

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037716**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.13

(21) Номер заявки
201890966

(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) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОЙ ПОРОШКОВОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, КОРТИКОСТЕРОИД И БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, ПОРОШКОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ИНГАЛЯТОР, ПРИМЕНЕНИЕ СУХОЙ ПОРОШКОВОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И/ИЛИ ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

(31) **15194660.5**

(32) **2015.11.16**

(33) **EP**

(43) **2018.11.30**

(86) **PCT/EP2016/077558**

(87) **WO 2017/085004 2017.05.26**

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

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

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

(56) WO-A1-2015004243
US-A1-2003180227
WO-A2-2011076843

(57) Изобретение относится к способу получения сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей микронизированные частицы антимускаринового лекарственного средства и β_2 -агониста длительного действия (LABA) в качестве активных ингредиентов. Изобретение относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей микронизированные частицы антимускаринового лекарственного средства и β_2 -агониста длительного действия (LABA) в качестве активных ингредиентов. Изобретение также относится к применению порошковой композиции для ингаляции в ингаляторе сухого порошка. Изобретение относится к ингалятору сухого порошка, заполненному сухой порошковой композицией. Изобретение относится к применению сухой порошковой композиции для профилактики и/или лечения воспалительного и/или обструктивного заболевания дыхательных путей.

037716 B1

037716 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, включающей комбинацию антихолинергического средства, агониста бета₂-адренорецептора и ингаляционного кортикостероида.

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 (ХОБЛ) 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 тяжелым 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 (антимускариновое) 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.

Композиция раствора для введения при помощи дозированных аэрозольных ингаляторов (pMDI) раскрыта в WO 2011/076843.

Указанная композиция обеспечивает высокое осаждение в легких и равномерное распределение по всему бронхиальному дереву и характеризуется тем, что способна доставлять большую фракцию частиц, имеющих диаметр равный или менее чем 2,0 мкм для всех трех активных ингредиентов (в дальнейшем обозначаемых как ультрадисперсная фракция).

Основное преимущество указанной композиции связано с улучшенным проникновением в бронхи-

ально-альвеолярный дистальный отдел респираторного тракта, где, как известно, воспаление играет роль в спонтанных обострениях симптомов астмы и где, как известно, плотность бета-2 адренергических рецепторов является особенно высокой.

Однако, несмотря на их популярность композиция рMDI может иметь некоторые недостатки, в частности у пожилых и педиатрических пациентов, главным образом из-за сложности для них синхронизировать введение в действие устройства с вдохом.

Ингаляторы сухого порошка (DPIs) представляют собой действующую альтернативу MDIs для введения лекарственных средств в дыхательные пути.

С другой стороны, лекарственные средства в виде сухих порошков, предназначенные для ингаляции, следует использовать в форме микронизированных частиц. Их объемное увеличение может представлять собой препятствие для разработки композиции, терапевтически эквивалентной композиции, в которой лекарственные средства доставляются в виде капелек жидкости.

Порошковые композиции для ингаляции, 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 крупнодисперсных частиц эксципиента и фракции из мелкодисперсных частиц эксципиента и стеарата магния.

В частности, идея WO 2015/004243 сфокусирована главным образом на обеспечении "сверхтонкодисперсной" порошковой композиции, в которой все активные ингредиенты имеют очень мелкий размер частиц для глубокого проникновения в дистальный отдел респираторного тракта.

С другой стороны, вышеуказанная композиция предназначена для введения с NEXThaler, ингалятором сухого порошка, специально предназначенным для генерирования ультрадисперсных частиц и, следовательно, являющегося особенно эффективным (Corradi M et al. Expert Opin Drug Deliv 2014, 11(9), 1497-1506).

Соответственно композиция WO 2015/004243, загружаемая в высокоэффективный ингалятор сухого порошка, может оказаться слишком эффективной, чтобы соответствовать эксплуатационным характеристикам соответствующей композиции рMDI в форме раствора и, следовательно, ее терапевтическим характеристикам.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание порошковой композиции, подходящей для высокоэффективных ингаляторов сухого порошка (DPIs), включающей формотерола фумарат, гликопиррония бромид и BDP в комбинации, преодолевающей указанные выше проблемы и, в частности, обеспечить порошковую композицию, обладающую терапевтическими характеристиками, соответствующими характеристикам соответствующей композиции рMDI в форме раствора.

Задача решается при помощи композиции по настоящему изобретению и способа ее получения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на способ получения порошковой композиции для ингаляции для применения в ингаляторе сухого порошка, при этом указанный порошок включает (А) носитель, включающий:

(а) от 80 до 95 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, крупных частиц моногидрата альфа-лактозы, имеющих средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм и

(b) от 19,6 до 4,9 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы, где по меньшей мере 90% указанных частиц имеют объемный диаметр менее 15 мкм,

и от 0,1 до 0,4 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, стеарата магния; и

(В) микронизированные частицы антимускаринового лекарственного средства и β_2 -агониста длительного действия (LABA) в качестве активных ингредиентов, при этом указанный способ включает:

(i) смешивание всех указанных крупных частиц моногидрата альфа-лактозы, всего количества указанного стеарата магния, первой части от 40 до 60% в расчете на общую массу указанных микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы, всех указанных микронизированных частиц указанного β_2 -агониста длительного действия и указанного антимускаринового лекарственного средства 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 оставшейся части от 60 до 40% в расчете на общую массу указанных микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы к указанной первой смеси, с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение по меньшей мере 120 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,

90% микронизированных частиц активного ингредиента антимускаринового лекарственного сред-

ства имеют объемный диаметр равный или менее 8,0 мкм;

90% микронизированных частиц активного ингредиента β_2 -агониста длительного действия имеют объемный диаметр менее 6,0 мкм и

где фракция ультрадисперсных частиц каждого активного ингредиента составляет между 20 и 35%.

В другом варианте способ дополнительно включает (iii) дальнейшее смешивание композиции, полученной в (ii) для достижения однородного распределения указанных активных ингредиентов.

В еще одном варианте способ дополнительно включает в качестве активного ингредиента микронизированные частицы ингаляционного кортикостероида (ICS) выбранного из группы, состоящей из беклометазона дипропионата и его моногидратной формы, будезонида, флутиказона пропионата флутиказона фууроата и мометазона фууроата; где 90% микронизированных частиц активного ингредиента ингаляционного кортикостероида имеют объемный диаметр менее 6,0 мкм.

В еще одном варианте способа антимускариновое средство представляет собой гликопиррония бромид, ингаляционный кортикостероид ICS представляет собой беклометазона дипропионат, LABA представляет собой формотерола фумарат дигидрат.

В другом варианте в способе на стадии i) перемешивание осуществляют при скорости вращения в диапазоне от 20 до 28 об/мин в течение от 60 до 120 мин.

В еще одном варианте способа на стадии ii) перемешивание осуществляют при скорости вращения в пределах от 16 до 32 об/мин в течение от 120 и 180 мин.

Во втором аспекте настоящее изобретение направлено на порошковую композицию для ингаляции для применения в ингаляторе сухого порошка, при этом указанный порошок включает:

(A) носитель, включающий

(a) от 80 до 95 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, крупных частиц физиологически приемлемого эксципиента, имеющих средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм; и

(b) от 19,6 до 4,9 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, микронизированных частиц физиологически приемлемого эксципиента и от 0,1 до 0,4 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, стеарата магния; и

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

где указанную композицию получают способом, включающим:

(i) смешивание всех указанных крупных частиц моногидрата альфа-лактозы, всего указанного стеарата магния, первой части от 40 до 60% в расчете на общую массу указанных микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы, всех указанных микронизированных частиц гликопиррония бромида, беклометазона дипропионата и формотерола фумарата 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 оставшейся части от 60 до 40% в расчете на общую массу указанных микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы к указанной первой смеси с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение по меньшей мере 120 мин; где

90% микронизированных частиц гликопиррония бромида имеют объемный диаметр равный или менее чем 8,0 мкм;

90% микронизированных частиц формотерола дигидрата имеют объемный диаметр менее 6,0 мкм;

90% микронизированных частиц беклометазона дипропионата имеют объемный диаметр менее 6,0 мкм,

при этом фракция ультрадисперсных частиц каждого активного ингредиента составляет между 20 и 35%.

В еще одном варианте, где указанный способ дополнительно включает (iii) дальнейшее смешивание композиции, полученной в (ii) для достижения гомогенного распределения активных ингредиентов.

В другом варианте в порошковой композиции фракция ультрадисперсных частиц беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата составляет между 20 и 35% и фракция ультрадисперсных частиц гликопиррония бромида составляет между 20 и 30%.

В еще одном варианте в порошковой композиции крупные частицы имеют массовый диаметр в диапазоне от 210 до 360 мкм.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к ингалятору сухого порошка, заполняемому вышеуказанными сухими порошковыми композициями. В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к применению сухой порошковой композиции для профилактики и/или лечения воспалительного и/или обструктивного заболевания дыхательных путей.

В другом варианте изобретение относится к применению композиции для профилактики и/или лечения астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Определения

В контексте настоящей заявки термин "ингалятор сухого порошка (DPI)" относится к устройству, которое доставляет лекарственные средства в легкие в виде сухого порошка. DPIs можно разделить на два основных типа:

i) однодозовые ингаляторы для введения предварительно разделенных единичных доз активного соединения;

ii) многодозовые ингаляторы сухого порошка (MDPIs), либо с предварительно разделенными единичными дозами, либо предварительно загруженные количествами активного ингредиента, достаточными для нескольких доз; каждая доза создается дозирующим устройством внутри ингалятора.

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 чем 30 л/мин).

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

В контексте настоящей заявки, термин "высокоэффективный ингалятор сухого порошка (DPI)" относится к активируемому вдохом многодозовому ингалятору сухого порошка со средним или высоким сопротивлением, имеющему корпус с мундштуком и снабженному системой деагломератора для деагломерации порошкообразного лекарственного средства, содержащего вихревую камеру (циклон), причем скорость воздушного потока для доставки лекарственного средства не ниже чем 20 л/мин, предпочтительно она находится в диапазоне от 25 до 40 л/мин.

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 пропионата.

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, определяются как добавки.

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 сто 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 заявке размер частиц активных ингредиентов и фракции мелкодисперсных частиц выражены 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 массовых процентов 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 настоящей заявки свойства текучести тестировали путем измерения скорости потока через отверстие в соответствии со способом, описанным в Европейской фармакопее (Eur. Ph.) 8,6, 8^о издание.

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^о издание.

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%.

Термин "средняя ФМЧ" определяется как фракция доставляемой дозы с размером частиц в диапазоне от 2,0 до 5,0.

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 но-

сителя 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 приемлемым, 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 (то есть 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 одну секунду (FEV₁), равным или меньше 80%, по предварительной оценке и с вариабельностью более 30%. Согласно руководящим указаниям от 2014 г. 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 одну секунду (FEV₁) 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 FEV₁ и форсированной жизненной емкостью легких (FVC) менее 0,7 и прогнозируемым FEV₁ 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 представлена 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 настоящей заявке 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, β_2 -агониста длительного действия (LABA) и, необязательно, ингаляционного кортикостероида (ICS) 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 под 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 под 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 форму его моногидрата, 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) состоит из а) фракции крупных частиц эксципиента и фракции б), состоящей из микронизированных частиц эксципиентов, и соли жирной кислоты, в качестве добавки, способствующей улучшению респираторной фракции.

Крупные частицы эксципиента состоят из 80-95 мас.% частиц физиологически приемлемого эксципиента, имеющих массовый медианный диаметр равный или более 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 между 150 и 500 мкм, предпочтительно между 200 и 400 мкм.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения массовый диаметр крупных частиц находится в диапазоне между 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, то есть, 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 настоящую заявку 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 г/см³, предпочтительно между 0,8 и 0,5 г/см³. Общая пористость может быть по меньшей мере 0,8 см³, предпочтительно по меньшей мере 0,9 см³.

Фракция микронизированных частиц б) включает от 19,6 до 4,9 мас.% частиц физиологически приемлемого эксципиента, где по меньшей мере 90% указанных частиц имеют объемный диаметр меньше чем 15 мкм, предпочтительно меньше чем 12 мкм. Предпочтительно 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.

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 предпочтительными являются такие, которые образованы из моногидрата α -лактозы.

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

Указанная фракция б) дополнительно включает от 0,1 до 0,4 мас.% соли жирных кислот, таких как лауриновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, бегеновая кислота или их производных (таких как сложные эфиры и соли). Конкретными примерами таких солей жирных кислот являются: стеарат магния; стеарил фумарат натрия; стеарил лактилат натрия; лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния.

Предпочтительной солью жирной кислоты является стеарат магния.

Предпочтительно, когда его используют в качестве добавки, стеарат магния покрывает поверхность крупных и микронизированных частиц эксципиента а) и б) так, чтобы степень покрытия поверхности была по меньшей мере 5%, более предпочтительно, более 10%.

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 энер-

гии 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 альфа-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 стр. 338 Colombo I et al II Farmaco 1984, 39(10), 328-341, и 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

$\theta_{\text{смесь}}$ означают 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 консистенция между величинами степени покрытия, определенной измерениями XPS, и теми, которые получены по теоретическим расчетам, основанным на уравнении Касье и 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.

Более предпочтительно соотношение между фракцией крупных частиц а), микронизированными частицами эксципиента и стеаратом магния должно быть в диапазоне от 85:14,7:0,3 до 90:9,8:0,2 по массе, предпочтительно 90:9,8:0,2 по массе.

Предпочтительно все количество крупных частиц а) смешивают со всем количеством стеарата магния и с первой частью микронизированных частиц эксципиента.

Предпочтительно указанная первая часть составляет от 40 до 60%, более предпочтительно от 45 до 55%, предпочтительно 50% в расчете на общую массу всех микронизированных частиц эксципиента.

Смешивание осуществляют в любом подходящем смесителе, например тумблер-миксерах, таких как Turbula™, 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.

Поскольку стадия смешивания не изменяет размер частиц, специалист в данной области должен выбрать подходящий размер крупных частиц эксципиента, микронизированных частиц эксципиента, а

также стеарата магния, либо путем просеивания, либо путем использования классификатора для достижения желаемого распределения частиц по размерам, будучи уверенным, что конечный размер частиц смеси будет соответствовать исходному размеру.

Материалы для желаемого распределения частиц по размерам также коммерчески доступны.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, носитель А, состоящий из крупных частиц эксципиента а), 50% микронизированных частиц эксципиента и частиц стеарата магния, можно получить путем смешивания в Turbula™ миксере или в dyna-MIX смесителе при скорости вращения от 11 до 45 об/мин, предпочтительно от 16 до 32 об/мин, в течение по меньшей мере 30 мин, предпочтительно в диапазоне от 60 до 300 мин.

На стадии i) носитель А), микронизированные частицы ICS, LABA и антимускаринового лекарственного средства 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 универсальности. Фактически, с указанными смесителями можно часто изменять циклы вращения для постоянного изменения потока порошка внутри смесителя и создания разных форм потока порошка в барабане и для повышения эффективности смешивания.

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

Смесь стадии i) смешивают при скорости вращения по меньшей мере 16 об/мин, предпочтительно между 20 и 28 об/мин, в течение не менее 60 мин, предпочтительно в диапазоне от 60 до 120 мин.

На стадии ii) оставшуюся часть микронизированного физиологически приемлемого эксципиента добавляют и смешивают при скорости вращения не ниже 16 об/мин, предпочтительно между 16 и 32 об/мин, в течение по меньшей мере 120 мин, предпочтительно от 120 до 180 мин.

В противоположность тому, что сообщалось в предшествующем уровне техники, действительно было обнаружено, что при добавлении микронизированных и, следовательно, мелких, частиц эксципиента после смешивания активных ингредиентов с носителем, можно уменьшить деагрегацию указанных активных ингредиентов и, следовательно, уменьшить респираторную фракцию.

Не ограничиваясь теорией, это может быть связано с тем, что микронизированные частицы эксципиента покрывают частицы активных ингредиентов, таким образом частично предотвращая их деагрегацию.

Более того, правильно контролируя количество микронизированных частиц эксципиента, возможно дальнейшее уменьшение респираторной фракции.

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 по настоящему изобретению 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, ширина 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 лекарственного средства, для достижения как дистального, так и верхнего отдела 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 для частиц антихолинергического лекарственного 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 Aspiris (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 настоящего изобретения LABA представляет собой формотерола фумарата дигидрат, ICS представляет собой беклометазона дипропионат, антихолинергическое средство представляет собой гликопиррония бромид и добавка представляет собой стеарат магния.

Следовательно, в конкретном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на порошковую композицию для ингаляции для применения в ингаляторе сухого порошка, при этом указанный порошок включает:

(A) носитель, включающий:

(a) от 80 до 95 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, крупных частиц физиологически приемлемого эксципиента, имеющих средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм; и

(b) от 19,6 до 4,9 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, микронизированных частиц физиологически приемлемого эксципиента и от 0,1 до 0,4 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, стеарата магния; и

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

где указанную композицию получают способом, включающим: (i) смешивание всех указанных крупных частиц физиологически приемлемого эксципиента, всего указанного стеарата магния, первой части указанных микронизированных частиц физиологически приемлемого эксципиента, всех указанных микронизированных частиц гликопиррония бромида, беклометазона дипропионата и формотерола фумарата 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 оставшейся части указанных микронизированных частиц физиологически приемлемого эксципиента к указанной первой смеси с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение по меньшей мере 120 мин;

при этом фракция ультрадисперсных частиц каждого активного ингредиента составляет 20-35%.

В предпочтительном варианте осуществления фракция ультрадисперсных частиц беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата составляет от 20 до 35% и фракция ультрадисперсных частиц гликопиррония бромида составляет от 20 до 30%.

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

Для большей эффективности 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) по 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 в данной области 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 2014/173 98 7, раскрытие которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Порошковая композиция, включающая микронизированные частицы гликопиррония бромида, беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата в качестве активных ингредиентов, получаемая в соответствии со способом настоящего изобретения, является физически и химически стабильной, свободнотекучей и демонстрирует хорошую гомогенность активных ингредиентов.

Кроме того, вышеуказанная порошковая композиция, доставляемая через высокоэффективный DPI, такой как раскрытый в WO 2004/012801, оказалась терапевтически эквивалентной соответствующей композиции pMDI в растворе.

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, композиции будут подходящими для доставки 3-15 мкг формотерола (в виде fumarата дигидрата) на одно дозирование, предпочтительно 5,5-6,5 мкг или 10-13 мкг на одно дозирование, предпочтительно 6 или 12 мкг на одно дозирование, 25-250 мкг беклометазона дипропионата (BDP) на одно дозирование, предпочтительно 40-60 мкг на одно дозирование или 80-120 мкг на одно дозирование, или 160-240 мкг на одно дозирование и 5-65 мкг гликопиррония (в виде бромида), предпочтительно 5-15 мкг на одно дозирование или 20-30 мкг на одно дозирование, предпочтительно 12,5 или 25 мкг.

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

В другом варианте осуществления изобретения композиция является подходящей для доставки 12 мкг формотерола (в виде fumarата 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 (DPI) можно разделить на два основных типа:

i) однократные ингаляторы для введения разовых отдельных доз активного соединения; каждая отдельная доза обычно заключена в капсулу;

ii) многократные ингаляторы, предварительно загруженные количествами активных веществ, достаточными для более длительных циклов лечения.

Сухие порошкообразные композиции по изобретению могут быть использованы как для многократных DPI, включающих резервуар, из которого отдельные терапевтические дозы могут извлекаться по требованию посредством приведения в действие устройства, так и для однократных ингаляторов.

Типичные многократные устройства, которые можно использовать, представляют собой, например, Diskus™ от GlaxoSmithKline, Turbohaler™ от AstraZeneca, Twisthaler™ от Schering, Clickhaler™ от Innovata, Spiromax™ от Teva, Novolizer™ от Meda и Genuair™ от Almirall.

Примеры имеющихся на рынке однократных устройств включают Rotohaler™ от GlaxoSmithKline, Handihaler™ от Boehringer Ingelheim и Breezehaler™ от Novartis.

Предпочтительно порошковой композицией в соответствии с настоящим изобретением заполняют высокоэффективный многократный DPI, выбранный из группы, состоящей из NEXTHaler™, его вариант

раскрыт в заявке РСТ/EP2015/063803, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Другие подходящие высокоэффективные многодозовые DPI представляют собой Novolizer™ и Genuair™.

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 альфа-лактозы (DFE Pharma, Germany), имеющий следующий размер частиц: $d(v_{0,1})=1,5$ мкм; $d(v_{0,5})=3,6$ мкм и $d(v_{0,9})=7,5$ мкм.

Около 1694 г указанного микронизированного моногидрата альфа-лактозы, около 69,2 г стеарата магния (Peter Greven, Germany) и около 31,13 кг имеющих трещины крупных частиц α -лактозы моногидрата, имеющих массовый диаметр 212-355 мкм (соотношение 90:10 загружали в сосуд смесителя Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Germany) и смешивали. Смешивание осуществляли в течение 240 мин при скорости вращения 16 об/мин.

Пример 2. Получение сухой порошковой композиции

Использовали микронизированный дигидрат формотерола фумарата (FF), 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 беклометазона 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 гликопиррония бромид (GB), имеющий следующий размер частиц: $d(v_{0,1})=0,4$ мкм; $d(v_{0,5})=2,1$ мкм; $d(v_{0,9})=5,5$ мкм.

Носитель, полученный в примере 1, смешивали в dyna-MIX™ смесителе с дигидратом формотерола фумарата, гликопирроний бромидом и BDP при скорости вращения 24 и 28 об/мин поочередно для осей вращения в течение 80 мин.

Затем добавляли 1694 г микронизированного моногидрата альфа-лактозы и смешивали при скорости вращения между 16 и 32 об/мин поочередно для осей вращения в течение 150 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 Dynamix™ смесителе в течение 60 мин при скорости вращения 24 и 32 об/мин поочередно для достижения гомогенного распределения активных ингредиентов.

Отношение активных ингредиентов к 10 мг носителя составляет 6 микрограмм (мкг) FF дигидрата (теоретическая доставляемая доза 4,5 мкг), 100 микрограмм (мкг) BDP и 12,5 микрограмм (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 10 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 2 015, par 2.9.18, pages 309-320. После аэролизации 3 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	100,5 ($\pm$ 1,5)
Доставляемая доза [мкг]	5,1
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	2,9
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	54,8
Масса среднемелких частиц [мкг]	1,24
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	1,7
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	0,6
Фракция среднемелких частиц [%]	24,1
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	32,5
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	11,7
MMAD [мкм]	1,9

	GB
Равномерность распределения	101,4 ($\pm 1,6$)
Доставляемая доза [мкг]	11,1
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	5,4
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	48,1
Масса среднемелких частиц [мкг]	2,4
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	2,9
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	1,1
Фракция среднемелких частиц [%]	21,6
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	26,4
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	9,8
MMAD [мкм]	1,9
	BDP
Равномерность распределения	100,5 ($\pm 1,8$)
Доставляемая доза [мкг]	88,5
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	43,6
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	49,3
Масса среднемелких частиц [мкг]	15,2
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	28,5
Масса ультрадисперсных частиц < 1 мкм [мкг]	12,4
Фракция среднемелких частиц [%]	17,1
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	32,1
Фракция ультрадисперсных частиц < 1 мкм [%]	13,9
MMAD [мкм]	1,6

Пример 3. Ссылочный пример из WO 2015/004243

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

Характеристики их аэрозолей, оцененные, как описано в примере 2 настоящей заявки, описаны в табл. 2.

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

Таблица 2

	Партия СУ	Партия МФ
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]	3,1	3,2
Масса среднемелких частиц [мкг]	1,0	1,1
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	57,1	55,2
Фракция среднемелких частиц [%]	18,8	18,2
MMAD [мкм]	1,1	1,2
GB		
Доставляемая доза [мкг]	11,6	11,9
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	6,6	6,4
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	57,2	53,8
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	4,0	4,0
Масса среднемелких частиц [мкг]	2,6	2,5
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	34,9	33,2
Фракция среднемелких частиц [%]	22,3	20,6
MMAD [мкм]	1,8	1,4
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	52,3
Фракция среднемелких частиц [%]	17,3	17,6
MMAD [мкм]	1,1	1,1

Пример 4. Ссылочный пример из WO 2011/076843

Получали композицию pMDI HFA раствора в соответствии с WO 2011/076843.

Характеристики его аэрозолей, оцененные, как описано в примере 2 настоящей заявки, описаны в табл. 3.

Таблица 3

FF	
Доставляемая доза [мкг]	5,0
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	2,3
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	45,7
Масса ультрадисперсных частиц фракция < 2 мкм [мкг]	2,0
Масса среднемелких частиц [мкг]	0,3
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	45,7
Фракция среднемелких частиц [%]	5,1
MMAD [мкм]	1,0
GB	
Доставляемая доза [мкг]	10,6
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	4,8
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	45,1
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкг [мкг]	4,2
Масса среднемелких частиц [мкг]	0,5
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкг [%]	40,2
Фракция среднемелких частиц [%]	5,0
MMAD [мкг]	1,0
BDP	
Доставляемая доза [мкг]	87,8
Масса мелкодисперсных частиц [мкг]	40,4
Фракция мелкодисперсных частиц [%]	46,0
Масса ультрадисперсных частиц < 2 мкм [мкг]	35,9
Масса среднемелких частиц [мкг]	4,5
Фракция ультрадисперсных частиц < 2 мкм [%]	40,9
Фракция среднемелких частиц [%]	5,2
MMAD [мкг]	1,0

Пример 5. Сравнение FF/GB/BDP сухой порошковой композиции по настоящему изобретению с соответствующей композицией рMDI раствора в соответствии с WO 2011/076843

Это исследование предназначено для того, чтобы продемонстрировать, что 6/100/12,5 мкг FF/GB/BDP сухой порошковой композиции по настоящему изобретению, доставляемые через DPI устройство, раскрытое в WO 2004/012801, терапевтически эквивалентна соответствующей композиции рMDI HFA раствора ссылочного примера 4 у здоровых добровольцев.

Доставку рMDI композиции осуществляют с и без Aerochamber Plus™ Flow - Vu антистатической клапанной камеры.

План исследования:

Включающее две параллельные когорты открытое рандомизированное 5-стороннее перекрестное исследование.

Лечение: 8 однодозовых ингаляций для общей дозы 48 мкг FF, 100 мкг GB и 800 мкг BDP.

Для получения 20 пригодных для оценки субъектов будут отобраны случайным образом примерно 25 здоровых добровольцев.

Исследование состоит из 2 параллельных когорт субъектов, из пяти периодов лечения для каждой, с введением одной дозы, с перерывом 16 ± 2 дней для отмывания между двумя последовательными приемами лечения.

Первичные цели:

Оценить общую системную экспозицию 17-BMP (активный метаболит BDP), FF и GB как AUC_{0-t} и C_{max} ,

оценить наличие в легких 17-BMP (активный метаболит BDP), FF и GB, оцениваемое как систем-

ная экспозиция (AUC_{0-t} и C_{max}) при блокаде углем желудочно-кишечного тракта,

Вторичные цели:

Оценить фармакокинетический (ПК) профиль BDP и дополнительные ПК параметры 17-BMP, FF и GB, оцениваемые при блокаде углем желудочно-кишечного тракта после введения;

Оценить общий профиль безопасности и переносимости с и без активированного угля.

Конечные точки:

Первичные ПК переменные

17-BMP/FF/GB: AUC_{0-t} , C_{max} .

Вторичные ПК переменные

17-BMP/FF/GB: $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-30min}$, t_{max} и $t_{1/2}$.

BDP: AUC_{0-t} , C_{max} и t_{max} .

Переменные безопасности

Неблагоприятные события и нежелательные лекарственные реакции.

Систолическое кровяное давление, диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений.

Измерения и регистрация

Измерения фармакокинетики

BDP/17-BMP: 10 образцы крови будут брать в следующих точках времени: до введения (за 60 мин до введения), 10, 15 и 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения.

FF: 10 образцы крови будут брать в следующие точки времени: до введения (за 60 мин до введения), 10, 15 и 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения.

GB: 13 образцы крови будут брать в следующие точки времени: до введения (за 60 мин до введения), 10, 15 и 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48 и 72 ч после введения.

Измерения безопасности

Кровяное давление и сделанная на месте ЭКГ для безопасности: будут регистрироваться

При скрининге для оценки субъектов как подходящих для включения.

В каждый Период для оценки безопасности субъекта, в следующих точках времени: до введения (за 60 мин до введения), 10 мин, 1 и 72ч после введения.

Клиническая биохимия и серология: 1 образец крови будут брать при скрининге (после воздержания от приема пищи по меньшей мере 10 часов).

Гематология: 1 образец крови будут брать при скрининге (после воздержания от приема пищи по меньшей мере 10 часов).

Серологический тест на беременность (только для женщин, способных к деторождению) будет сделан при скрининге для оценки субъектов как подходящих для включения.

Исследование мочи: образцы мочи будут брать для анализа мочи, распределения в группу введения лекарственного средства и теста на котинин, при скрининге.

Тест мочи на беременность (только для женщин, способных к деторождению) будет делаться в каждый Период для оценки субъектов как подходящих для включения (только при рандомизации) и безопасности субъекта

Статистические методы

Первичные ПК переменные

17-BMP, FF и GB C_{max} и AUC_{0-t} (с/без активированного угля) будут log-трансформированы и проанализированы с использованием линейной модели, включающей лечение, последовательность, период и субъектов, сгруппированных по фактору последовательности, как фиксированные эффекты. Для всех предусматриваемых сравнений, соотношения скорректированных средних геометрических значений будут рассчитаны с их 90% двусторонними доверительными интервалами (CIs).

Вторичные ПК переменные

17-BMP, FF и GB $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-30min}$ и $t_{1/2}$ (с/без активированного угля), BDP C_{max} и AUC_{0-t} (с/без активированного угля) будут log-трансформированы и проанализированы с использованием линейной модели, включающей лечение, последовательность, период и субъектов, сгруппированных по фактору последовательности, как фиксированные эффекты. Для всех предусматриваемых сравнений, соотношения скорректированных средних геометрических значений будут рассчитаны с их 90% двусторонними доверительными интервалами (CIs).

17-BMP, BDP, FF и GB t_{max} (с/без активированного угля) будут проанализированы с использованием знакового рангового критерия Уилкоксона на нетрансформированных данных и непараметрического критерия Ходжеса-Лемана для оценки сдвига локализации для всех предусматриваемых сравнений.

Переменные безопасности

Количество и процент субъектов, которые испытывают по меньшей мере одно TEAE, связанное с лекарственным средством TEAE, серьезное TEAE, тяжелое TEAE, TEAE, приводящее к прекращению приема исследуемого лекарственного средства, и TEAE, приводящее к смерти, а также количество событий будет обобщаться по группам лечения и в целом.

Среднее абсолютное значение и среднее изменение от до введения (в один и тот же день в каждый период лечения) до каждой конечной точке после введения Кровяного давления и Частоты Сердечных Сокращений будет рассчитываться с их 95% CIs по группам лечения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения порошковой композиции для ингаляции для применения в ингаляторе сухого порошка, при этом указанный порошок включает:

(А) носитель, включающий:

(а) от 80 до 95 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, крупных частиц моногидрата альфа-лактозы, имеющих средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм;

(b) от 19,6 до 4,9 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы, где по меньшей мере 90% указанных частиц имеют объемный диаметр менее 15 мкм,

от 0,1 до 0,4 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, стеарата магния; и

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

при этом указанный способ включает:

(i) смешивание всех указанных крупных частиц моногидрата альфа-лактозы, всего количества указанного стеарата магния, первой части от 40 до 60% в расчете на общую массу указанных микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы, всех указанных микронизированных частиц указанного β_2 -агониста длительного действия и указанного антимускаринового лекарственного средства 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 оставшейся части от 60 до 40% в расчете на общую массу указанных микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы к указанной первой смеси с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение по меньшей мере 120 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,

90% микронизированных частиц активного ингредиента антимускаринового лекарственного средства имеют объемный диаметр, равный или менее 8,0 мкм;

90% микронизированных частиц активного ингредиента β_2 -агониста длительного действия имеют объемный диаметр менее 6,0 мкм и

где фракция ультрадисперсных частиц каждого активного ингредиента составляет между 20 и 35%.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий: (iii) дальнейшее смешивание композиции, полученной в (ii) для достижения однородного распределения указанных активных ингредиентов.

3. Способ по п.1 или 2, где указанная порошковая композиция дополнительно включает в качестве активного ингредиента микронизированные частицы ингаляционного кортикостероида (ICS), выбранного из группы, состоящей из беклометазона дипропионата и его моногидратной формы, будезонида, флутиказона пропионата, флутиказона фууроата и мометазона фууроата; где 90% микронизированных частиц активного ингредиента ингаляционного кортикостероида имеют объемный диаметр менее 6,0 мкм.

4. Способ по п.3, где антимускариновое средство представляет собой гликопиррония бромид, ингаляционный кортикостероид ICS представляет собой беклометазона дипропионат, LABA представляет собой формотерола фумарат дигидрат.

5. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, где на стадии i) перемешивание осуществляют при скорости вращения в диапазоне от 20 до 28 об/мин в течение от 60 до 120 мин.

6. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, где на стадии ii) перемешивание осуществляют при скорости вращения в пределах от 16 до 32 об/мин в течение от 120 и 180 мин.

7. Порошковая композиция для ингаляции для применения в ингаляторе сухого порошка, при этом указанный порошок включает:

(А) носитель, включающий:

(а) от 80 до 95 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, крупных частиц моногидрата альфа-лактозы, имеющих средний размер частиц по меньшей мере 175 мкм;

(b) от 19,6 до 4,9 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы, где по меньшей мере 90% указанных частиц имеют объемный диаметр менее 15 мкм, и от 0,1 до 0,4 мас.%, в расчете на общую массу указанного носителя, стеарата магния; и

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

где указанную композицию получают способом, включающим:

(i) смешивание всех указанных крупных частиц моногидрата альфа-лактозы, всего указанного стеарата магния, первой части от 40 до 60% в расчете на общую массу указанных микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы, всех указанных микронизированных частиц гликопиррония бромида, беклометазона дипропионата и формотерола фумарата 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 оставшейся части от 60 до 40% в расчете на общую массу указанных микронизированных частиц моногидрата альфа-лактозы к указанной первой смеси, с получением второй смеси и смешивание указанной второй смеси при скорости вращения не ниже 16 об/мин в течение по меньшей мере 120 мин; где

90% микронизированных частиц гликопиррония бромида имеют объемный диаметр, равный или менее чем 8,0 мкм;

90% микронизированных частиц формотерола дигидрата имеют объемный диаметр менее 6,0 мкм;

90% микронизированных частиц беклометазона дипропионата имеют объемный диаметр менее 6,0 мкм,

при этом фракция ультрадисперсных частиц каждого активного ингредиента составляет между 20 и 35%.

8. Порошковая композиция по п.7, где указанный способ дополнительно включает: (iii) дальнейшее смешивание композиции, полученной в (ii) для достижения гомогенного распределения активных ингредиентов.

9. Порошковая композиция по п.7 или 8, в которой фракция ультрадисперсных частиц беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата составляет между 20 и 35% и фракция ультрадисперсных частиц гликопиррония бромида составляет между 20 и 30%.

10. Порошковая композиция по любому одному из пп.7-9, где крупные частицы имеют массовый диаметр в диапазоне от 210 до 360 мкм.

11. Ингалятор сухого порошка, заполненный сухой порошковой композицией по любому одному из пп.7-10.

12. Применение сухой порошковой композиции по любому одному из пп.7-10 для профилактики и/или лечения воспалительного и/или обструктивного заболевания дыхательных путей.

13. Применение по п.12, где заболевание представляет собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

