



(51) МПК

A61K 9/14 (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**A61K 31/4412** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010128248/15, 11.12.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.12.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.12.2007 EP 07123165.8

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2012 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 27.10.2013 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **HECQ J. Preparation and characterization of nanocrystals for solubility and dissolution rate enhancement of nifedipine // International journal of pharmaceutics 299, 2005, pp.167-177. EP 1834624 A1, 19.09.2007. WO 2004/054545 A1, 01.07.2004. WO 2005/105043 A2, 10.11.2005. WO 2006/105401 A2, 05.10.2006. WO 2005/089718 A2, 29.09.2005.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.07.2010

(86) Заявка РСТ:
EP 2008/067364 (11.12.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/074666 (18.06.2009)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

**МУРЕР Герхард (CH),
КИКБУШ Томас (DE),
СИНГХ Дилрадж (CH),
ТАКУР Ранджит (CH),
ШАФФЛЮТЦЕЛЬ Курт (CH),
РАЗЕНАК Норберт (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения ингалируемой микроизмельченной и кристаллической соли гликопиррония в форме порошка. Заявленный способ включает суспендирование кристаллической соли гликопиррония в ацетоне с получением суспензии, гомогенизацию суспензии при давлении 500-2000 бар с получением частиц

соли гликопиррония со средним размером менее 10 мкм, и сушку частиц соли гликопиррония для удаления любого оставшегося ацетона. Изобретение обеспечивает получение порошка кристаллической соли гликопиррония, который устойчив к агрегации и агломерации. 6 з.п. ф-лы, 2 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**A61K 31/4412** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010128248/15, 11.12.2008**(24) Effective date for property rights:
11.12.2008

Priority:

(30) Convention priority:
13.12.2007 EP 07123165.8(43) Application published: **20.01.2012 Bull. 2**(45) Date of publication: **27.10.2013 Bull. 30**(85) Commencement of national phase: **13.07.2010**(86) PCT application:
EP 2008/067364 (11.12.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/074666 (18.06.2009)

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**MURER Gerkhard (CH),
KIKBUSh Tomas (DE),
SINGKh Dilradzh (CH),
TAKUR Randzhit (CH),
ShAFFLJuTTsEL' Kurt (CH),
RAZENAK Norbert (DE)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)**(54) ORGANIC COMPOUNDS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a method for preparing an inhaled fine or crystalline glycopyrronium powder salt. The declared method involves suspending the crystalline glycopyrronium salt in acetone to prepare a suspension, homogenising the suspension at pressure 500-2000 bar to prepare

glycopyrronium salt particles at average particle size less than 10 mcm, and drying the glycopyrronium salt particles to remove residual acetone if any.

EFFECT: invention provides preparing the aggregation and agglomeration resistant crystalline glycopyrronium powder salt.

7 cl, 2 tbl, 4 ex

Органические соединения

Настоящее изобретение относится к получению фармацевтических средств, более конкретно к способу получения микроизмельченного и по существу кристаллического лекарственного вещества.

При получении лекарственного вещества для состава и введения ингаляцией, свежеприготовленное лекарственное вещество, часто присутствующее в форме грубых зерен, обычно тонко измельчают, то есть механически измельчают с получением частиц, средний размер которых подходит для ингаляции. Этот средний размер частиц обычно составляет менее 10 микрон, предпочтительно менее 5 микрон в среднем диаметре, и способом тонкого измельчения обычно является способ воздушного струйного измельчения.

К сожалению, тонкое измельчение вообще и воздушное струйное измельчение в частности могут вызывать неблагоприятные изменения кристаллической структуры лекарственного вещества, включая образование поверхностей с высокой энергией, аморфных частиц, пыли и генерирующих электростатических изменений. Проблема стоит особенно остро для лекарственных веществ, чьи физико-химические свойства затрудняют обработку состава, и таким образом для которых необходимо использование наиболее термодинамически стабильной кристаллической формы этого вещества. Такие кристаллические лекарственные вещества имеют тенденцию абсорбировать воду из атмосферы и агрегировать и/или образовывать агломераты, таким образом затрудняя дальнейшую обработку, или по крайней мере делая ее менее эффективной.

Следовательно, существует потребность в альтернативном способе получения микроизмельченного и по существу кристаллического лекарственного вещества, который устраняет или по крайней мере уменьшает нежелательные действия обычных способов тонкого измельчения, особенно с помощью сухого измельчения. Способ предпочтительно должен снижать тенденцию лекарственного вещества агрегировать и/или образовывать агломераты.

Неожиданно было обнаружено, что гомогенизация по существу кристаллического лекарственного вещества, суспендированного в его антирастворителе, при повышенном давлении, и сушка полученных частиц лекарственного препарата приводит к получению микроизмельченного лекарственного вещества по существу в чистой и кристаллической форме. Суспензия и высушенное лекарственное вещество сохраняет по существу стабильный размер частиц в течение длительного периода времени, и таким образом подходит для дальнейшей обработки. Неожиданно, не наблюдалось агрегации или агломерации частиц, что является противоположным порошку сухого тонкого измельчения (струйная мельница) того же лекарственного вещества. Особенно неожиданно, что гомогенизированная суспензия и микроизмельченное лекарственное вещество могут быть получены в отсутствии стабилизирующего агента.

Соответственно, настоящее изобретение относится к способу получения микроизмельченного и по существу кристаллического лекарственного вещества, который включает стадии:

(а) суспендирования по существу кристаллического лекарственного вещества в антирастворителе с получением суспензии;

(б) гомогенизации суспензии при повышенном давлении с получением частиц лекарственного препарата, которые имеют средний размер частиц менее около 10 мкм; и

(в) сушки частиц лекарственного препарата для удаления любого оставшегося антирастворителя.

Предпочтительно способ осуществляют в отсутствии стабилизирующего агента, получая суспензию, которая после сушки приводит к получению по существу чистого порошка лекарственного вещества.

Предпочтительно суспензию гомогенизируют при повышенном давлении с получением частиц лекарственного препарата, которые имеют средний размер частиц менее около 7 мкм, особенно менее около 5 мкм.

Предпочтительно повышенное давление составляет от 500 до 2000 бар, более предпочтительно от 800 до 1500 бар, особенно около от 900 до 1300 бар.

Предпочтительно суспензию гомогенизируют при кипячении с обратным холодильником при температуре растворителя от 1 до 30°C, более предпочтительно от 3 до 20°C, особенно от 9 до 15°C.

Предпочтительно суспензию гомогенизируют при повышенном давлении за 1-100 циклов, более предпочтительно за 20-75 циклов, особенно около 50 циклов.

Предпочтительно лекарственное вещество представляет собой соль гликопиррония, особенно бромид гликопиррония, гликопирролат USP.

Предпочтительно суспензию гомогенизируют под давлением, которое приводит к образованию частиц микронного размера гликопирролата, которые по существу не содержат аморфных частей и не содержат эксципиентов.

Настоящее изобретение относится к применению микроизмельченного и по существу кристаллического лекарственного вещества, полученного описанным выше способом, особенно в составе для применения в ингаляторе сухого порошка или ингаляторе с отмеренной дозой.

Термины, используемые в описании, имеют следующие значения:

"Аморфный" как здесь используется описывает нарушенное твердое состояние, которое может появляться в процессе изготовления лекарственного вещества (стадия кристаллизации, сушки, измельчения) или лекарственного препарата (гранулирование, прессование). Образец дифракции рентгеновских лучей на порошке аморфного твердого вещества не показывает острых пиков.

"Противосклеивающий агент" как здесь используется обозначает материал, который снижает сцепление частиц и предотвращает соединение тонкоизмельченных частиц с внутренними поверхностями устройства для ингаляции, или смеси таких материалов. Противосклеивающие агенты также включают антифрикционные агенты или глиданты, которые придают порошковому составу лучшие свойства текучести в ингаляторе. Он и обычно приводят к лучшей воспроизводимости дозы и более высоким фракциям тонкоизмельченных частиц. Обычные Противосклеивающие агенты включают аминокислоты, такие как лейцин, фосфолипиды, такие как лецитин или производные жирной кислоты, такие как стеарат магния или стеарат кальция.

"Антирастворитель" как здесь используется обозначает растворитель, в котором конкретное лекарственное вещество по существу нерастворимо. Например, гликопирролат по существу нерастворим в ацетоне, так что ацетон является антирастворителем для гликопирролата.

"Соль гликопиррония" как здесь используется обозначает любую форму соли или противоиона гликопиррония, включая, но не ограничиваясь ими, бромид гликопиррония (гликопирролат), хлорид гликопиррония или йодид гликопиррония, а также любые и все выделенные стереоизомеры и их смеси стереоизомеров. Производные солей гликопиррония также включены. Подходящими противоионами

являются фармацевтически приемлемые противоионы, включая, например, фторид, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, фосфат, формиат, ацетат, трифторацетат, пропионат, бутират, лактат, цитрат, тартрат, малат, малеат, сукцинат, бензоат, п-хлорбензоат, дифенилацетат или трифенилацетат, о-гидроксibenзоат, п-гидроксibenзоат, 1-гидроксинафтален-2-карбоксилат, 3-гидроксинафтален-2-карбоксилат, метансульфонат и бензолсульфонат.

"Средний размер частиц" представляет собой среднее значение диаметра частиц, что измерено лазерной дифракцией. Средний размер частиц $\times 90$ обозначает средний размер частиц, ниже которого 90% частиц образца имеют меньший средний размер частиц. Средний размер частиц $\times 50$ обозначает средний размер частиц, ниже которого 50% частиц образца имеют меньший средний размер частиц. Средний размер частиц $\times 10$ обозначает средний размер частиц, ниже которого 10% частиц образца имеют меньший средний размер частиц.

"Стабилизирующий агент" как здесь используется обозначает вещество, которое стабилизирует лекарственное вещество, главным образом в суспензии. Типичными стабилизирующими агентами являются ионные или неионные поверхностно-активные вещества (например, полуксамеры) или полимеры, такие как эфиры целлюлозы, ПВП или PVA.

В этом описании и в последующей формуле изобретения, если контекстом не указано иное, слово "включать" или варианты, такие как "включает" или "включающий", должно пониматься как включающее указанное значение или группу значений, но не исключая любое другое значение или группу значений.

Настоящее изобретение относится к способу получения микроизмельченного и по существу кристаллического лекарственного вещества, особенно вещества, которое подходит для введения ингаляцией. Способ включает суспендирование по существу кристаллического лекарственного вещества в его антирастворителе с получением суспензии, гомогенизацию суспензии при повышенном давлении с получением частиц лекарственного препарата которые имеют средний размер частиц менее около 10 мкм, и сушку частиц лекарственного препарата для удаления любого оставшегося антирастворителя. Полученные частицы лекарственного препарата неожиданно становятся устойчивы к агрегации и агломерации, особенно по сравнению с порошками того же вещества, измельченными в струйной мельнице.

Гомогенизация высокого давления (НВД) является хорошо известной и широко распространенной методикой для широкомасштабного получения эмульсий, наночастиц твердое вещество-липид, и наиболее важно, в пищевой промышленности. Исходный материал суспендируют в среде носителя на первой стадии, суспензию спрессовывают обычно при 500-2000 бар, и затем давление ослабляют в соответствии с геометриями статического взаимодействия микроканалов, такими как Y- или Z-миксеры, или посредством динамических клапанов, таким образом вызывая снижение размера частиц кавитацией, поперечной силой в жидкой фазе и столкновениями частица-частица, а также частица-стенка. Стадия гомогенизации может повторяться столько раз, сколько необходимо, или до достижения нужного среднего размера частиц и распределения размера частиц (PSD). НВД преодолевает некоторые из наиболее серьезных недостатков обычных сушек и влажного измельчения, включая загрязнение при шлифовании. Образование пыли и оборудование от загрязнения также успешно устраняются, особенно когда используются микроканальные системы для динамического снижения размера частиц. Для получения стабильной суспензии в описанной области применения, лекарственное вещество обычно совместно

суспендируют с некоторыми эксципиентами, которые выступают в качестве стабилизирующих агентов до осуществления способа гомогенизации высокого давления.

На первой стадии способа по изобретению, микроизмельченное и по существу кристаллическое лекарственное (необязательно с предварительно уменьшенным размером частиц) вещество суспендируют в антирастворителе с получением суспензии.

Лекарственным веществом может быть любой фармакологически активный ингредиент, хотя способ по изобретению особенно подходит для кристаллических лекарственных веществ, чьи физико-химические свойства затрудняют получение обычного состава, особенно при получении составов сухого порошка для введения ингаляцией. Обычно такие вещества имеют активированные поверхности и достаточную химическую стабильность для того, чтобы выдержать обработку используемой температурой.

Такие лекарственные вещества включают противовоспалительные, бронхорасширяющие, антигистаминные, противоотечные и противокашлевые лекарственные вещества, например, агонисты β_2 -адренорецептора, антимускариновые агенты, стероиды, ингибиторы PDE4, агонисты A_{2a} или блокаторы кальция.

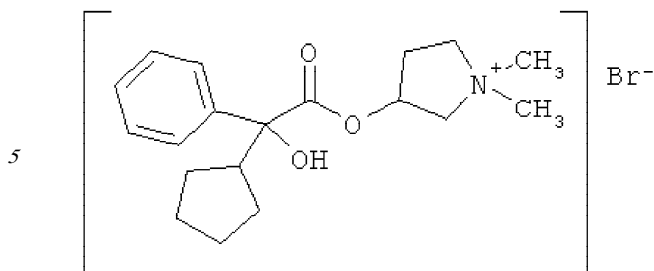
Предпочтительные лекарственные вещества (включая их соли, полиморфы или гидраты или сольваты) включают антимускариновые агенты, такие как бромид ипратропия, бромид тиотропия, другие соли тиотропия, кристаллический гидрат бромида тиотропия, бромид окситропия, бромид аклидиния, даротропий, BEA-2180, BEA-2108, CHF 4226 (Chiesi), GSK423405, GSK202423, LAS35201, SVT-40776, (R)-3-(2-гидрокси-2,2-дифенилацетокси)-1-(изоксазол-3-илкарбамоилметил)-1-азониабиикло[2.2.2]октанбромид и соли гликопиррония; агонисты β_2 -адренорецептора, такие как формотерол, индакатерол, альбутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, сальметерол, фенотерол, прокатерол, кармотерол, милвтерол, BI-1744-CL, GSK159797, GSK-159802, GSK642444, PF-610355 и их соли; и стероиды, такие как будесонид, дипропионат бекламетазона, пропионат флутиказона, фуруат мометазона, циклезонид, GSK-685698 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-3H-циклопента[а]фенантрен-17-иловый эфир 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления для лекарственного вещества может подходить использование смеси лекарственных веществ.

В предпочтительном варианте осуществления способа настоящего изобретения лекарственное вещество представляет собой соль гликопиррония, особенно бромид гликопиррония или гликопирролат.

Гликопирролат, который имеет химическое название бромид 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния, является антимускариновым агентом, который в настоящее время вводится инъекцией для снижения секреций в процессе анестезии, или принимается перорально для лечения язвы желудка. Однако, позднее он был предложен для лечения заболеваний дыхательного тракта.

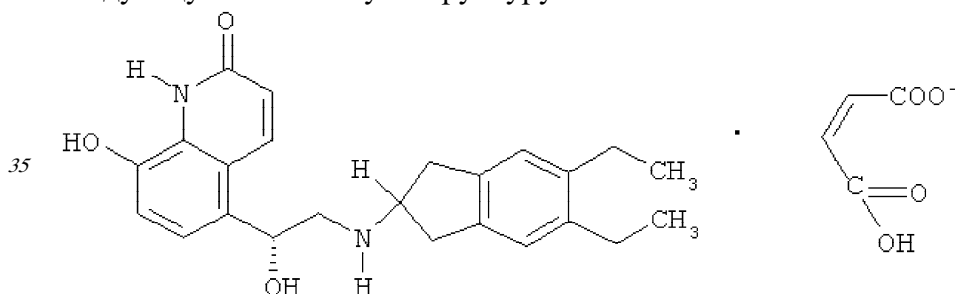
Гликопирролат имеет следующую химическую структуру:



10 Гликопирролат является коммерчески доступным или может быть получен методикой, описанной в патенте US 2956062, содержание которого приведено здесь в качестве ссылки. Он предпочтительно является кристаллическим и не содержит
15 определяемые аморфные части. Гликопирролат особенно трудно ввести в состав, поскольку он имеет тенденцию агрегировать и образовывать агломераты. Это создает некоторые затруднения при попытке введения гликопирролата в составы сухого порошка при введении ингаляцией.

Гликопирролат содержит два стереогенных центра, и следовательно существует в
20 четырех изомерных формах, а именно бромид (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- и (3S,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния, как описано в патентах US 6307060 и US 6,613,795. Содержания этих описаний к патентам приведены
25 здесь в качестве ссылки. Настоящее изобретение включает использование одной или нескольких этих изомерных форм, особенно 3S,2'R изомера, 3R,2'R изомера или 2S,3'R изомера, таким образом включая отдельные энантиомеры, смеси диастереомеров или рацематы, особенно бромид (3S,2'R/3R,2'S)-3-
30 [(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния.

В другой предпочтительной форме лекарственное вещество представляет собой соль андакатерола, особенно малеат индакатерола. Малеат индакатерола имеет
35 следующую химическую структуру:



40 Малеат индакатерола или малеат (R)-5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1H-хинолин-2-она является мощным агонистом бета-2 адренорецептора и эффективным бронхорасширяющим средством. Он обладает быстрым началом действия и пролонгированным стимулирующим действием на β_2 -
45 адренорецептор, например в течение 24 часов или более, что особенно подходит для лечения респираторных заболеваний, таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). Его получают способом, описанным в международных заявках на патент WO 2000/75114 и WO 2005/123684, содержание которых включено в
качестве ссылки.

50 Выбор антирастворителя основывается на выборе лекарственного вещества и связан с температурой, при которой осуществляют способ. Когда лекарственным веществом является гликопирролат, антирастворителем является растворитель, в котором гликопирролат по существу нерастворим, например, ацетон, пропан-1-ол или

этанол, но предпочтительно ацетон. Когда лекарственным веществом является индакатерол, антирастворителем является растворитель, в котором индакатерол по существу нерастворим, например, вода или этанол. Если лекарственное вещество тонко измельчено и введено в состав для использования в ингаляторе с отмеренной дозой, непосредственно возможна гомогенизация в гидрофторалканах.

Растворимость определяют путем ссылки на шкалу, приведенную в книге The European Pharmacopoeia, то есть если 10-30 частей растворителя необходимы для растворения одной части лекарственного вещества, то указанное лекарственное вещество считается растворимым в этом растворителе. Соответственно, растворителем является антирастворитель указанного лекарственного вещества, если более 10-30 частей этого растворителя необходимо для растворения одной части лекарственного вещества. Предпочтительно лекарственное вещество недостаточно растворимо в используемой жидкой среде. Более предпочтительно лекарственное вещество слабо, очень слабо или даже практически нерастворимо в используемой среде. Растворимость всегда зависит от температуры, при которой осуществляют способ, и температуры, при которой хранят конечную суспензию.

Лекарственное вещество суспендируют в антирастворителе любыми подходящими средствами, например, с помощью смесителей, например, гомогенизатора ULTRA-TURAX, магнитной мешалки или другого аналогичного смешивающего устройства. Предпочтительно суспензия не содержит стабилизирующего агента. Это обозначает, что чистое лекарственное вещество суспендируют в жидкой среде.

На второй стадии способа по изобретению, суспензию гомогенизируют при повышенном давлении с получением частиц лекарственного препарата, которые имеют средний размер частиц менее около 10 мкм, предпочтительно менее около 5 мкм, но особенно менее около 3 мкм.

Гомогенизация высокого давления, как известно, является альтернативной методикой измельчения. Она приводит к образованию более гомогенного продукта по сравнению с измельчением, например, струйной мельницей. Однако, до настоящего времени считалось, что гомогенизация высокого давления придает такое высокое количество энергии лекарственному веществу, что она приводит к получению частиц лекарственного препарата, которые частично или даже полностью аморфны (см. статью Mueller et al, Nanosuspensionen- Formulierungen fuer schwerloesliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfuegbarkeit: 1. Herstellung und Eigenschaften., Pharm. Ind., 1999, 61, cc.74-78).

Обычные способы гомогенизации высокого давления обычно осуществляют в присутствии одного или нескольких стабилизирующих агентов и/или одного или нескольких эксципиентов для предотвращения нового образования поверхностей при агрегации. Использование стабилизирующих агентов, особенно в таких способах, как оказывается, является высоко предпочтительным и по крайней мере обычно существенным. Следовательно, неожиданно, что в способе настоящего изобретения лекарственное вещество может быть гомогенизировано при отсутствии любых стабилизирующих агентов или эксципиентов, и все еще остается стабильным в течение времени без тенденции к образованию агрегатов и/или агломератов или проявления любых изменений размера частиц. Это очень полезно, поскольку отсутствие любых таких стабилизирующих агентов или эксципиентов облегчает последующую обработку путем устранения необходимости удаления их позднее. Это также устраняет загрязнение лекарственного продукта оставшимися стабилизирующими агентами или эксципиентами. Не основываясь на какой-либо теории, когда эксципиенты отсутствуют, новые созданные поверхности в гомогенизированных

лекарственных веществах не покрыты эксципиентами, и следовательно, они не сталкиваются с проблемой роста частиц эксципиента на поверхностях и губительного действия на стабильность частиц лекарственного препарата, полученного гомогенизацией.

5 Высокая стабильность частиц лекарственного препарата, которая получается при гомогенизации высокого давления, позволяет частицам лекарственного препарата храниться дольше по сравнению с частицами лекарственного препарата, полученными измельчением струйной мельницей.

10 Суспензию гомогенизируют при повышенном давлении с получением частиц лекарственного препарата, которые имеют средний размер частиц менее около 10 мкм, предпочтительно менее около 5 мкм. Обычно, частицы лекарственного препарата этого размера подходят для введения ингаляцией. В некоторых вариантах осуществления суспензию гомогенизируют с получением частиц лекарственного
15 препарата, которые имеют средний размер частиц менее около 7 мкм. В других вариантах осуществления суспензию гомогенизируют с получением частиц лекарственного препарата, которые имеют средний размер частиц менее около 5 мкм.

Частицы, имеющие средний размер частиц больше около 10 мкм, вероятно
20 ударяются о стенки гортани, и обычно не достигают легких. Частицы, имеющие средний размер частиц от около 2 мкм до около 5 мкм, обычно размещаются в дыхательных бронхиолах, тогда как меньшие частицы, имеющие средний размер частиц от около 0,05 мкм до около 2 мкм, вероятно выдыхаются или размещаются на альвеолах и абсорбируются в кровь.

25 Подходящее давление для гомогенизации суспензии зависит от используемого лекарственного вещества и антирастворителя. Обычно, повышенное давление, при котором гомогенизируют суспензию, предпочтительно составляет от 500 до 2000 бар, более предпочтительно от 900 до 1500 бар, особенно около 1000 бар. Когда
30 лекарственным веществом является гликопирролат и антирастворителем является ацетон, повышенное давление, при котором гомогенизируют суспензию, предпочтительно составляет от 800 до 1500 бар, более предпочтительно от 900 до 1200 бар, особенно около 950 бар. Когда лекарственным веществом является индакатерол, особенно малеат индакатерола, и антирастворителем является вода или этанол,
35 повышенное давление, при котором гомогенизируют суспензию, предпочтительно составляет от 800 до 1500 бар, более предпочтительно от 900 до 1200 бар, особенно около 950 бар.

Подходящие температуры кипячения с обратным холодильником при
40 гомогенизации суспензии зависят от используемого лекарственного вещества и антирастворителя. Обычно, температура кипячения, при которой гомогенизируют суспензию, предпочтительно составляет от 1 до 30°C, более предпочтительно от 3 до 20°C, особенно от 5 до 15°C. Когда лекарственным веществом является гликопирролат и антирастворителем является ацетон, температура кипячения с
45 обратным холодильником, при которой суспензию гомогенизируют, предпочтительно составляет от 1 до 20°C, более предпочтительно от 3 до 15°C, особенно от 9 до 15°C. Когда лекарственным веществом является индакатерол и антирастворителем является вода, температура кипячения, при которой суспензию гомогенизируют,
50 предпочтительно составляет от 3 до 30°, более предпочтительно от 5 до 20°C, особенно от 9 до 15°C.

Подходящее количество циклов при гомогенизации суспензии обычно зависит от используемого лекарственного вещества, антирастворителя и давления. Обычно,

суспензию гомогенизируют в 1-100 циклов, более предпочтительно в 20-75 циклов, особенно около в 50 циклов. Когда лекарственным веществом является гликопирролат и антирастворителем является ацетон, суспензию гомогенизируют в 1-100 циклов, более предпочтительно в 20-75 циклов, особенно в 50 циклов. Когда лекарственным веществом является индакатерол и антирастворителем является вода, суспензию гомогенизируют в 1-100 циклов, более предпочтительно в 20-75 циклов, особенно в 50 циклов.

Неожиданно, способ настоящего изобретения приводит к образованию стабильной суспензии и конечному продукту без использования любых стабилизирующих агентов или эксципиентов. Однако, в некоторых вариантах осуществления для лекарственного вещества может подходить гомогенизация вместе со стабилизирующим агентом, особенно с противосклеивающим агентом, для дальнейшего снижения тенденции лекарственного вещества образовывать агломераты, и следовательно, для повышения стабильности полученного лекарственного вещества. Предпочтительно противосклеивающим агентом является один или несколько стеаратов металла, один или несколько кристаллических Сахаров или их смесь. Особенно предпочтительные стеараты металлов включают стеарат магния и стеарат кальция или аминокислоты, такие как лейцин. Особенно предпочтительные кристаллические сахара включают лактозу, более предпочтительно моногидрат лактозы или безводную лактозу. Другие эксципиенты могут включать поверхностно активные вещества или полимеры, такие как поллоксамеры, эфиры целлюлозы, PVA, ПВП и им подобные.

На третьей стадии способа по изобретению, частицы лекарственного препарата сушат для удаления любого оставшегося антирастворителя. Это может осуществляться с помощью любого известного из уровня техники способа, такого как сушка при замораживании, сушка распылением или сушка надкритическими жидкостями. Предпочтительно, частицы лекарственного препарата сушат распылением. Полученные частицы лекарственного препарата неожиданно становятся устойчивыми к агрегации и образованию агломератов, и показывают стабильный размер частиц в течение времени.

Если антирастворитель является фармацевтически приемлемым, полученная суспензия также может использоваться или далее обработана без любого другого процесса сушки.

Состав сухого порошка, полученный в соответствии со способом настоящего изобретения, является стабильным, и не имеет тенденцию образовывать агрегаты и агломераты в течение времени.

Во многих случаях, когда лекарственное вещество содержит аморфные части до получения составов сухого порошка настоящего изобретения, которые получают из них, лекарственное вещество показывает заметное, и часто существенное снижение аморфных частиц.

Неожиданно, суспензия гликопирролата, в частности, которая гомогенизирована при повышенном давлении в отсутствии эксципиентов, и затем высушенная распылением, приводит к получению частиц лекарственного препарата, которые являются стабильными, не содержат никакого аморфного содержания и не имеют тенденции образовывать агрегаты или агломераты.

Лекарственные вещества, которые были обработаны в соответствии со способом настоящего изобретения, имеют пониженную тенденцию образовывать агрегаты и/или агломераты, и таким образом обеспечивают по существу стабильную твердую массу лекарственного вещества, что облегчает дальнейшую обработку, то есть смешение

частиц носителя лактозы с получением ингалируемого сухого порошка. Такие лекарственные вещества могут быть получены для использования в подходящих устройствах, включая ингаляторы сухого порошка или ингаляторы с отмеренной дозой. Когда лекарственное вещество доставляют с помощью ингалятора с отмеренной дозой, лекарственное вещество предпочтительно повторно суспендируют в подходящем MDI-газе-вытеснителе. Альтернативно, лекарственное вещество может быть гомогенизировано в подходящем MDI-газе-вытеснителе как суспендирующая среда/антирастворитель.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующим примером.

Примеры

Пример 1

Получение сухого порошка гликопирролата

(а) Настройки оборудования для гомогенизации высокого давления:

Оборудование включало сосуд для смешения, который соединен с пневматическим поршневым насосом. Выход насоса соединен с клапаном динамического взаимодействия, который соединен с линией обратного холодильника обратно в сосуд для смешения. Нагревающую/охлаждающую рубашку обеспечивали в сосуде для смешения, которая обеспечивает нагревание или охлаждение содержимого сосуда для смешения. В качестве гомогенизатора выбирался обычный гомогенизатор Microfluidics, который модифицирован в камере взаимодействия (от статической ИХС геометрии на динамических клапан). В способе суспензия из сосуда для смешения спрессовывается до определенного давления. Эта спрессованная суспензия ослабляется до атмосферного давления через динамический клапан, превращая энергию давления в кинетическую энергию, что приводит к кавитации, сдвигу, силам частица-частица и частица-стенка. Эти силы вызывают уменьшение размера частиц. Весь процесс повторяют до достижения нужного среднего размера частиц.

(б) Гомогенизация суспензии гликопирролата в ацетоне:

16 г крупного гликопирролата суспендировали в 370 мл ацетона и перемешивали в течение 60 минут до получения удовлетворительной дисперсии. Суспензию затем гомогенизировали под давлением 950 бар, температуре кипения около 9-12,5°C и температуре рубашки сосуда смешения/кипения 2°C. Частота ударов поршневого насоса составляла около 60, и способ проводили в течение всего 60 минут, что эквивалентно всего 48 проходам или циклам гомогенизации. Образцы также отбирали для контроля способа через 15 (12 проходов) и 30 (24 проходов) минут, и анализировали на наличие конечного продукта.

(в) Струйная сушка частиц гликопирролата:

Сушку распылением выполняли при температуре на выходе 75-78°C, то есть выше температуры кипения чистого ацетона, для устранения конденсации растворителя на скруббере с разбрызгивающим устройством. Температуру на входе устанавливали 100°C, и эксперимент начинали с распыления чистого растворителя. Скорость распыления устанавливали как поток 5 мл/мин, используя лабораторную сушку распылением Biichi, при работе вентилятора 100%. Скорость потока азота поддерживали постоянной при 600-700 л/ч. При этих условиях работы гомогенизованную суспензию распыляли, и сухой порошок собирали циклоном с последующим марлевым фильтром.

(г) Анализ материалов гликопирролата:

Исследование сканирующей электронной микроскопией показало, что грубый

гликопирролат имеет неправильные кристаллы от около 50 до 100 мкм. Качество продукта и размер частиц изменялись радикально в процессе стадии гомогенизации, с изменением морфологии гликопирролата от больших кристаллов неправильного размера до более компактных, пластинчатых частиц со средним размером заметно
 5 менее 5 мкм. Кристаллы, как оказалось, разламывались на четко регулярные фрагменты прямоугольной формы меньшего размера на ранних стадиях гомогенизации, которые затем далее дробились и сглаживались. Размер частиц снижался далее с повышением количества циклов гомогенизации, через 24 прохода
 10 средний размер частиц составлял уже около 1 мкм, и края частиц заметно скруглялись по сравнению с изначальными, или только через 12 проходов. Существенных изменений не наблюдалось для частиц, выделенных через 24 и 48 проходов через гомогенизатор.

Лазерный дифракционный анализ размера частиц показал $\times 50$ средний размер частиц (как определено выше) 1,3 мкм, $\times 10$ средний размер частиц 0,6 мкм, и $\times 90$ средний размер частиц 3,1 мкм. Обработку ультразвуком при 60W использовали в течение 480 секунд для разрушения вышедших из-под контроля агрегатов в суспензии до начала измерения распределения размера частиц.

Сушку распылением гликопирролата исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) и лазерной дифракции (LLD), и не выявляли никаких существенных изменений размера и формы частиц при сушке распылением по сравнению с материалом в суспензии непосредственно после гомогенизации высокого давления. Частицы все еще оставались фрагментами прямоугольной формы со
 25 сглаженными краями, и средний размер составлял около или слегка выше 1 мкм. Специфическая площадь поверхности высушенной суспензии (анализированная адсорбционным анализом, измерение поверхности BET) составляла $4,0 \text{ м}^2/\text{г}$.

Лазерный дифракционный анализ размера частиц конечного продукта после сушки
 30 показал средний размер частиц $\times 50$ 1,7 мкм с узким значение распределения, и $\times 90$ значение 3,6 мкм. Снова обработку ультразвуком при 60W использовали в течение 480 секунд для разрушения всех лишних агрегатов в продукте до начала измерения распределения размера частиц.

Специфическая площадь поверхности конечного продукта по данным анализа BET
 35 составляла $4,0 \text{ м}^2/\text{г}$. Исследование конечного продукта с помощью анализа дифракции рентгеновских лучей на порошке (XPRD) и ДСК не показали изменений кристалличности по сравнению с грубым лекарственным веществом.

Конечный продукт после сушки распылением повторно характеризовали через 25
 40 дней хранения в условиях окружающей среды, а также при 4°C . Не наблюдалось существенного повышения среднего размера или расширения размера распределения, например, распределение размера частиц через 25 дней хранения в условиях окружающей среды составляло $\times 50=1,85$ мкм при $\times 90=3,95$ мкм.

Эти данные показывают, что гомогенизация высокого давления и сушка
 45 распылением гликопирролата позволяет избежать сильную агрегацию, которая наблюдается для тонкоизмельченного и высушенного распылением гликопирролата.

Пример 2

Распределение размера частиц суспензии гликопирролата после гомогенизации
 50 высокого давления

(а) Настройки оборудования для гомогенизации высокого давления:

Аналогично примеру 1.

(б) Гомогенизация суспензии гликопирролата в ацетоне:

~20 г крупного гликопирролата суспендировали в 320 мл ацетона и перемешивали в течение 60 минут до получения удовлетворительной дисперсии. Суспензию затем гомогенизировали под давлением 1150 бар, температуре кипения около 13-16°C и температуре рубашки сосуда смешения/кипения 2°C. Частота ударов поршневого насоса составляла около 90, и способ проводили в течение всего 60 минут, что эквивалентно всего 80 проходам или циклам гомогенизации.

(в) Струйная сушка частиц гликопирролата:

Сушку распылением выполняли при температуре на выходе 75-78°C, то есть выше температуры кипения чистого ацетона, для устранения конденсации растворителя на скруббере с разбрызгивающим устройством. Температуру на входе устанавливали 100°C, и эксперимент начинали с распыления чистого растворителя. Скорость распыления устанавливали как поток 5 мл/мин, используя лабораторную сушку распылением Buchi, при работе вентилятора 100%. Скорость потока азота поддерживали постоянной при 600-700 л/ч. При этих условиях работы гомогенизированную суспензию распыляли, и сухой порошок собирали циклоном с последующим марлевым фильтром.

Распределение размера частиц образцов суспензии гликопирролата, полученного как описано выше, измеряли лазерной дифракцией с помощью анализатора размера частиц HELOS с 100 мм линзой от Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Германия. Образцы измеряли после хранения суспензии при 4°C или при комнатной температуре через 1, 8, 10 и 12 недель. Перед проведением любых измерений распределения размера частиц суспензию обрабатывали ультразвуком при 60W в течение 480 секунд для разрушения любых выходящих за рамки агломератов в суспензии. Результаты показаны ниже в таблице 1.

Таблица 1				
Временной интервал (период хранения)	Температура хранения	×10 (мкм)	×50 (мкм)	×90 (мкм)
Непосредственно после гомогенизации	-	0,8	2,2	4,3
1 неделя	4°C	0,8	2,0	4,6
1 неделя	КТ	0,9	2,7	7,0
8 недель	4°C	0,9	2,5	5,3
8 недель	КТ	0,8	2,1	4,5
10 недель	4°C	0,8	2,1	4,4
10 недель	КТ	0,8	2,1	4,5
12 недель	4°C	1,0	2,5	5,3
12 недель	КТ	1,0	2,6	5,6

Эти данные показывают, что гомогенизированная суспензия гликопирролата в ацетоне остается стабильной несмотря на отсутствие любых стабилизирующих эксципиентов. Они также показывают, что не происходит существенного изменения распределения размера частиц гликопирролата после струйной сушки.

Пример 3

Стабильность сухого порошка гликопирролата (полученного струйной сушкой суспензии)

Стабильность образцов после струйной сушки гликопирролата, полученного в соответствии с примером 2, измеряли лазерной дифракцией, используя анализатор размера частиц HELOS с 100 мм линзой от Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Германия. Частицы анализировали через 480 секунд обработки ультразвуком. Результаты представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2

Время хранения*	×10 (мкм)	×50(мкм)	×90(мкм)
Непосредственно после сушки	0,8	2,1	4,6
4 недели	0,8	2,0	3,9*
* условия хранения: 20°C/ закрытое стекло			

Эти данные показывают, что образцы сухого порошка гликопирролата, полученного в соответствии со способом настоящего изобретения, остаются по существу стабильными при хранении в закрытом стеклянном сосуде при комнатных условиях в течение четырех недель в отсутствие стабилизирующего агента.

Пример 4

Сравнение сухого порошка гликопирролата, полученного из суспензии гликопирролата, гомогенизированной под высоким давлением, и сухого порошка гликопирролата, полученного из тонкоизмельченного гликопирролата

1 кг кристаллического гликопирролата совместно тонко измельчали, используя противоточную струйную мельницу Hosokawa Alpine® 100 AFG с псевдоожиженным слоем со следующими параметрами: классификатор скорости 17000 об/мин; давление газа 4 бар. Мельницу оснащали 3 насадками 1,9 мм диаметром. Полученный тонкоизмельченный материал показал высокую тенденцию агрегировать и образовывать агломераты, что существенно затрудняет обработку порошка. Как следствие, материал должен быть совместно измельчен с сильным контрольным агентом, таким как стеарат магния, для получения свободно текучего неагломерирующего тонкоизмельченного лекарственного вещества.

Наоборот, гомогенизированный под высоким давлением и затем высушенный материал (полученный, как описано в примерах 1, 2 и 3) не показал тенденции образовывать агрегаты или агломераты, и далее может быть обработан (например, введен в состав ингаляции сухим порошком) легче, чем измельченное струйной мельницей лекарственное вещество.

Формула изобретения

1. Способ получения ингалируемой микроизмельченной и кристаллической соли гликопиррония, который включает стадии:

(а) суспендирования кристаллической соли гликопиррония в ацетоне с получением суспензии;

(б) гомогенизации суспензии при повышенном давлении от 500 до 2000 бар с получением частиц соли гликопиррония, которые имеют средний размер менее чем 10 мкм; и

(в) сушки частиц соли гликопиррония для удаления любого оставшегося ацетона с получением ингалируемых частиц соли гликопиррония в форме порошка соли гликопиррония, который устойчив к агрегации и агломерации.

2. Способ по п.1, в котором давление составляет от 500 до 900 и от 1500 до 2000 бар.

3. Способ по п.1 или 2, в котором суспензию гомогенизируют при кипячении с обратным холодильником при температуре от 1 до 30°C.

4. Способ по п.1, в котором суспензию гомогенизируют 1-100 циклами.

5. Способ по п.1, в котором суспензию гомогенизируют в отсутствие стабилизирующего агента.

6. Способ по п.1, в котором частицы соли гликопиррония сушат в отсутствие стабилизирующего агента.

7. Способ по п.1, в котором кристаллическая соль гликопиррония представляет собой гликопирролат.