



(51) МПК

A61K 9/00 (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**A61K 9/12** (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2009102934/15**, **28.06.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.06.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.06.2006 GB 0613161.9(43) Дата публикации заявки: **10.08.2010** Бюл. № 22(45) Опубликовано: **20.06.2012** Бюл. № 17(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 01/76575 A2**, **18.10.2001. RU 2140260**
C2, **27.10.1999.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **30.01.2009**(86) Заявка РСТ:
EP 2007/005744 (28.06.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/000482 (03.01.2008)

Адрес для переписки:

**105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.
1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"**

(72) Автор(ы):

**ХЭБЕРЛИН Барбара (CH),
ШТОВАССЕР Франк (DE),
ВИРТ Вольфганг (CH),
БАУМБЕРГЕР Антон (CH),
АБЕЛЬ Штефан (DE),
КЭРГЕР Зебастиан (CH),
КИКБУШ Томас (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)**(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ СОЛИ ГЛИКОПИРРОНИЯ**

(57) Реферат:

Заявленное изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа получения сухих порошкообразных композиций соли гликопиррония для ингаляции, которые характеризуются высокой стабильностью. Способ включает (а) тонкое измельчение соли гликопиррония совместно с антиадгезивным

агентом и (б) смешивание с частицами носителя, при этом получают сухую порошкообразную композицию, где частицы носителя смешивают с тонкоизмельченной смесью соли гликопиррония и антиадгезивного агента в массовом соотношении от 200:1 до 20:1. Полученные композиции для ингаляции обладают высокой стабильностью при хранении. 12 з.п. ф-лы, 2 пр., 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**A61K 9/12** (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009102934/15, 28.06.2007**(24) Effective date for property rights:
28.06.2007

Priority:

(30) Convention priority:
30.06.2006 GB 0613161.9(43) Application published: **10.08.2010 Bull. 22**(45) Date of publication: **20.06.2012 Bull. 17**(85) Commencement of national phase: **30.01.2009**(86) PCT application:
EP 2007/005744 (28.06.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/000482 (03.01.2008)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
sektcija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

**KhEhBERLIN Barbara (CH),
ShTOVASSER Frank (DE),
VIRT Vol'fgang (CH),
BAUMBERGER Anton (CH),
ABEL' Shtefan (DE),
KEhRGER Zebastian (CH),
KIKBUSh Tomas (DE)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)**(54) INHALATION COMPOSITIONS CONTAINING GLYCOPYRRONIUM SALTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: declared invention refers to chemical-pharmaceutical industry, and concerns a method for making dry powder glycopyrronium salt inhalation compositions characterised by high stability. The method involves (a) finish grinding of glycopyrronium salt together with an anti-adhesive

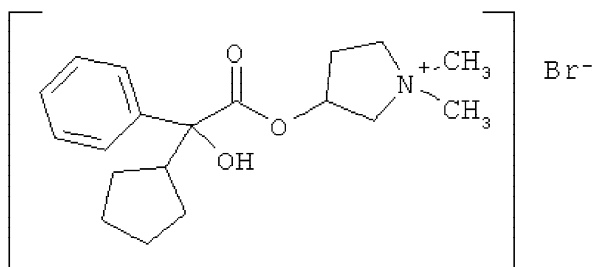
agent and (b) mixing with carrier particles with making a dry powder composition where the carrier particles are mixed with the fine mixture of glycopyrronium salt and the anti-adhesive agent at the mass ratio varying within 200:1 to 20:1.

EFFECT: prepared inhalation compositions possess high storage stability.

13 cl, 2 ex, 1 tbl

Изобретение относится к органическим соединениям и их применению в качестве фармацевтических препаратов или более подробно к способу получения сухих порошков солей гликопиррония.

Бромид гликопиррония, т.е. бромид 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)оксо]-1,1-диметилпирролидиния, известный также как гликопирролят, является антимускариновым агентом, который обычно вводят инъекцией для снижения секреции при анестезии и/или перорально для лечения язвы желудка. Бромид гликопиррония характеризуется формулой:



и его получают по известной методике, как описано в патенте US 2956062.

В статье Schroeckenstein и др. J Allergy Clin.Immunol., 82(1): 115-119 (1998) описано применение гликопирролята в виде аэрозоля для лечения астмы, причем при однократном введении отмеренной дозы наблюдается бронходилатация в течение 12 ч.

Известно, что соединения четвертичного аммония, которые обладают антимускариновой активностью, образуют агломераты при хранении. Например, в статье Ticehurst и др. International Journal of Pharmaceutics, 193, 247-259 (2000) описана агломерация измельченного гидробромида, полученного после повторного упаривания. Указанная проблема влияет на физическую и химическую стабильность лекарственного средства и его эффективность в составе композиции.

В заявке WO 2001/76575 описан гликопирролят в виде сухого порошка для доставки в легкие в составе композиции с контролируемым высвобождением. В примере тонко измельченный гликопирролят смешивают со стеаратом магния в массовом соотношении 75:25 и эту смесь измельчают в шаровой мельнице и высушивают, при этом получают сухой порошок.

В международной заявке WO 2005/25536 описан способ получения композиции, содержащей активные частицы, для применения в составе фармацевтической композиции, предназначенной для ингаляции в легкие, и указанный способ включает измельчение в струйной мельнице активных частиц с смеси с определенными добавками, при этом получают фракцию, обогащенную мелкими частицами, и дозу, содержащую мелкие частицы.

Неожиданно было установлено, что преимущество заключается в измельчении соли гликопиррония в смеси с антиадгезивом и затем в добавлении частиц носителя, так как при этом снижается способность полученного лекарственного средства к агломерации и, следовательно, улучшается стабильность полученного лекарственного средства.

В широком смысле настоящее изобретение относится к способу получения сухой порошкообразной композиции соли гликопиррония для ингаляции, который заключается в том, что включает стадии: (а) измельчение соли гликопиррония в смеси с антиадгезивом и (б) перемешивание частиц носителя, при этом получают сухую порошкообразную композицию.

Такой способ обработки соли гликопиррония снижает способность полученного лекарственного средства к агломерации, общеизвестное свойство тонко измельченных

соединений четвертичного аммония, прежде всего при хранении во влажных условиях или при попадании влаги.

Предпочтительной солью гликопиррония является гликопирролят.

Предпочтительно соль гликопиррония и антиадгезив предварительно смешивают и получают гомогенную смесь перед их совместным измельчением.

Предпочтительно антиадгезивным агентом является один или более стеаратов металлов, один или более кристаллических сахаров или их смесь. Прежде всего предпочтительные стеараты металлов включают стеарат магния и стеарат кальция.

Прежде всего предпочтительные кристаллические сахара включают лактозу, более предпочтительно моногидрат лактозы или безводную лактозу.

Если антиадгезивным агентом является стеарат металла, соответственно измельченная соль гликопиррония содержит от 1 до 20 мас.% антиадгезивного агента, более предпочтительно от 1 до 10 мас.% антиадгезивного агента и наиболее предпочтительно от 3 до 5 мас.% антиадгезивного агента.

Если антиадгезивным агентом является кристаллический сахар, кристаллический сахар измельчают в смеси с солью гликопиррония в массовом соотношении от 0,5:1 до 10:1, более предпочтительно от 1:1 до 5:1 и наиболее предпочтительно от 2:1 до 3:1. Предпочтительно частицы носителя смешивают с измельченной солью гликопиррония и антиадгезивным агентом в массовом соотношении от 2000:1 до 5:1, прежде всего от 200:1 до 20:1. Частицами носителя являются предпочтительно кристаллические сахара, например моногидрат лактозы или безводная лактоза.

Соль гликопиррония и антиадгезивный агент необязательно измельчают в смеси с одним, двумя, тремя или более дополнительными активными ингредиентами. В другом варианте соль гликопиррония и антиадгезивный агент, и один или более дополнительных активных ингредиентов измельчают и полученный продукт смешивают с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые предварительно измельчены. В каждом случае или каждый дополнительный активный ингредиент выбирают из группы, состоящей из противовоспалительных, бронходилататорных, антигистаминных, противоотечных и противокашлевых лекарственных средств.

Использованные в описании термины имеют следующие значения.

Термин "соль гликопиррония", использованный в данном контексте, означает любую форму соли или противоиона гликопиррония, включая без ограничения перечисленным, бромид гликопиррония (гликопирролят), хлорид гликопиррония или иодид гликопиррония, а также все любые индивидуальные стереоизомеры и их смеси. Производные солей гликопиррония также включены в объем изобретения. Приемлемыми противоионами являются фармацевтически приемлемые противоионы, включающие, например, фторид, хлорид, бромид, иодид, нитрат, сульфат, фосфат, формиат, ацетат, трифторацетат, пропионат, бутират, лактат, цитрат, тартрат, малат, малеат, сукцинат, бензоат, пара-хлорбензоат, дифенилацетат или трифенилацетат, орто-гидроксibenзоат, пара-гидроксibenзоат, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилат, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилат, метансульфонат и бензенсульфонат.

Термин "антиадгезивный агент", использованный в данном контексте, означает материал, который снижает когезию между частицами и предотвращает прилипание мелких частиц к внутренней поверхности ингалятора, или смесь таких материалов. Антиадгезивные агенты включают также антифрикционные агенты или глиданты, которые придают порошкообразной композиции более высокие свойства текучести в ингаляторе. Обычно такие агенты повышают точность отмеренной в ингаляторе дозы

и способствуют получению фракции более мелких частиц. Типичные антиадгезивные агенты включают аминокислоты, такие как лейцин, фосфолипиды, такие как лецитин или производные жирных кислот, такие как стеарат магния или стеарат кальция.

Термин "мерная доза" или "MD" сухой порошкообразной композиции, использованный в данном контексте, означает общую массу активного агента, которая присутствует в камере данного ингалятора. Например, MD может означать массу соли гликопиррония, присутствующую в капсуле для конкретного ингалятора для сухих порошков или в блистере из фольги для применения в конкретном ингаляторе для сухих порошков.

Термин "распыляемая доза" или "ED", использованный в данном контексте, означает общую массу активного агента, распыляемого из ячейки камеры ингалятора при одном нажатии на кнопку. Этот термин не включает материал, остающийся внутри или на поверхности ингалятора. ED измеряют, собирая всю распыленную из камеры ингалятора дозу и определяя ее массу в устройстве для отбора проб (DUSA) надежным методом количественного химического анализа в растворе.

Термин "доза тонкоизмельченных частиц" или "FPD", использованный в данном контексте, означает общую массу активного агента, распыляемого из ячейки при нажатии на кнопку, причем аэродинамический размер частиц меньше определенного предела. Обычно такой предел составляет 5 мкм, если не указано иное, например 1 мкм или 3 мкм, и т.п. FPD измеряют, используя импактор или импинджер (воздухоулавливатель), такой как двойной импинджер (TSI), многостадийный жидкостной импинджер (MSLI), каскадный импактор Андерсена (ACI) или импактор следующего поколения (NGI). Каждый импактор или импинджер характеризуется определенным размером отсекаемых собранных частиц на каждой стадии. Значение FPD рассчитывают при интерпретации количества активного агента на каждой стадии, определенного количественным химическим анализом в растворе, с использованием простого метода отсекаемых FPD или применяют более сложную математическую интерполяцию постадийного осаждения частиц.

Термин "фракция тонкоизмельченных частиц" или "FPF", использованный в данном контексте, означает FPD, деленную на ED, и выражается в процентах. В данном случае FPF/ED означает $FPF(ED)$ и эту величину рассчитывают следующим образом: $FPF(ED) = (FPF/ED) \times 100\%$. Величину FPF также рассчитывают при делении FPF на MD и выражают в процентах. В данном контексте FPF/MD означает $FPF(MD)$ и рассчитывают по уравнению $FPF(MD) = (FPF/MD) \times 100\%$.

В настоящем описании и формуле изобретения, если не указано иное, термин "включает" или его варианты, такие как "включают" или "включающий", означает только включение указанного целого числа или стадий или группы целых чисел или стадий, а не исключение любого другого целого числа или стадий или группы целых чисел или стадий. Настоящее изобретение относится к способу получения сухих порошкообразных композиций на основе соли гликопиррония.

Сухие порошкообразные композиции для ингаляции, предназначенные для лечения респираторных заболеваний, обычно получают при смешивании тонко измельченного фармацевтически активного ингредиента с крупными частицами носителя и получают необходимую смесь. Частицы носителя снижают когезию тонко измельченного фармацевтически активного ингредиента и повышают его текучесть. Такие свойства значительно упрощают процесс обработки порошка. Тонкоизмельченные активные частицы прилипают к поверхности частиц носителя в процессе хранения в ингаляторе для сухих порошков, но отделяются от поверхности частиц носителя при ингаляции в

респираторный тракт, образуя тонкий аэрозоль. Более крупные частицы носителя осаждаются главным образом в ротоглоточной полости.

В последние годы некоторые химические соединения, такие как стеарат магния (которые иногда называют "агентами для повышения стабильности"), добавляют в сухие порошкообразные композиции для ингаляции. Например, в патенте US 6645466 описано применение стеарата магния в составе сухих порошкообразных композиций для ингаляции для повышения влагуостойчивости и стабильности при хранении. В патенте US 6528096 описано применение замасливателя, такого как стеарат магния, в составе сухих порошкообразных композиций для ингаляции для повышения стабильности смесей без сегрегации активных частиц в процессе обработки и хранения. Такие сухие порошкообразные композиции для ингаляции обычно получают при смешивании частиц носителя и стеарата магния, при этом получают предварительную смесь или смесь частиц носителя, покрытых стеаратом магния, при последующем смешивании с активными частицами, при этом получают требуемую композицию.

В отличие от указанных вариантов было неожиданно установлено, что преимущество заключается в тонком измельчении соли гликопиррония в смеси с антиадгезивным агентом, например стеаратом магния или моногидратом лактозы, с последующим смешиванием с частицами носителя. Такой способ снижает вероятность агломерации полученной измельченной соли гликопиррония, что является известной проблемой, обычно наблюдаемой для измельченных производных четвертичного аммония. Способ по изобретению позволяет свести к минимуму дозу и проблемы доставки, связанные с агломерацией, а также позволяет увеличить стабильность измельченной соли гликопиррония, упростить обработку лекарственного средства и значительно повысить стабильность при хранении при различных условиях хранения (например, 25°C/60% относительной влажности (ОВ), 30°C/75% ОВ).

Настоящее изобретение относится к способу получения порошкообразной сухой композиции соли гликопиррония для ингаляции, который заключается в том, что включает стадии: (а) тонкое измельчение соли гликопиррония в смеси с антиадгезивным агентом и (б) смешивание с частицами носителя, при этом получают сухую порошкообразную композицию.

На первой стадии (а) соль гликопиррония и антиадгезивный агент измельчают в виде смеси или «совместно измельчают». Таким образом, в общем смысле соль гликопиррония и антиадгезивный агент измельчают в механическом устройстве и получают измельченный материал, в котором средний размер (диаметр) по крайней мере 90%, предпочтительно 95%, частиц составляет приблизительно менее 7 мкм.

Гликопирролят является коммерческим продуктом или его можно получить по известной методике, как описано в патенте US 2956062. Продукт выпускается, прежде всего, в кристаллической форме и содержит минимальное количество аморфных частиц.

Гликопирролят включает два хиральных центра и, следовательно, существует в четырех изомерных формах, а именно бромиды (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- и (3S,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния, как описано в патенте US 6307060 и US 6613795. Содержание указанных патентов включено в данный контекст в качестве ссылки. Настоящее изобретение включает применение одной или более из указанных изомерных форм, прежде всего 3S,2'R изомера, 3R,2'R изомера или 2S,3'R изомера, включая индивидуальные энантиомеры, смеси диастереомеров, или рацематы, прежде всего бромид (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния.

Антиадгезивный агент снижает когезию между частицами и стабилизирует активированные поверхности гликопирролята, предотвращая агломерацию тонкоизмельченных частиц. Таким образом, обеспечивается общая стабилизация распределения частиц по размеру для тонкоизмельченных материалов и повышается стабильность конечных сухих порошкообразных смесей с агентом-носителем. Более того, такие свойства повышают стабильность тонкоизмельченного материала.

Приемлемые антиадгезивные агенты включают производные жирных кислот, включая стеараты металлов, такие как стеарат кальция и стеарат магния, кристаллические сахара, включая моносахариды, дисахариды, полисахариды и альдиты, такие как арабиноза, глюкоза, фруктоза, рибоза, манноза, сахароза, трегалоза, лактоза, мальтоза, крахмалы, декстран, маннит или сорбит, прежде всего лактоза, прежде всего моногидрат лактозы или безводная лактоза, аминокислоты, такие как лейцин, фосфолипиды, такие как лецитин, стеарилфумарат натрия, стеариллактат натрия, фосфатидилхолины, фосфатидилглицерины и другие типичные природные и синтетические ПАВ легких, липосомальные композиции, лауриновая кислота и ее соли, например лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, триглицериды, такие как Dynsan 118 и Cutina HR; простые эфиры сахаров, или смесь любых указанных соединений.

Предпочтительным антиадгезивным агентом является стеарат магния, стеарат кальция, моногидрат лактозы, безводная лактоза или их смеси. Наиболее предпочтительным антиадгезивным агентом является стеарат магния.

Антиадгезивный агент находится, прежде всего, в форме частиц.

При необходимости перед совместным измельчением соль гликопиррония и/или антиадгезивный агент просеивают.

В предпочтительном варианте соль гликопиррония смешивают с антиадгезивным агентом (или смесью антиадгезивных агентов) и получают гомогенную смесь перед совместным измельчением.

Соль гликопиррония измельчают пригодным способом в присутствии от 1 до 20 мас.% антиадгезивного агента, более предпочтительно от 2 до 10 мас.% антиадгезивного агента, наиболее предпочтительно от 3 до 5 мас.% антиадгезивного агента.

При измельчении уменьшается размер частиц соли гликопиррония до размера, пригодного для введения ингаляцией. Размер среднего аэродинамического диаметра (PSAD) таких частиц составляет, прежде всего, менее 10 мкм. Частицы с аэродинамическим диаметром более приблизительно 10 мкм могут задерживаться у стенок гортани и обычно не достигают легких. Частицы с аэродинамическим диаметром в диапазоне от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм обычно оседают в дыхательных бронхиолах, в то время как более мелкие частицы с аэродинамическим диаметром в диапазоне от приблизительно 0,05 мкм до приблизительно 2 мкм оседают в альвеолах и абсорбируются в кровотоке.

Совместное измельчение соли гликопиррония с антиадгезивным агентом, прежде всего стеаратом магния или моногидратом лактозы, приводит к значительному снижению образования агрегатов/агломератов тонкоизмельченного лекарственного средства. Частицы антиадгезивного агента образуют слой на частицах соли гликопиррония, при этом повышается требуемое действие антиадгезивного агента, например, при снижении агломерации частиц, прежде всего во влажной окружающей среде. Таким образом, антиадгезивный агент увеличивает физическую стабильность тонкоизмельченных частиц соли гликопиррония. Такая стабильность позволяет

исключить или по крайней мере частично преодолеть проблемы при получении пригодной и стабильной фракции тонкоизмельченных частиц (FPF), которые обычно возникают при обработке антимукарбиновых агентов. Устранение указанной проблемы повышает стабильность при обработке измельченного лекарственного средства (например, при получении сухой порошкообразной смеси), повышает стабильность при хранении измельченного лекарственного средства, увеличивает срок хранения соли гликопиррония и повышает эффективность сухих порошкообразных композиций при введении ингаляцией в легкие за счет стабилизации физико-химических свойств (то есть распределения частиц лекарственного средства по размеру).

Оборудование для измельчения известно в данной области техники и включает разнообразные устройства для размалывания и измельчения, например мельницы компрессионного типа, такие как мельницы для механической гомогенизации, ударные мельницы, такие как шаровые мельницы, гомогенизаторы и микрофлюидизаторы, а также струйные мельницы. В предпочтительном варианте кристаллическую соль гликопиррония измельчают в струйной мельнице с псевдооживленным слоем Hosokawa Alpine® 100 AFG. Другое пригодное для измельчения оборудование включает струйные мельницы Hosokawa Alpine® AFG140, AFG200, AFG280 и AFG400.

Пригодное оборудование для любого первоначального смешивания антиадгезивного агента и соли гликопиррония включает смесители с низким сдвигом, такие как порошковый смеситель Turbula®, и смесители с высоким сдвигом, такие как порошковые смесители MiPro®.

На второй стадии способа (б) по настоящему изобретению частицы носителя смешивают с совместно измельченными солью гликопиррония и антиадгезивным агентом, при этом получают сухую порошкообразную композицию.

Предпочтительно частицы носителя смешивают с измельченными солью гликопиррония и антиадгезивным агентом в массовом соотношении от 2000:1 до 5:1, прежде всего от 200:1 до 20:1.

Частицы носителя состоят из любого фармакологически инертного материала или комбинации материалов, пригодных для ингаляции. Они обычно включают один или более пригодных кристаллических сахаров, включая моносахариды, дисахариды, полисахариды и альдиты, такие как арабиноза, глюкоза, фруктоза, рибоза, манноза, сахароза, трегалоза, лактоза, мальтоза, крахмалы, декстран, маннит или сорбит. Прежде всего предпочтительным носителем является лактоза, например моногидрат лактозы или безводная лактоза.

Предпочтительно практически все (по массе) частицы носителя характеризуются диаметром от 20 до 1000 мкм, более предпочтительно от 50 до 500 мкм, но прежде всего от 20 до 250 мкм. Диаметр практически всех (по массе) частиц носителя составляет менее 355 мкм, что обеспечивает высокие текучесть и связывающие свойства носителя, а также улучшает высвобождение активных частиц в дыхательных путях, т.е. активные частицы оседают в нижних отделах легких. Следует понимать, что диаметр частиц в данном контексте означает аэродинамический диаметр частиц.

При необходимости сухой порошок, полученный на стадии (б), подвергают окончательному измельчению, чтобы сухой порошок удовлетворял требуемым физическим свойствам.

В другом объекте настоящего изобретения соль гликопиррония и антиадгезивный агент совместно измельчают по крайней мере с одним (предпочтительно одним, двумя

или тремя) дополнительным активным ингредиентом и при этом получают фиксированную комбинацию. Указанный или каждый дополнительный активный ингредиент предпочтительно выбирают из группы, состоящей из
 5 противовоспалительных, бронходилататорных, антигистаминных, противоотечных и
 10 противокашлевых лекарственных веществ, которые являются пригодными для введения ингаляцией, например, для лечения респираторных заболеваний. Указанный или каждый дополнительный активный ингредиент наиболее предпочтительно выбирают из группы, состоящей из агонистов β_2 -адреноцептора, антиму斯卡риновых агентов, стероидов, ингибиторов PDE4, агонистов A_{2a} и блокаторов кальция.

Пригодные агонисты β_2 -адреноцептора включают албутерол (салбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол, фенотерол, индакатерол, прокатерол и прежде всего формотерол, кармотерол, TA-2005, GSK159797 и их фармацевтически приемлемые соли, а также соединения, описанные в патентах EP 1440966, EP 1460064,
 15 EP 1477167, JP 05025045, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448 и в заявках WO 93/18007, WO 99/64035, WO 00/75114, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO
 20 04/16601, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/089892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140, WO 05/07908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO
 25 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 и WO 06/08173.

Пригодные бронходилататоры включают антихолинергические или антиму斯卡риновые агенты, прежде всего бромид ипратропия, бромид окситропия, соли тиотропия, CHF 4226 (Chiesi) и SVT-40776, а также описанные в патентах
 30 EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, заявках WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285, WO 05/077361 и WO 06/48225.

Пригодные лекарственные средства двойного действия (противовоспалительного и бронходилататорного действия) включают агонисты β_2 -адреноцептора/антагонисты мускарина, например, описанные в патентах US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, в заявках WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 и WO 06/23475.

Пригодные стероиды включают глюкокортикостероиды, такие как будезонид, бекламетазон, флутиказон, циклезопид или мометазон, или соединения, описанные в заявках WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879 или WO 02/00679, прежде всего описанные в примерах 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 и 101, и нестероидные агонисты стероидов, например соединения, описанные в заявках WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195 и WO 04/005229.

Пригодные ингибиторы PDE4 включают циломиласт (фирмы Ariflo® GlaxoSmithKline), рофлумаилласт (фирмы Byk Gulden), V-11294A (фирмы Napp), BAY19-8004 (фирмы Bayer), SCH-351591 (фирмы Schering-Plough), арофиллин (фирмы Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (фирмы Parke-Davis), AWD-12-281 (фирмы Asta Medica), CDC-801 (фирмы Celgene), KW-4490 (фирмы Kyowa Hakko Kogyo), VM554/UM565 (фирмы Vernalis), T-440 (фирмы Tanabe), KW-4490 (фирмы Kyowa Hakko Kogyo) и GRC 3886 (фирмы Oglemilast, Glenmark), а также соединения, описанные в заявках WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO

99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 и WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WQ 04/111044, WO 05/012252, WO 05/012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 и WO 05/090345.

Пригодные агонисты A2a включают соединения, описанные в патентах EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, заявках WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 и WO 04/046083.

Пригодные блокаторы кальциевых каналов включают дилтиазем, верапамил, амлодипин, фелодипин, исрадипин, лацидипин, лерканидипин, никардипин, нифедипин, нимодипин и низолдипин.

В предпочтительном варианте указанным или каждым дополнительным активным ингредиентом является салметерол, индакатерол или мометазон.

Предпочтительные тройные комбинации содержат бромид гликопиррония, салметерол и мометазон; бромид гликопиррония, индакатерол и мометазон; бромид гликопиррония, салметерол и циклезонид; бромид гликопиррония, индакатерол и циклезонид; бромид гликопиррония, салметерол и (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-хлор-6-фтор-11-гидрокси-17-метоксикарбонил-10,13,16-триметил-3-оксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3Н-циклопента[а]фенантрен-17-иловый эфир 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты; или бромид гликопиррония, индакатерол и (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-хлор-6-фтор-11-гидрокси-17-метоксикарбонил-10,13,16-триметил-3-оксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3Н-циклопента[а]фенантрен-17-иловый эфир 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты.

Сухой порошок по настоящему изобретению может входить в состав стандартной лекарственной формы в капсулах, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), или в блистерах (например, из алюминия или пластика), предназначенных для применения в ингаляторе для сухих порошков, содержащих одну или несколько доз. Предпочтительно общая масса порошка в капсуле или предварительно отмеренная доза составляет от 2 мг до 50 мг. В другом варианте сухой порошок может содержаться в резервуаре ингалятора для сухих порошков с несколькими дозами (MDDPI), предназначенного для доставки, например, 3-25 мг сухого порошка. Ингалятор, пригодный для доставки порошка в инкапсулированной форме, описан в патенте US 3991761 (включая ингалятор AEROLIZER™) или в заявках WO 05/113042, при этом пригодные ингаляторы MDDPI описаны в заявках WO 97/20589 (включая ингалятор CERTIHALER™), WO 97/30743 (включая ингалятор TWISTHALER™) и в заявке WO 05/37353 (включая ингалятор GYROHALER™).

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Примеры

Пример 1

37 г стеарата магния перемешивали в смеси с 1 кг кристаллического бромида гликопиррония в смесителе Turbula® в течение 5 ч. Полученную смесь измельчали на струйной мельнице с псевдооживленным слоем Hosokawa Alpine® 100 AFG в следующих

условиях: стандартная скорость 13000 об/мин, давление потока газа 3,5 бар. Мельница снабжена 3 соплами диаметром 1,9 мм.

Средний размер частиц полученной смеси приблизительно составляет 3 мкм ($\times 90=7$ мкм, $\times 50=3$ мкм, $\times 10=1$ мкм). Стеарат магния образует слой на поверхности лекарственного средства.

Затем полученную смесь смешивали с частицами носителя, лактозой (99,7 мас.% конечная композиция) и получали сухой порошок для ингаляции.

Пример 2

Лекарственное средство 1: 50 г стеарата магния перемешивали в смеси с 1 кг кристаллического бромида гликопиррония в смесителе Turbula® в течение 5 ч. Полученную смесь измельчали в струйной мельнице с псевдоожиженным слоем Hosokawa Alpine® 100 AFG (оборудованной 3 соплами диаметром 1,9 мм) в следующих условиях: стандартная скорость 13000 об/мин, давление газового потока 3,5 бар и получали частицы со средним размером менее 5 мкм.

Лекарственное средство 2: 1 кг кристаллического бромида гликопиррония измельчали на струйной мельнице с псевдоожиженным слоем Hosokawa Alpine® 100 AFG (оборудованную 3 соплами диаметром 1,9 мм) в следующих условиях: стандартная скорость 13000 об/мин, давление газового потока 3,5 бара и получали частицы со средним размером менее 5 мкм.

Указанные лекарственные средства использовали для получения следующих композиций:

Композиция 1. Частицы носителя, лактозы (99 мас.% конечная композиция), смешивали с лекарственным средством 2 и получали сухой порошок для ингаляции.

Композиция 2. Частицы носителя, лактозы (98,8 мас.% конечная композиция) и стеарат магния (0,15%) смешивали с лекарственным средством 2 и получали сухой порошок для ингаляции.

Композиция 3. Частицы носителя, лактозы (98,8 мас.% конечная композиция) и стеарат магния (0,15%) смешивали с лекарственным средством 1 и получали сухой порошок для ингаляции.

Аликвотные части полученных порошков (по 25 мг) помещали в капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), размер 3. В порошках из полученных капсул определяли распределение частиц по размеру (аэродинамический диаметр, фракция тонкоизмельченных частиц) немедленно после получения или после хранения в различных условиях, как указано ниже в таблице.

Фракцию тонкоизмельченных частиц (FPF) и распыляемую дозу (ED) порошка в каждой капсуле измеряли с использованием импактора следующего поколения (стандартный каскадный импактор) (NGI) при скорости потока 85 л/мин. Содержание фракции тонкоизмельченных частиц по отношению к испускаемой дозе FPF(ED) для различных образцов показаны в таблице 1 ниже. Относительное изменение величины FPF(ED) по сравнению с исходной величиной также показано в таблице 1.

Таблица 1				
Образец	Композиция	Время анализа и условия хранения лекарственного средства	FPF (ED) (%)	Изменение по сравнению с исходной величиной (%)
1	Композиция 1	Исходный анализ (лекарств. средство 2)	51,5	-
		6 недель, 30°C/65% ОВ	46,3	-10.1
		6 недель, 40°C/75% ОВ	32,2	-37.5
2	Композиция 2	Исходный анализ (лекарств. средство 2)	50,5	-
		6 недель, 30°C/65% ОВ	43,7	-13.5
		6 недель, 40°C/75% ОВ	38,4	-24.0

3	Композиция 3	Исходный анализ (лекарств. средство 1)	60,5	-
		6 недель, 30°C/65% ОВ	57,4	-5.0
		6 недель, 40°C/75% ОВ	46,5	-23.1

Приведенные данные свидетельствуют о том, что совместное измельчение бромида гликопиррония с антиадгезивным агентом улучшает стабильность полученного лекарственного средства, так как в течение всего периода хранения наблюдается менее значительное уменьшение величины FPF. Совместное измельчение с антиадгезивным агентом стабилизирует величину FPF при хранении по сравнению со смесями в отсутствие антиадгезивного агента и смесями, содержащими стеарат магния, добавленный в процессе смешивания.

Формула изобретения

1. Способ получения сухой порошкообразной композиции соли гликопиррония для ингаляции, который включает стадии:

(а) смешения соли гликопиррония и антиадгезивного агента с получением гомогенной смеси;

(б) тонкого измельчения смеси; и

(в) смешивания с частицами носителя с получением сухой порошкообразной композиции, где частицы носителя смешивают с тонкоизмельченной смесью соли гликопиррония и антиадгезивного агента в массовом соотношении от 200:1 до 20:1.

2. Способ по п.1, где антиадгезивным агентом является стеарат металла, кристаллический сахар или их смесь.

3. Способ по п.2, где антиадгезивным агентом является стеарат металла.

4. Способ по п.3, где стеаратом металла является стеарат магния или стеарат кальция.

5. Способ по п.3, где соль гликопиррония измельчают в смеси, содержащей от 1 до 20 мас.% стеарата металла.

6. Способ по п.5, где соль гликопиррония измельчают в смеси, содержащей от 2 до 10 мас.% стеарата металла.

7. Способ по п.1, в котором частицами носителя являются кристаллические сахара.

8. Способ по п.1, в котором солью гликопиррония является бромид гликопиррония, хлорид гликопиррония или йодид гликопиррония.

9. Способ по п.8, где солью гликопиррония является бромид гликопиррония.

10. Способ по п.1, в котором соль гликопиррония и антиадгезивный агент тонко измельчают совместно с одним, двумя, тремя или более дополнительными активными ингредиентами.

11. Способ по п.10, где один или каждый дополнительный активный ингредиент выбран из группы, состоящей из противовоспалительных, бронходилататорных, антигистаминных, противоотечных и противокашлевых лекарственных средств.

12. Способ по п.11, где один или каждый дополнительный активный ингредиент выбран из группы, состоящей из агонистов β_2 -адреноцептора, антимускариновых агентов, стероидов, ингибиторов PDE4 или блокаторов кальциевых каналов.

13. Способ по п.12, где один или каждый дополнительный активный ингредиент выбран из группы, состоящей из салметерола, индакатерола и мометазона.