную соль (далее обозначаемую как FF), агонист бета-2 адренергического рецептора длительного действия, который в настоящее время используют клинически при лечении астмы, ХОБЛ и связанных с ними расстройств;
- ii) гликопиррония бромид, антихолинергическое средство, недавно одобренное для поддерживающего лечения ХОБЛ;
- iii) беклометазона дипропионат (BDP), сильный противовоспалительный кортикостероид, доступный под большим количеством брендов для профилактики и/или лечения астмы и других респираторных заболеваний.

Порошковые композиции для ингаляции при помощи ингаляторов сухого порошка (DPI), содержащие все три указанных активных ингредиента в фиксированной комбинации, описаны в WO 2015/004243. Указанная композиция использует преимущества технологической платформы, раскрытой в WO 01/78693, предусматривающие использование носителя, состоящего из фракции крупных частиц эксципиента и фракции из мелкодисперсных частиц эксципиента и стеарата магния.

Однако идея WO 2015/004243 сфокусирована главным образом на обеспечении порошковой композиции, в которой все активные ингредиенты имеют очень мелкий размер частиц для достижения дис-

тальных отделов респираторного тракта.

С другой стороны, для лечения некоторых форм респираторных заболеваний ХОБЛ, чтобы максимизировать бронходилатацию, было бы целесообразно обеспечить порошковую композицию, в которой антихолинергическое лекарственное средство может также существенным образом достигать верхнего отдела респираторного тракта для поддержания их бронхолитической активности, в то же время позволяя ингаляционному кортикостероиду и LABA большей частью достигать бронхиоло-альвеолярной дистальной части.

Эта задача решается композицией по настоящему изобретению и способом ее получения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на способ получения порошковой композиции для ингаляции для применения в ингаляторе сухого порошка, при этом указанная порошковая композиция содержит:

(А) носитель, включающий:

(а) фракцию крупных частиц физиологически приемлемого носителя, имеющую средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм; и

(b) фракцию мелкодисперсных частиц, состоящую из смеси 90-99,5 мас.% частиц физиологически приемлемого эксципиента и 0,5-10 мас.% соли жирной кислоты, где по меньшей мере 90% всех указанных мелкодисперсных частиц имеют объемный диаметр меньше чем 15 мкм,

где массовое соотношение указанных мелкодисперсных частиц к указанным крупным частицам от 5:95 до 30:70;

(с) фракцию среднемелких частиц антимускаринового лекарственного средства; и

(В) микронизированные частицы антимускаринового лекарственного средства и β_2 -агониста длительного действия в качестве активных ингредиентов,

где указанный способ включает:

(i) смешивание указанного носителя, указанного β_2 -агониста длительного действия в сосуде шейкер-миксера при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение не менее чем 60 мин с получением первой смеси; и

(ii) добавление указанного антимускаринового лекарственного средства к указанной первой смеси с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не выше 16 об/мин в течение не более 40 мин,

где β_2 -агонист длительного действия выбран из группы, состоящей из формотерола, салметерола, индакатерола, олодатерола и вилантерола;

антимускариновое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из гликопиррония бромида или хлорида, тиотропия бромида, умеклидиния бромида и аклидиния бромида;

ингаляционный кортикостероид выбран из группы, состоящей из беклометазона дипропионата и формы его моногидрата, будесонида, флутиказона пропионата, флутиказона фуруата и мометазона фуруата.

В другом варианте способа на стадии (i) получения указанной композиции добавляют ингаляционный кортикостероид.

В другом варианте способа (В) дополнительно включает микронизированные частицы ингаляционного кортикостероида в качестве активного агента.

Во втором аспекте настоящее изобретение направлено на порошковую композицию для применения в любом ингаляторе сухого порошка, содержащую:

(А) носитель, включающий:

(а) фракцию крупных частиц физиологически приемлемого носителя, имеющего средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм; и

(b) фракцию мелкодисперсных частиц, состоящую из смеси от 90 до 99,5 мас.% частиц физиологически приемлемого эксципиента и от 0,5 до 10 мас.% стеарата магния, где по меньшей мере 90% всех указанных мелкодисперсных частиц имеют объемный диаметр меньше чем 15 мкм; и

(с) фракцию среднемелких частиц,

где массовое соотношение указанных мелкодисперсных частиц к указанным крупным частицам составляет от 5:95 до 30:70; и

(В) микронизированные частицы гликопиррония бромида и формотерола fumarата дигидрата в качестве активных ингредиентов,

где указанную композицию получают способом, включающим:

(i) смешивание указанного носителя, указанного формотерола fumarата дигидрата в сосуде шейкер-миксера при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение не менее 60 мин с получением первой смеси; и

(ii) добавление указанного гликопиррония бромида к указанной первой смеси с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не выше 16 об/мин в течение не более 40 мин; и

при этом фракция среднемелких частиц гликопиррония бромида составляет более чем 25%.

В другом варианте порошковой композиции на стадии (i) получения указанной композиции добавляют беклометазона дипропионат.

В другом варианте порошковой композиции (B) дополнительно включает микронизированные частицы беклометазона пропионата в качестве активного агента.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к устройству, представляющему собой ингалятор сухого порошка, заполненный вышеуказанными сухими порошковыми композициями.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к применению заявленных композиций для профилактики и/или лечения воспалительного и/или обструктивного заболевания дыхательных путей, в частности астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Определения

Термины "антагонисты мускариновых рецепторов", "антимускариновые лекарственные средства" и "антихолинергические лекарственные средства" можно использовать как синонимы.

Термин "фармацевтически приемлемая соль гликопирролата" относится к соли соединения (3S,2'R),(3R,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния в рацемической смеси приблизительно 1:1, также известной как соль гликопиррония.

Термин "фармацевтически приемлемая соль формотерола" относится к соли соединения 2'-гидрокси-5'-[(RS)-1-гидрокси-2-{[(RS)-пара-метокси- α -метилфенэтил]амино}этил]форманилида.

Термин "беклометазона дипропионат" относится к соединению (8S,9R,10S,11S, 13S,14S,16S,17R)-9-хлор-11-гидрокси-10,13,16-триметил-3-оксо-17-[2-(пропионилокси)ацетил]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-17-ил пропионату.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает неорганические и органические соли. Примеры органических солей могут включать формиат, ацетат, трифторацетат, пропионат, бутират, лактат, цитрат, тартрат, малат, малеат, сукцинат, метансульфонат, бензолсульфонат, ксинафоат, памоат и бензоат. Примеры неорганических солей могут включать фторид, хлорид, бромид, йодид, фосфат, нитрат и сульфат.

Термин "физиологически приемлемый эксципиент" относится к фармакологически инертному веществу, используемому в качестве носителя. В контексте настоящего изобретения соли жирных кислот, которые также являются физиологически приемлемыми эксципиентами, рассматривают в качестве добавок.

Выражение "шейкер-миксер" относится к универсальному смесителю с широким и регулируемым диапазоном скорости вращения и инверсионными циклами. В указанных миксерах контейнер для смешивания установлен в карданном подвесе. Две оси вращения расположены перпендикулярно друг другу и приводятся в движение независимо. Направление вращения и скорость вращения обеих осей подвергаются постоянному и независимому изменению. Настройка таких параметров процесса смешивания может гарантировать высокое значение эффективности смешивания. Типичный шейкер-миксер коммерчески доступен как dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Switzerland) или миксер 3D.S (Erhard Muhr GmbH, Germany).

Выражение "тумблер миксер" относится к миксеру, который работает с разной продолжительностью смешивания и скоростями смешивания, но с характерным движением, характеризующимся взаимодействием вращения, поступательного движения и инверсии.

Типичный тумблер миксер является коммерчески доступным как Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Switzerland).

Выражение "мгновенный миксер или с высоким усилием сдвига" относится к миксерам, в которых ротор или рабочее колесо вместе со стационарным компонентом, известным как статор, используют в равной степени в резервуаре, содержащем порошок для смешивания, для создания сдвига.

Типичными миксерами с высоким усилием сдвига являются P 100 и P 300 (Diosna GmbH, Germany), Roto Mix (IMA, Italy) и Cyclomix™ (Hosokawa Микрон Group Ltd, Japan).

Термин "микронизированный" относится к веществу, имеющему размер несколько микрон.

Термин "крупный" относится к веществу, имеющему размер 100 или несколько сотен микрон.

В общих чертах, размер частиц определяют количественно путем измерения характеристического диаметра эквивалентной сферы, известного как объемный диаметр, методом лазерной дифракции.

Размер частиц также можно определить количественно путем измерения массового диаметра при помощи подходящего известного инструмента, такого как, например, ситовый анализатор.

Объемный диаметр (VD) связан с массовым диаметром (MD) плотностью частиц (при условии, что плотность не зависит от размера частиц).

В настоящей документе размер частиц активных ингредиентов и фракции мелкодисперсных частиц выражен как объемный диаметр, в то время как размер крупных частиц выражен как массовый диаметр.

Частицы имеют нормальное (гауссовское) распределение, которое определяют как объемный или массовый медианный диаметр (VMD или MMD), что соответствует объемному или массовому диаметру 50 мас.% частиц, и, необязательно, как объемный или массовый диаметр 10 и 90% частиц соответственно.

Другой общий подход для определения распределения частиц по размерам включает ссылку на три значения:

- i) медианный диаметр $d(0,5)$, который представляет собой диаметр, где 50% распределения является выше и 50% является ниже;
- ii) $d(0,9)$, где 90% распределения является ниже этого значения;
- iii) $d(0,1)$, где 10% распределения является ниже этого значения.

Диапазон представляет собой ширину распределения на основании 10, 50 и 90% квантилей и рассчитывается по формуле

$$\text{Диапазон} = \frac{D[v, 0.9] - D[v, 0.1]}{D[v, 0.5]}$$

В общих чертах, частицы с одинаковым или похожим VMD или MMD могут иметь разное распределение частиц по размерам и, в частности, разную ширину гауссовского распределения, как представлено значениями $d(0,1)$ и $d(0,9)$.

При аэрозользации размер частиц выражают как массовый аэродинамический диаметр (MAD), в то время как распределение частиц по размерам выражают как массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD) и геометрическое стандартное отклонение (GSD). MAD указывает способность частиц транспортироваться, будучи суспендированными в воздушном потоке. MMAD соответствует массовому аэродинамическому диаметру 50 мас.% частиц.

В конечной композиции размер частиц активных ингредиентов может быть определен с помощью сканирующей электронной микроскопии в соответствии с методами, известными специалистам в данной области техники.

Термин "твердые гранулы" относится к сферическим или полусферическим единицам, сердцевина которых состоит из крупных частиц эксципиента.

Термин "сферонизация" относится к процессу округления частиц, которое происходит при обработке.

Термин "хорошая текучесть" относится к композиции, которая легко поддается обработке в процессе изготовления и способна обеспечить точную и воспроизводимую доставку терапевтически эффективной дозы.

Характеристики текучести можно оценить при помощи различных критериев, таких как угол естественного откоса, индекс Карра, индекс Хауснера или скорость потока через отверстие.

В контексте настоящего описания свойства текучести тестировали путем измерения скорости потока через отверстие в соответствии со способом, описанным в Европейской фармакопее (Eur. Ph.) 8.6, 8-е изд. Выражение "хорошая гомогенность" относится к порошку, в котором при смешивании однородность распределения компонента, выраженная как коэффициент вариации (CV), также известный как относительное стандартное отклонение (RSD), составляет менее 5,0%. Ее обычно определяют в соответствии с известными способами, например путем отбора образцов из разных частей порошка и тестирования компонента при помощи ВЭЖХ или других эквивалентных аналитических методов.

Выражение "респираторная фракция" относится к показателю, такому как процент активных частиц, которые будут попадать в легкие пациента.

Респираторную фракцию оценивают *in vitro* с использованием подходящего устройства, такого как каскадный импактор Андерсена (ACI), многоступенчатый жидкостной импиджер (MLSI) или импактор нового поколения (NGI), в соответствии с процедурами, описанными в общих фармакопеях, в частности в Европейской фармакопее (Eur. Ph.) 8.4, 8-е изд. Ее вычисляют как процентное отношение массы мелкодисперсных частиц (ранее называвшейся дозой мелкодисперсных частиц) к доставляемой дозе.

Доставляемую дозу рассчитывают из кумулятивного осаждения в устройстве, тогда как массу мелкодисперсных частиц рассчитывают из осаждения частиц, имеющих диаметр $<5,0$ мкм.

В контексте настоящего изобретения композиция определяется как ультрадисперсная композиция, когда при ингаляции активные ингредиенты доставляются с фракцией частиц, имеющих размер частиц, равный или меньше чем 2,0 мкм, равной или больше чем 20%, предпочтительно равной или больше чем 25%, более предпочтительно равной или больше чем 30%, и/или она способна доставлять фракцию частиц, имеющих размер частиц, равный или меньше чем 1,0 мкм, равную или больше чем 10%.

Термин "ФМЧ среднемелких частиц" определяется как фракция доставляемой дозы с размером частиц в диапазоне от 2,0 до 5,0. ФМЧ среднемелких частиц более 25% является показателем хорошего осаждения в проксимальной части легких.

Выражение "физически стабильный в устройстве перед использованием" относится к композиции, в которой активные частицы по существу не сегрегируют и/или не отделяются от поверхности частиц носителя как в процессе получения сухого порошка, так и в устройстве подачи перед использованием. Тенденция к сегрегации может быть оценена согласно Staniforth et al. J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982, и считается приемлемой, если распределение активного ингредиента в порошковой композиции после испытания, выраженное как относительное стандартное отклонение (RSD), не изменяется существенно по сравнению с таким распределением в композиции перед испытанием.

Выражение "химически стабильный" относится к композиции, которая при хранении соответствует требованиям EMEA Guideline CPMP/QWP/122/02, ссылающихся на "Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products".

Термин "покрытие поверхности" относится к покрытию поверхности частиц носителя путем образования пленки стеарата магния вокруг указанных частиц. Толщина пленки, оцененная при помощи рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (XPS), составляет приблизительно менее 10 нм. Процент покрытия поверхности указывает степень, в которой стеарат магния покрывает поверхность всех частиц носителя.

Термин "профилактика" означает подход для снижения риска возникновения заболевания.

Термин "лечение" означает подход для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желаемые клинические результаты могут включать, но не ограничиваются этим, облегчение или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или ослабление состояния болезни и ремиссию (будь то частичная или полная), независимо от того, является она определяемой или неопределяемой. Термин также может означать продление выживания по сравнению с ожидаемым выживанием при отсутствии лечения.

Согласно глобальной инициативе по борьбе с бронхиальной астмой (GINA) "неконтролируемая персистирующая астма" определяется как форма, характеризующаяся ежедневными симптомами, частыми обострениями, частыми симптомами ночной астмы, ограничением физической активности, объемом форсированного выдоха за 1 с (FEV_1), равным или меньше 80%, по предварительной оценке и с вариабельностью более 30%. Согласно руководящим указаниям от 2014 года глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (GINA) "частично неконтролируемая астма" определяется как форма, характеризующаяся ежедневными симптомами менее чем два раза в неделю, менее чем два раза в месяц, симптомами ночной астмы и объемом форсированного выдоха за 1 с (FEV_1) более 80%, с вариабельностью в диапазоне от 20 до 30%.

Согласно руководящим указаниям глобальной инициативы по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких (GOLD) "тяжелая ХОБЛ" представляет собой форму, характеризующуюся отношением между FEV_1 и форсированной жизненной емкостью легких (FVC) менее 0,7 и прогнозируемым FEV_1 между 30 и 50%. Очень тяжелая форма дополнительно характеризуется хронической респираторной недостаточностью.

"Терапевтически эффективная доза" означает количество активных ингредиентов, вводимых в одно и то же время путем ингаляции при приведении в действие ингалятора. Указанная доза может быть доставлена за одно или несколько приведений в действие устройства, предпочтительно за одно приведение в действие (выстрел) ингалятора. Термин "приведение в действие" относится к выпуску активных ингредиентов из устройства при помощи одной активации (например, механической или дыхательной).

Если в настоящем описании указан числовой диапазон, то конечные точки включены.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение направлено на способ получения сухой порошковой композиции для применения в ингаляторе сухого порошка (DPI), включающей носитель и микронизированные частицы антихолинергического средства, ингаляционного кортикостероида (ICS) и β_2 -агониста длительного действия (LABA) в качестве активных ингредиентов.

Активный ингредиент LABA, который может присутствовать в форме его фармацевтически приемлемых солей и/или в форме сольвата, может быть выбран из группы, которая включает, но не ограничивается этим, формотерол, салметерол, индакатерол, олодатерол, вилантерол и соединение, являющееся агонистом β_2 -адренорецептора сверхдлительного действия (uLABA), зарегистрированное с кодом AZD3199.

Антихолинергическое средство, которое обычно присутствует в форме фармацевтически приемлемых неорганических солей, может быть выбрано из группы, которая включает, но не ограничивается этим, гликопиррония бромид или хлорид, тиотропия бромид, умеклидиния бромид, аклидиния бромид и соединение зарегистрированное с кодом GSK 233705.

ICS, который может быть безводным или присутствовать в форме гидратов, может быть выбран из группы, которая включает, но не ограничивается этим, беклометазона дипропионат и его моногидратной формы, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат и мометазона фуруат.

Предпочтительно LABA представляет собой формотерола фумарата дигидрат, ICS представляет собой беклометазона дипропионат, и антихолинергическое средство представляет собой гликопиррония бромид.

Носитель А) включает фракцию крупных частиц эксципиента а) и фракцию мелкодисперсных частиц б).

Крупные частицы эксципиента фракции а) должны иметь массовый медианный диаметр, равный или больше чем 175 мкм.

Предпочтительно все крупные частицы имеют массовый диаметр в диапазоне между 100 и 600 мкм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовый диаметр указанных крупных частиц может быть в диапазоне между 150 и 500 мкм, предпочтительно между 200 и 400 мкм.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения массовый диаметр крупных частиц находится в диапазоне от 210 и 360 мкм.

Как правило, специалист может выбрать наиболее подходящий размер крупных частиц эксципиента, если они коммерчески доступны, или путем просеивания, с использованием подходящего классификатора.

Предпочтительно крупные частицы эксципиента могут иметь относительно высокощелистую поверхность, т.е. на которой имеются щели и впадины и другие углубления, называемые здесь в общем трещинами. "Относительно высокощелистые" крупные частицы можно определить по индексу трещин и/или коэффициенту шероховатости, как описано в WO 01/78695 и WO 01/78693, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки, и они могут быть охарактеризованы в соответствии с содержащимся в них описанием. Предпочтительно индекс трещин указанных крупных частиц по меньшей мере 1,25, предпочтительно по меньшей мере 1,5, более предпочтительно по меньшей мере 2,0. Указанные крупные частицы также могут быть охарактеризованы такими показателями, как насыпная плотность или общая пористость, измеренными, как указано в WO 01/78695.

Насыпная плотность указанных крупных частиц предпочтительно может быть меньше чем $0,8 \text{ г/см}^3$, предпочтительно между $0,8$ и $0,5 \text{ г/см}^3$. Общая пористость может быть по меньшей мере $0,8 \text{ см}^3$, предпочтительно по меньшей мере $0,9 \text{ см}^3$.

Фракция мелкодисперсных частиц b), в свою очередь, состоит из 90-99,5 мас.% частиц физиологически приемлемого эксципиента и 0,5-10 мас.% стеарата магния, где по меньшей мере 90% указанных частиц имеют объемный диаметр меньше чем 15 мкм, предпочтительно меньше чем 12 мкм.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения указанную фракцию b) можно получить, подвергая частицы эксципиента и частицы стеарата магния ко-микронизации путем измельчения, предпочтительно в шаровой мельнице.

В некоторых случаях ко-микронизация в течение по меньшей мере 2 ч может быть предпочтительной, хотя должно быть понятно, что время обработки, как правило, должно быть таким, чтобы достигалось желаемое уменьшение размера. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения частицы подвергают ко-микронизации с использованием струйной мельницы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере 90% частиц фракции b) имеют объемный диаметр меньше чем 15 мкм, предпочтительно меньше чем 12 мкм, а также объемный медианный диаметр указанных частиц составляет от 3 до 7 мкм, предпочтительно между 4 и 6 мкм, и не больше чем 10% указанных частиц имеют диаметр меньше чем 2,5 мкм, предпочтительно меньше чем 2,0 мкм.

Для достижения контроля указанного выше размера частиц, который позволяет улучшить текучесть порошка, смесь микронизированных частиц эксципиента, необязательно микронизированными, с частицами стеарата магния подвергают совместному смешиванию в любом подходящем смесителе предпочтительно в течение по меньшей мере 1 ч, более предпочтительно в течение по меньшей мере 2 ч или в высокомоощном смесителе в течение более чем 30 мин, предпочтительно в течение по меньшей мере 1 ч, более предпочтительно в течение по меньшей мере 2 ч либо компоненты подвергают совместному смешиванию в высокомоощном устройстве в течение меньше чем около 30 мин, предпочтительно меньше чем 20 мин, как раскрыто в находящейся на совместном рассмотрении заявке WO 2015/004243, содержание которой включено посредством ссылки.

Поскольку стадия совместного смешивания не изменяет размер частиц фракции указанных частиц, специалист в данной области должен выбрать подходящий размер мелкодисперсных частиц физиологически приемлемого эксципиента, а также соли жирной кислоты либо путем просеивания, либо путем использования классификатора для достижения желаемого распределения частиц по размерам.

Материалы для желаемого распределения частиц по размерам также коммерчески доступны.

Было обнаружено, что технологическая платформа, раскрытая в WO 01/78693, может быть подходящей для получения композиции сухого порошка, включающей три разных активных ингредиента при разных терапевтически эффективных дозах.

Предпочтительно мелкие и крупные частицы эксципиента могут состоять из любого фармакологически инертного физиологически приемлемого материала или комбинации материалов; предпочтительные эксципиенты представляют собой такие, которые образованы из кристаллических сахаров, в частности лактозы; наиболее предпочтительно представляют собой такие, которые образованы из α -лактозы моногидрата.

Предпочтительно как крупные частицы эксципиента, так и мелкие частицы эксципиента состоят из α -лактозы моногидрата.

Предпочтительно соль жирной кислоты, которая действует как добавка для улучшения респираторной фракции, состоит из соли жирных кислот, таких как лауриновая кислота, пальмитиновая кисло-

та, стеариновая кислота, бегеновая кислота, или их производных (таких как сложные эфиры и соли). Конкретными примерами таких веществ являются стеарат магния; стеарилфумарат натрия; стеариллактат натрия; лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния.

Предпочтительной солью жирной кислоты является стеарат магния.

Предпочтительно, когда стеарат магния используют в качестве добавки, он покрывает поверхность частиц эксципиента тонкодисперсной фракции b) так, чтобы степень покрытия поверхности была по меньшей мере 10%, более предпочтительно более 20%.

В некоторых вариантах осуществления, в зависимости от количества стеарата магния, а также от условий обработки, может достигаться степень покрытия поверхности более 50%, предпочтительно более 60%.

Степень, в которой стеарат магния покрывает поверхность частиц эксципиента, может быть определена с помощью рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (XPS), хорошо известного инструмента для определения степени, а также однородности распределения некоторых элементов на поверхности других веществ. В устройстве XPS фотоны определенной энергии используются для возбуждения электронных состояний атомов ниже поверхности образца. Электроны, вытесненные с поверхности, энергетически фильтруются через полусферический анализатор (HSA) до того, как интенсивность для определенной энергии регистрируется детектором. Поскольку электроны остова в атомах твердого тела квантуются, полученные энергетические спектры имеют резонансные пики, характерные для электронной структуры атомов на поверхности образца.

Обычно измерения XPS осуществляют на устройстве Axis-Ultra, доступном от Kratos Analytical (Манчестер, Великобритания) с использованием монохроматизированного излучения Al K α (1486,6 эВ), работающего при эмиссионном токе 15 мА и потенциале анода 10 кВ (150 Вт). Для компенсации заряда изолятора используется считывающий электронный прожектор с низкой энергией. Сканы, из которых производится количественное определение обнаруженных элементов, получают с использованием энергии анализатора 160 эВ и размера шага 1 эВ. Сканирование с высоким разрешением областей C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s и Cl 2p осуществляется с энергией перехода 40 эВ и размером шага 0,1 эВ. Исследуемая площадь составляет приблизительно 700×300 мкм для обзорного сканирования и пятно диаметром 110 мкм для сканирования с высоким разрешением.

В контексте настоящего изобретения при помощи XPS можно рассчитать как степень покрытия, так и толщину пленки стеарата магния вокруг частиц лактозы. Степень покрытия из стеарата магния (MgSt) определяют с использованием следующего уравнения:

$$\% \text{ MgSt покрытия} = (\% \text{ Mg}_{\text{sample}} / \% \text{ Mg}_{\text{ref}}) \times 100$$

где $\text{Mg}_{\text{sample}}$ означает количество Mg в анализируемой смеси;

Mg_{ref} означает количество Mg в контрольном образце коммерчески доступного MgSt.

Обычно значения рассчитывают как среднее от двух разных измерений. Типично, точность 10% допускается для рутинно осуществляемых XPS экспериментов.

Альтернативно, когда частицы эксципиента получены из лактозы, предпочтительно моногидрата α -лактозы, степень покрытия поверхности можно определить путем измерения угла контакта с водой и затем использования уравнения, известного из литературы как уравнение Касье-Бакстера, например, указанного на с. 338 Colombo I et al. II Farmaco 1984, 39(10), 328-341, которое представлено ниже:

$$\cos \theta_{\text{смесь}} = f_{\text{MgSt}} \cos \theta_{\text{MgSt}} + f_{\text{лактоза}} \cos \theta_{\text{лактоза}}$$

где f_{MgSt} и $f_{\text{лактоза}}$ означают доли площади поверхности стеарата магния и лактозы;

θ_{MgSt} означает угол контакта с водой стеарата магния;

$\theta_{\text{лактоза}}$ означает угол контакта с водой лактозы;

$\theta_{\text{смесь}}$ означает экспериментальные значения углов контакта.

Для целей изобретения угол контакта может быть определен способами, которые основаны, по существу, на гониометрическом измерении. Это подразумевает прямое наблюдение за углом, образованным между твердым субстратом и испытываемой жидкостью. Поэтому его довольно просто осуществить, при этом единственное ограничение связано с возможным смещением, обусловленным внутрилабораторной изменчивостью. Однако следует подчеркнуть, что этот недостаток можно преодолеть путем принятия полностью автоматизированной процедуры, такой как анализ изображений с помощью компьютера. Особенно полезный подход представляет собой метод покоящейся или статической капли, который обычно осуществляют путем осаждения капли жидкости на поверхность порошка в виде диска, полученного прессованием (метод прессованного порошкового диска).

В пределах экспериментальной погрешности была обнаружена хорошая согласованность между величинами степени покрытия, определенной измерениями XPS, и теми, которые получены по теоретическим расчетам, основанным на уравнении Касье-Бакстера.

Степень, в которой стеарат магния покрывает поверхность частиц эксципиента, также может быть определена с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM), известной универсальной аналитической методики.

Такой микроскоп может быть снабжен EDX анализатором (an Electron Dispersive X-ray analyzer),

который может обеспечивать изображение, селективное в отношении определенных типов атомов, например атомов магния. Таким образом, можно получить четкие данные распределения стеарата магния на поверхности частиц эксципиента.

SEM альтернативно можно сочетать с ИК или рамановской спектроскопией для определения степени покрытия в соответствии с известными процедурами.

Стадию смешивания крупных частиц эксципиента а) с фракцией мелкодисперсных частиц б) типично осуществляют в любом подходящем смесителе, например тумблер миксерах, таких как Turbula™, или смесителях с высоким усилием сдвига, таких, которые доступны от Diosna, в течение по меньшей мере 5 мин, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 мин, более предпочтительно в течение по меньшей мере 2 ч.

Обычно специалист должен скорректировать время смешивания и скорость вращения смесителя для получения однородной смеси.

Когда желательны сферонизированные крупные частицы эксципиента для получения твердых гранул в соответствии с определением, указанным выше, стадию смешивания типично осуществляют в течение по меньшей мере 4 ч.

В одном варианте осуществления носитель, состоящий из фракции крупных частиц а) и фракции мелкодисперсных частиц б), можно получить путем смешивания в любом подходящем смесителе. Например, если используют Turbula™ смеситель, эти две фракции следует смешивать при скорости вращения 11-45 об/мин, предпочтительно 16-32 об/мин в течение по меньшей мере 30 мин, предпочтительно 30-300 мин, более предпочтительно 150-240 мин.

Необязательно, перед смешиванием с фракцией крупных частиц а) фракцию мелкодисперсных частиц б) можно подвергнуть стадии кондиционирования в соответствии с условиями, раскрытыми в WO 2011/1316 63, раскрытие которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

В конкретном варианте осуществления носитель можно получить путем совместного смешивания крупных частиц эксципиента, микронизированных частиц эксципиента и микронизированных частиц стеарата магния вместе в любом подходящем смесителе. Например, если используют Turbula™ смеситель, эти три компонента следует смешивать в течение более 30 мин, предпочтительно 60-300 мин.

Соотношение между фракцией мелкодисперсных частиц б) и фракцией крупных частиц а) должно быть в диапазоне между 1:99 и 30:70% по массе, предпочтительно между 2:98 и 20:80% по массе.

Предпочтительно соотношение может быть в диапазоне между 5:95 и 15:85% по массе.

В некоторых вариантах осуществления соотношение может быть 10:90 по массе, тогда как в других вариантах осуществления соотношение может быть 5:95 по массе.

Предпочтительно в носителе, когда он присутствует, стеарат магния покрывает поверхность мелких и/или крупных частиц эксципиента таким образом, что степень покрытия поверхности составляет по меньшей мере 5%, более предпочтительно, более 10%, предпочтительно равна или больше 15%.

Степень, в которой стеарат магния покрывает поверхность частиц эксципиента, можно определить, как указано выше.

На стадии i) носитель LABA активный ингредиент и, необязательно, ICS активный ингредиент загружают в сосуд подходящего шейкер-миксера, имеющего широкий и регулируемый диапазон скорости вращения и инверсионных циклов.

Действительно, было обнаружено, что указанный тип смесителей является особенно подходящим благодаря их приспособляемости. Действительно, с указанными смесителями можно часто изменять циклы вращения для постоянного изменения потока порошка внутри смесительного барабана и создания разных форм потока порошка для повышения эффективности смешивания.

Носитель смешивают в шейкере-миксере с ICS и LABA активными ингредиентами при скорости вращения не меньше чем 16 об/мин, предпочтительно в диапазоне 16-32 об/мин, в течение не меньше чем 60 мин, предпочтительно 60-120 мин.

На стадии ii) антиму斯卡риновое лекарственное средство добавляют к указанной выше смеси и смешивают при скорости вращения не выше 16 об/мин, предпочтительно 15 об/мин или ниже, в течение не более 40 мин, предпочтительно 20-40 мин.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используют dyna-MIX™ смеситель.

Необязательно, полученную смесь просеивают через сито. Специалист может выбрать размер сита в зависимости от размера крупных частиц.

Смесь стадии ii) в завершение смешивают в любом подходящем смесителе для достижения однородного распределения активных ингредиентов.

Специалист может выбрать подходящий смеситель и отрегулировать время смешивания и скорость вращения смесителя для получения однородной смеси.

Предпочтительно каждый активный ингредиент присутствует в композиции настоящего изобретения в кристаллической форме, более предпочтительно со степенью кристалличности более 95%, еще более предпочтительно более 98%, как определено в соответствии с известными методами.

Поскольку порошковую композицию, полученную способом по настоящему изобретению, следует вводить в легкие путем ингаляции, по меньшей мере 99% указанных частиц $[d(v, 0,99)]$ должны иметь объемный диаметр, равный или меньше чем 10 мкм, и по существу все частицы имеют объемный диаметр в пределах от 8 до 0,4 мкм.

Предпочтительно для лучшего достижения дистального отдела респираторного тракта 90% микронизированных частиц ICS и LABA активных ингредиентов должны иметь объемный диаметр меньше чем 6,0 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 5,0 мкм, объемный медианный диаметр должен быть в диапазоне 1,2-2,5 мкм, предпочтительно 1,3-2,2 мкм, и не больше чем 10% указанных частиц должны иметь диаметр меньше чем 0,6 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 0,7 мкм, более предпочтительно равный или меньше чем 0,8 мкм.

Следовательно, широта распределения частиц по размерам частиц ICS и LABA активных ингредиентов, выраженная как диапазон, предпочтительно должна быть в пределах 1,0-4,0, более предпочтительно 1,2-3,5. В соответствии с Chew et al. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2002, 5, 162-168, диапазон соответствует $[d(v, 0,9) - d(v, 0,1)]/d(v, 0,5)$.

В случае антихолинергического средства для достижения как дистального, так и верхнего отделов респираторного тракта 90% микронизированных частиц должны иметь объемный диаметр, равный или меньше чем 8,0 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 7 мкм, объемный медианный диаметр должен быть в диапазоне 1,2-4,0 мкм, предпочтительно 1,7-3,5 мкм, и не больше чем 10% указанных частиц имеют диаметр меньше чем 0,5 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 0,6 мкм, более предпочтительно равный или меньше чем 0,8 мкм.

Следовательно, широта распределения частиц по размерам частиц антихолинергического средства, выраженная как диапазон, предпочтительно должна быть в пределах 1,0-5,0, более предпочтительно 1,2-4,0.

Размер частиц активного ингредиента определяют путем измерения характеристического диаметра эквивалентной сферы, известного как объемный диаметр, методом лазерной дифракции. В приведенных примерах объемный диаметр определен с использованием устройства Malvern. Однако специалист в данной области может использовать другое эквивалентное устройство.

В предпочтительном варианте осуществления используют устройство Helos Aspiros (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany). Типичные условия следующие: Fraunhofer FREE или Fraunhofer HRLD алгоритм, R1 (0,1/0,18-35 мкм) или R2 (0,25/0,45-87,5 мкм) линзы, давление 1 бар.

Что касается определения размера частиц, $CV \pm 30\%$ для $d(v, 0,1)$ и $CV \pm 20\%$ для $d(v, 0,5)$, $d(v, 0,9)$ и $d(v, 0,99)$ считаются в пределах экспериментальной ошибки. В предпочтительном варианте осуществления антиму斯卡риновое лекарственное средство представляет собой гликопиррония бромид, ICS представляет собой беклометазона дипропионат, LABA представляет собой формотерола фумарата дигидрат, и соль жирной кислоты представляет собой стеарат магния.

Соответственно, в особом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на порошковую композицию для применения в любом ингаляторе сухого порошка, содержащую:

(А) носитель, включающий:

(а) фракцию крупных частиц физиологически приемлемого носителя, имеющую средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм; и

(b) фракцию мелкодисперсных частиц, состоящую из смеси 90-99,5 мас.% частиц физиологически приемлемого эксципиента и 0,5-10 мас.% стеарата магния, где по меньшей мере 90% всех указанных мелкодисперсных частиц имеют объемный диаметр меньше чем 15 мкм, где массовое соотношение указанных мелкодисперсных частиц к указанным крупным частицам составляет от 5:95 до 30:70; и

(В) микронизированные частицы гликопиррония бромида, формотерола фумарата дигидрата и, необязательно, беклометазона дипропионата в качестве активных ингредиентов,

где указанную композицию получают способом, включающим:

(i) смешивание указанного носителя, указанного формотерола фумарата дигидрата и, необязательно, указанного беклометазона дипропионата в сосуде шейкера-миксера при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение не меньше чем 60 мин для получения первой смеси; и

(ii) добавление указанного гликопиррония бромида к указанной первой смеси с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не выше 16 об/мин в течение не более 40 мин; и

таким образом, фракция среднетонких частиц гликопиррония бромида составляет более чем 25%, предпочтительно 28-40%.

Предпочтительно для лучшего достижения дистального отдела респираторного тракта 90% микронизированных частиц беклометазона дипропионата (BDP) и формотерола фумарата дигидрата должны иметь объемный диаметр меньше чем 6,0 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 5,0 мкм, объемный медианный диаметр должен быть в пределах 1,2-2,5 мкм, предпочтительно 1,3-2,2 мкм, и не больше чем 10% указанных частиц должны иметь диаметр меньше чем 0,6 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 0,7 мкм, более предпочтительно равный или меньше чем 0,8 мкм.

Следовательно, широта распределения частиц по размерам частиц BDP и формотерола фумарата

дигидрата, выраженная как диапазон, предпочтительно должна быть в пределах 1,0-4,0, более предпочтительно между 1,2-3,5.

В случае гликопиррония бромида для достижения как дистального, так и верхнего отделов респираторного тракта 90% микронизированных частиц должны иметь объемный диаметр, равный или меньше чем 8,0 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 7,0 мкм, объемный медианный диаметр должен быть в пределах 1,2-4,0 мкм, предпочтительно 1,7-3,5 мкм, и не больше чем 10% указанных частиц имеют диаметр меньше чем 0,5 мкм, предпочтительно равный или меньше чем 0,8 мкм, более предпочтительно равный или меньше чем 1,0 мкм.

Следовательно, ширина распределения частиц по размерам частиц антихолинергического средства, выраженная как диапазон, предпочтительно должна быть в пределах 1,0-5,0, более предпочтительно между 1,2-4,0.

Более предпочтительно, также было бы предпочтительным, чтобы микронизированные частицы BDP имели удельную площадь поверхности в пределах 5,5-7,0 м²/г, предпочтительно 5,9-6,8 м²/г, микронизированные частицы формотерола фумарата дигидрата имели удельную площадь поверхности в пределах 5-7,5 м²/г, предпочтительно 5,2-6,5 м²/г, более предпочтительно 5,5-5,8 м²/г, и микронизированные частицы гликопиррония бромида имели удельную площадь поверхности в пределах 1,8-5,0 м²/г, предпочтительно 2,0-4,5 м²/г.

Удельную площадь поверхности определяют методом Брунауэра-Эметта-Теллера (BET) адсорбции азота в соответствии с известной процедурой.

Все микронизированные активные ингредиенты, используемые в композиции в соответствии с настоящим изобретением, можно получить путем обработки в подходящей мельнице в соответствии с известными методами.

В одном варианте осуществления изобретения они могут быть получены путем измельчения с использованием обычной струйной мельницы, такой как коммерчески доступные струйные мельницы тончайшего помола, имеющие камеры для измельчения разных диаметров.

В зависимости от типа устройства и размера партии, специалист должен соответствующим образом отрегулировать параметры измельчения, такие как рабочее давление, скорость подачи, и другие рабочие условия для достижения желаемого размера частиц. Предпочтительно все микронизированные активные ингредиенты получают без использования какой-либо добавки в процессе микронизации.

В одном варианте осуществления изобретения микронизированные частицы гликопиррония бромида могут быть получены в соответствии со способом, описанным в WO 2014/173987, раскрытие которой включено в настоящее описание путем ссылки.

Порошковая композиция, микронизированные частицы гликопиррония бромида, беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата в качестве активных ингредиентов, получаемая в соответствии со способом по изобретению, является физически и химически стабильной, свободно текучей и демонстрирует хорошую гомогенность активных ингредиентов.

Кроме того, вышеуказанная порошковая композиция способна доставлять высокую респираторную фракцию, измеренную по фракции мелкодисперсных частиц (ФМЧ), для всех трех активных ингредиентов.

В частности, указанная композиция приводит к тому, что ФМЧ значительно превышает 50% для всех трех активных ингредиентов, причем сверхтонкая ФМЧ больше чем 10% для беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата, а ФМЧ среднетонких частиц больше 25%, предпочтительно равна или больше 28%, более предпочтительно 28-40% для гликопиррония бромида.

Соотношение между частицами носителя и активными ингредиентами будет зависеть от типа используемого ингалятора и требуемой дозы.

Порошковые композиции по изобретению могут быть пригодны для доставки терапевтического количества всех активных ингредиентов за одно или несколько приведений в действие (пусков или вдохов) ингалятора.

Предпочтительно композиции по изобретению должны быть подходящими для доставки терапевтически эффективной дозы всех трех активных ингредиентов в диапазоне 50-600 мкг, предпочтительно 100-500 мкг.

Например, композиция будет подходящей для доставки 3-15 мкг формотерола (в виде фумарата дигидрата) на одно дозирование, предпочтительно 4-13,5 мкг на одно дозирование, 25-240 мкг беклометазона дипропионата (BDP) на одно дозирование, предпочтительно 40-220 мкг на одно дозирование и 5-65 мкг гликопиррония (в виде бромида) на одно дозирование, предпочтительно 11-30 мкг на одно дозирование. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения композиция является подходящей для доставки 3, или 6, или 12 мкг формотерола (в виде фумарата дигидрата) на одно дозирование, 50, или 100, или 200 мкг беклометазона дипропионата на одно дозирование и 6,5, или 12,5, или 25 мкг гликопиррония (в виде бромида) на одно дозирование.

В конкретном варианте осуществления композиция является подходящей для доставки 6 мкг формотерола (в виде фумарата дигидрата) на одно дозирование, 100 мкг беклометазона дипропионата и 12,5 мкг гликопиррония (в виде бромида) на одно дозирование.

В другом варианте осуществления композиция является подходящей для доставки 12 мкг формотерола (в виде фумарата дигидрата) на одно дозирование, 200 мкг беклометазона дипропионата и 25 мкг гликопиррония (в виде бромида) на одно дозирование.

Сухую порошковую композицию по изобретению можно использовать с любым ингалятором сухого порошка.

Ингаляторы сухого порошка (DPIs) можно подразделить на два основных типа:

- i) однодозовые ингаляторы для введения разовых отдельных доз активного соединения; каждая отдельная доза обычно заключена в капсулу;
- ii) многодозовые ингаляторы, предварительно загруженные количествами активных веществ, достаточными для более длительных циклов лечения.

На основании требуемых скоростей инспираторного потока (л/мин), которые, в свою очередь, находятся в строгой зависимости от конструктивных и механических характеристик ингаляторов, DPI также подразделяются на:

- i) устройства с низким сопротивлением (>90 л/мин);
- ii) устройства со средним сопротивлением (около 60-90 л/мин);
- iii) устройства со средневысоким сопротивлением (около 50-60 л/мин);
- iv) устройства с высоким сопротивлением (менее 30 л/мин).

Представленная классификация основана на скоростях потока, необходимых для создания перепада давления в 4 кПа в соответствии с Европейской фармакопеей (Eur Ph).

Сухие порошкообразные композиции по изобретению особенно подходят для многодозовых DPI, включающих резервуар, из которого отдельные терапевтические дозы могут извлекаться по требованию посредством приведения в действие устройства, например, описанного в WO 2004/012801.

Другие многодозовые устройства, которые можно использовать, представляют собой, например, DiskusTM от GlaxoSmithKline, TurbohalerTM от AstraZeneca, TwisthalerTM от Schering, ClickhalerTM от Innovata, SpiromaxTM от Teva, NovolizerTM от Meda и GenuairTM от Almirall.

Примеры имеющихся на рынке однодозовых устройств включают RotohalerTM от GlaxoSmithKline, HandihalerTM от Boehringer Ingelheim и BreezehalerTM от Novartis.

Предпочтительно композицию в соответствии с настоящим изобретением используют с DPI устройством, продаваемым под торговой маркой NEXTHalerTM и раскрытым в WO 2004/012801, или его вариантами, раскрытыми в заявке № PCT/EP2015/063803, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки, которые являются особенно подходящими для доставки сверхтонкодисперсных композиций.

Для защиты DPIs от попадания влаги в композицию может быть желательным обеспечить внешнюю оболочку для устройства в виде гибкой упаковки, способной защитить от попадания влаги, например, как раскрыто в EP 1760008.

Введение композиции, полученной в соответствии со способом по настоящему изобретению, показано для профилактики и/или лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и астмы любых типов и тяжести.

Композиция, полученная в соответствии со способом по настоящему изобретению, также показана для профилактики и/или лечения других респираторных расстройств, характеризующихся обструкцией периферических дыхательных путей в результате воспаления и присутствия слизи, таких как хронический обструктивный бронхит.

В некоторых вариантах осуществления указанная композиция является особенно подходящей для профилактики и/или лечения тяжелых и/или очень тяжелых форм ХОБЛ и, в частности, для поддерживающего лечения ХОБЛ пациентов с симптомами, ограничением воздушного потока и историей обострений.

Кроме того, она может быть подходящей для профилактики и/или лечения персистентной астмы и астмы у пациентов, не контролируемой средними или высокими дозами ICS в комбинации с LABAs.

Настоящее изобретение подробно иллюстрируется следующими примерами.

Примеры

Пример 1. Получение носителя.

Использовали микронизированный моногидрат α -лактозы (DFE Pharma, Germany), имеющий следующий размер частиц: $d(v, 0,1)=1,7$ мкм; $d(v, 0,5)=4,3$ мкм и $d(v, 0,9)=9,8$ мкм.

Около 3388 г указанного микронизированного моногидрата α -лактозы, смешанного с около 69,17 г стеарата магния (Peter Greven, Germany), загружали в сосуд dyna-MIXTM смесителя (Willy A. Bachofen AG, Germany) и смешивали с имеющими трещины грубыми частицами моногидрата α -лактозы, имеющими массовый диаметр 212-355 мкм, в соотношении 10:90 мас.%. Смешивание осуществляли в течение 240 мин при скорости вращения 16 и 24 об/мин альтернативно для двух осей вращения.

Соотношение между микронизированным моногидратом α -лактозы и стеаратом магния составляет 98:2 мас.%.
Полученные смеси частиц далее указаны как "носитель".

Степень, в которой стеарат магния (MgSt) покрывает поверхность мелкодисперсных и крупнодисперсных частиц лактозы, определяли путем измерения угла контакта с водой и затем использования уравнения, известного из литературы как уравнение Касье-Бакстера в соответствии с условиями, указанными в описании изобретения.

Было определено, что покрытие поверхности составляет 26%.

Пример 2. Получение сухой порошковой композиции.

Использовали микронизированный формотерол фумарат дигидрат, имеющий следующий размер частиц: $d(v, 0,1)=0,9$ мкм; $d(v, 0,5)=2,3$ мкм и $d(v, 0,9)=4,2$ мкм.

Использовали беклометазон дипропионат (BDP), имеющий следующий размер частиц: $d(v, 0,1)=0,7$ мкм; $d(v, 0,5)=1,5$ мкм и $d(v, 0,9)=2,8$ мкм.

Использовали гликопирроний бромид (GB), имеющий следующий размер частиц: $d(v, 0,1)=0,39$ мкм; $d(v, 0,5)=1,91$ мкм; $d(v, 0,9)=4,77$ мкм.

Носитель, полученный в Примере 1, смешивали в dyna-MIX™ смесителе с фумаратом формотерола дигидратом и BDP при скорости вращения между 22 и 28 об/мин для двух осей вращения в течение 88 мин.

Затем добавляли гликопирроний бромид и смешивали при скорости вращения между 15 и 13 об/мин альтернативно для двух осей вращения в течение 36 мин.

Полученную смесь выливали в ситовую установку, доступную от Frewitt (Fribourg, Switzerland), снабженную ситом с размером отверстий 600 мкм.

После просеивания смесь в завершение смешивали в dyna-MIX™ смесителе в течение 60 мин при 15 и 13 об/мин альтернативно для двух осей вращения для достижения гомогенного распределения активных ингредиентов.

Отношение активных ингредиентов к 10 мг носителя составляет 6 мкг FF дигидрата (теоретическая доставляемая доза 4,5 мкг), 100 мкг BDP и 12,5 мкг гликопиррония бромида (теоретическая доставляемая доза 10,0 мкг).

Порошковая композиция была охарактеризована с точки зрения равномерности распределения активных ингредиентов и действий аэрозоля после ее загрузки в многодозовый ингалятор сухого порошка, описанный в WO 2004/012801.

Равномерность распределения активных ингредиентов оценивали путем отбора 12 образцов из разных частей смеси и оценивали при помощи ВЭЖХ.

Результаты (среднее значение $\pm$ RSD) представлены в табл. 1.

Оценку действия аэрозоля осуществляли с использованием импактора нового поколения (NGI) в соответствии с условиями, указанными в Европейской фармакопее 8.5th Ed, 2015, par 2.9.18, pages 309-320. После аэролизации трех доз из ингалятора NGI устройство разбирали и количества лекарственного средства, осажденные в отсеках, выделяли путем промывки смесью растворителей и затем оценивали количественно при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

Рассчитывали следующие параметры:

- i) доставляемая доза, которая представляет собой количество лекарственного средства, доставляемое из устройства, извлеченное во всех частях импактора;
- ii) масса мелкодисперсных частиц (ММЧ), которая представляет собой количество доставляемой дозы с размером частиц равным или меньше чем 5,0 мкм;
- iii) ММЧ сверхтонкодисперсных частиц, которая представляет собой количество доставляемой дозы с размером частиц равным или меньше чем 2,0 мкм и/или равным или меньше чем 1,0 мкм; и
- iv) ММЧ среднемелких частиц, которая представляет собой количество доставляемой дозы с размером частиц в диапазоне от 2,0 и 5,0 мкм;
- v) фракция мелкодисперсных частиц (ФМЧ), которая представляет собой соотношение между массой мелкодисперсных частиц и доставляемой дозой;
- vi) MMAD.

Результаты (среднее значение $\pm$ S.D) приведены в табл. 1.

Таблица 1

	Активный ингредиент
	FF
Равномерность распределения	99,4 (± 1,4)
Доставляемая доза [мкг]	5,99 (± 0,3)
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	4,14
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	69,4
Масса среднемелких частиц [мкг]	1,46
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	2,67
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	1,19
Фракция среднемелких частиц [%]	24,4
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	44,6
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	19,9
MMAD [мкм]	1,65
	GB
Равномерность распределения	100,8 (± 1,6)
Доставляемая доза [мкг]	11,66 (± 0,4)
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	7,85
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	67,2
Масса среднемелких частиц [мкг]	3,46

Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	4,39
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	1,8
Фракция среднетонких частиц [%]	29,6
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	37,6
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	15,4
MMAD [мкм]	1,92
	BDP
Равномерность распределения	101,8 (± 1,1)
Доставляемая доза [мкг]	97,4 (± 3,2)
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	67,6
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	69,4
Масса среднетонких частиц [мкг]	17,6
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	50
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	27,9
Фракция среднетонких частиц [%]	18
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	51,4
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	28,7
MMAD [мкм]	1,25

Из данных табл. 1 можно видеть, что порошковая композиция показывает как отличную гомогенность, так и высокую респираторную фракцию (ФМЧ) для всех трех активных ингредиентов.

С другой стороны, что касается гликопирролата, получают более высокую фракцию среднетонких частиц, чем в случае композиций, раскрытых в табл. 3 WO 2015/004243 (около 30 против около 20%).

Аналогичные эксплуатационные характеристики могут быть получены, если используют разные активные ингредиенты, относящиеся к классу ICS, LABAs и антихолинергических средств, при условии, что они имеют очень схожий размер частиц.

Пример 3. Получение сухой порошковой композиции.

Порошковую композицию получали, как описано в Примере 2, но отношение активных ингредиентов к 10 мг носителя составляло 6 мкг FF дигидрата (теоретическая доставляемая доза 4,5 мкг), 100 мкг BDP и 25 мкг гликопиррония бромида (теоретическая доставляемая доза 20,0 мкг).

Равномерность распределения активных ингредиентов и действия аэрозоля оценивали, как указано в Примере 2.

Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

	Активный ингредиент
	FF
Равномерность распределения	99,6 ($\pm 1,6$)
Доставляемая доза [мкг]	4,76 ($\pm 0,2$)
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	3,05
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	66,3
Масса среднемелких частиц [мкг]	1,05
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	2,10
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	0,78
Фракция среднемелких частиц [%]	22,0
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	44,1
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	16,3
MMAD [мкм]	1,63
	GB

Равномерность распределения	101,5 (± 2,5)
Доставляемая доза [мкг]	20,03 (± 0,8)
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	11,43
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	57,1
Масса среднемелких частиц [мкг]	5,94
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	5,49
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	1,75
Фракция среднемелких частиц [%]	29,7
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	27,4
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	8,7
MMAD [мкм]	2,15
	BDP
Равномерность распределения	100,2 (± 1,2)
Доставляемая доза [мкг]	80,9 (± 3,1)
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	50,0 (± 1,2)
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	61,8
Масса среднемелких частиц [мкг]	17,3
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	32,7
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	13,1
Фракция среднемелких частиц [%]	21,4
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	40,3
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	16,2
MMAD [мкм]	1,62

Из данных табл. 2, можно видеть, что порошковая композиция показывает как отличную гомогенность, так и высокую респирабельную фракцию (ФМЧ) для всех трех активных ингредиентов.

Что касается гликопирролата, получали фракцию среднемелких частиц около 30%.

Ссылочный пример из WO 2015/004243.

Получали две порошковые композиции в соответствии с указаниями Примеров 1, 3, 4 и 5 WO 2015/004243.

Характеристики их аэрозолей, оцененные, как описано в Примере 2 настоящего документа, описаны в табл. 3.

MF означает механическое фьюжн-устройство, и CY означает Cyclomix™ устройство.

Таблица 3

	Партия СУ	Партия МГ
FF		
Доставляемая доза [мкг]	5,3	5,8
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	4,0	4,3
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	75,9	73,4
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	3,0	3,2
Масса среднемелких частиц [мкг]	1,00	1,07
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	56,6	55,2
Фракция среднемелких частиц [%]	18,8	18,4
MMAD [мкм]	1,16	1,16
GB		
Доставляемая доза [мкг]	11,6	11,9
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	6,6	6,4
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	53,8	57,2
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	4,0	4,0
Масса среднемелких частиц [мкг]	2,6	2,5
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	34,5	33,6
Фракция среднемелких частиц [%]	22,4	21,0
MMAD [мкм]	1,78	1,75
BDP		
Доставляемая доза [мкг]	90,6	95,7
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	64,5	66,9
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	71,2	69,9
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	48,8	50,0
Масса среднемелких частиц [мкг]	15,7	16,9
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	53,9	52,2
Фракция среднемелких частиц [%]	17,3	17,7
MMAD [мкм]	1,08	1,13

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения порошковой композиции для ингаляции для применения в ингаляторе сухого порошка, при этом указанная порошковая композиция включает:

(А) носитель, включающий:

(а) фракцию крупных частиц физиологически приемлемого носителя, имеющую средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм; и

(б) фракцию мелкодисперсных частиц, состоящую из смеси 90-99,5 мас.% частиц физиологически приемлемого эксципиента и 0,5-10 мас.% соли жирной кислоты, где по меньшей мере 90% всех указанных мелкодисперсных частиц имеют объемный диаметр меньше чем 15 мкм,

где массовое соотношение указанных мелкодисперсных частиц к указанным крупным частицам составляет от 5:95 до 30:70;

(с) фракцию среднемелких частиц антиму斯卡ринового лекарственного средства; и

(В) микронизированные частицы антимускаринового лекарственного средства и β_2 -агониста длительного действия в качестве активных ингредиентов,

где указанный способ включает:

(i) смешивание указанного носителя, указанного β_2 -агониста длительного действия в сосуде шейкер-миксера при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение не менее чем 60 мин с получением первой смеси; и

(ii) добавление указанного антимускаринового лекарственного средства к указанной первой смеси с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не выше 16 об/мин в течение не более 40 мин,

где β_2 -агонист длительного действия выбран из группы, состоящей из формотерола, салметерола, индакатерола, олодатерола и вилантерола;

антимускариновое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из гликопиррония бромида или хлорида, тиотропия бромида, умеклидиния бромида и аклидиния бромида;

ингаляционный кортикостероид выбран из группы, состоящей из беклометазона дипропионата и формы его моногидрата, будесонида, флутиказона пропионата, флутиказона фууроата и мометазона фууроата.

2. Способ по п.1, где на стадии (i) получения указанной композиции добавляют ингаляционный кортикостероид.

3. Способ по любому из пп.1 или 2, где (В) дополнительно включает микронизированные частицы ингаляционного кортикостероида в качестве активного агента.

4. Способ по любому из пп.1-3, дополнительно включающий (iii) дальнейшее смешивание композиции, полученной в (ii), для достижения гомогенного распределения указанных активных ингредиентов.

5. Способ по любому из пп.1-4, где антимускариновое лекарственное средство представляет собой гликопиррония бромид, ингаляционный кортикостероид представляет собой беклометазона дипропионат, β_2 -агонист длительного действия представляет собой формотерола фуумарата дигидрат.

6. Способ по любому из пп.1-5, где соль жирной кислоты выбрана из группы, состоящей из стеарата магния; стеарилфуумарата натрия, стеариллактата натрия, лаурилсульфата натрия и лаурилсульфата магния.

7. Способ по п.6, где соль жирной кислоты представляет собой стеарат магния.

8. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, где на стадии i) перемешивание осуществляют при 16-32 об/мин в течение времени от 60 до 120 мин.

9. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, где стадию ii) осуществляют в течение времени от 20 до 40 мин.

10. Порошковая композиция для применения в ингаляторе сухого порошка, включающая:

(А) носитель, включающий:

(а) фракцию крупных частиц физиологически приемлемого носителя, имеющего средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм; и

(б) фракцию мелкодисперсных частиц, состоящую из смеси от 90 до 99,5 мас.% частиц физиологически приемлемого эксципиента и от 0,5 до 10 мас.% стеарата магния, где по меньшей мере 90% всех указанных мелкодисперсных частиц имеют объемный диаметр меньше чем 15 мкм; и

(с) фракцию среднетонких частиц,

где массовое соотношение указанных мелкодисперсных частиц к указанным крупным частицам составляет от 5:95 до 30:70; и

(В) микронизированные частицы гликопиррония бромида и формотерола фуумарата дигидрата в качестве активных ингредиентов,

где указанную композицию получают способом, включающим:

(i) смешивание указанного носителя, указанного формотерола фуумарата дигидрата в сосуде шейкер-миксера при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение не менее 60 мин с получением первой смеси; и

(ii) добавление указанного гликопиррония бромида к указанной первой смеси с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не выше 16 об/мин в течение не более 40 мин; и

при этом фракция среднетонких частиц гликопиррония бромида составляет более чем 25%.

11. Порошковая композиция по п.10, где на стадии (i) получения указанной композиции добавляют беклометазона дипропионат.

12. Порошковая композиция по п.10, где (В) дополнительно включает микронизированные частицы беклометазона пропионата в качестве активного агента.

13. Порошковая композиция по любому из пп.10-12, где способ дополнительно включает (iii) дальнейшее смешивание композиции, полученной в (ii), для достижения однородного распределения указанных активных ингредиентов.

14. Порошковая композиция по любому из пп.10-13, где фракция среднетонких частиц составляет

от 28 до 40%.

15. Порошковая композиция по любому одному из пп.10-14, где физиологически приемлемый эксципиент представляет собой моногидрат α -лактозы.

16. Порошковая композиция по любому одному из пп.10-15, где крупные частицы имеют массовый диаметр в диапазоне от 210 до 360 мкм.

17. Устройство, представляющее собой ингалятор сухого порошка, заполненный сухой порошковой композицией по любому одному из пп.10-16.

18. Применение сухой порошковой композиции по любому из пп.10-16 для профилактики и/или лечения воспалительного и/или обструктивного заболевания дыхательных путей.

19. Применение по п.18, где заболевание представляет собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

