



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/12 (2019.08); A61K 31/137 (2019.08); A61K 31/4015 (2019.08); A61P 11/00 (2019.08); A61K 9/124 (2019.08); A61K 9/7015 (2019.08); A61K 2300/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2015151358, 28.05.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.05.2010

Дата регистрации:  
05.02.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

29.05.2009 US 61/182,565;

04.11.2009 US 61/258,172;

01.03.2010 US 61/309,365;

17.05.2010 US 61/345,536

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:

2011152960 29.05.2009

(43) Дата публикации заявки: 16.01.2019 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 05.02.2020 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ВЕХРИНГ Рейнхард (US),

ХАРТМАН Майкл Стивен (US),

СМИТ Адриан Эдвард (US),

ДЖОШИ Видия Б. (US),

ДВИВЕДИ Сарваджна Кумар (US)

(73) Патентообладатель(и):

ПЕРЛ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: WO 2004/014293 A2, 19.02.2004. EP

2036572 A1, 18.03.2009. EP 1894568 A1,

05.03.2008. US 2008/0220073 A1, 11.09.2008. US

2009/011030 A1, 08.01.2009. RU 2319512 C2,

20.03.2008. US 5709884 A, 20.01.1998. US 2008/

226564 A1, 18.09.2008. US 2007/0193577 A1,

23.08.2007. US 2009/0130026 A1, 21.05.2009.

РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ.

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ("TNE (см.  
прод.)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕГОЧНОЙ ДОСТАВКИ АНТАГОНИСТОВ МУСКАРИНОВЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И АГОНИСТОВ В2-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ  
РЕЦЕПТОРОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ И СИСТЕМЫ

(57) Реферат:

Группа изобретений касается медицины и фармации. Предложены: фармацевтическая композиция, доставляемая из ингалятора с отмеряемой дозой, содержащая: суспензионную среду с пропеллентом, множество частиц активного вещества, включающих гликопирролат или его соль и/или формотерол или его соль, один или несколько видов пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, каждый из которых растворим в суспензионной среде в количестве менее чем приблизительно одна часть на 100

частей суспензионной среды, и перфорированные микроструктуры, где общая масса суспендирующих частиц превышает общую массу частиц активного вещества, и способ лечения легочного заболевания или расстройства, включающий введение вышеуказанной композиции из ингалятора с отмеряемой дозой. Технический результат: обеспечена физическая и химическая стабильность композиции и обеспечено единообразие доставляемой косуспензиями дозы на протяжении опустошения

емкости ингалятора. 2 н. и 24 з.п. ф-лы, 30 ил., 14 табл.

(56) (продолжение):

MERCK MANUAL"). Под ред. Р.Беркоу. М.: Мир, 1997, т. 1, с. 414-422, глава 30.

R U 2 7 1 3 4 0 4 C 2

R U 2 7 1 3 4 0 4 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 9/12* (2006.01)*A61K 9/72* (2006.01)*A61K 31/4015* (2006.01)*A61K 31/137* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 9/12* (2019.08); *A61K 31/137* (2019.08); *A61K 31/4015* (2019.08); *A61P 11/00* (2019.08); *A61K 9/124* (2019.08); *A61K 9/7015* (2019.08); *A61K 2300/00* (2019.08)

(21)(22) Application: **2015151358, 28.05.2010**

(24) Effective date for property rights:  
**28.05.2010**

Registration date:  
**05.02.2020**

Priority:

(30) Convention priority:  
**29.05.2009 US 61/182,565;**  
**04.11.2009 US 61/258,172;**  
**01.03.2010 US 61/309,365;**  
**17.05.2010 US 61/345,536**

Number and date of priority of the initial application,  
from which the given application is allocated:  
**201152960 29.05.2009**

(43) Application published: **16.01.2019 Bull. № 2**(45) Date of publication: **05.02.2020 Bull. № 4**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO**  
**"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**VEKHRING Rejnkhard (US),**  
**KHARTMAN Majkl Stiven (US),**  
**SMIT Adrian Edvard (US),**  
**DZHOSHI Vidiya B. (US),**  
**DVIVEDI Sarvadhna Kumar (US)**

(73) Proprietor(s):

**PERL THERAPYUTIKS, INK. (US)**

**(54) COMPOSITIONS FOR PULMONARY DELIVERY OF LONG-ACTING MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS AND LONG-ACTING B2-ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS AND METHODS AND SYSTEMS ASSOCIATED THEREWITH**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine and pharmacy. Disclosed are: pharmaceutical composition delivered from an inhaler with a measured dose, containing: a suspension medium with a propellant, a plurality of active substance particles comprising a glycopyrrolate or a salt thereof and/or formoterol or a salt thereof, one or more types of respirable suspending particles, each of which is soluble in suspension medium in amount of less than approximately one part per 100 parts of suspension

medium, and perforated microstructures, where the total weight of the suspending particles is greater than the total weight of the particles of the active substance, and a method of treating a pulmonary disease or disorder comprising administering the above composition from an inhaler with a measured dose.

EFFECT: technical result is providing physical and chemical stability of composition and uniformity of dose delivered by cosuspensions throughout devastation of capacity of inhaler.

26 cl, 30 dwg, 14 tbl

## Техническая область

Настоящее изобретение относится, главным образом, к фармацевтическим составам и способам доставки одного или нескольких активных веществ через дыхательные пути. В определенных аспектах настоящее изобретение относится к композициям, способам и системам для легочной доставки антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия и агонистов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов длительного действия через ингалятор с отмеряемой дозой.

## Уровень техники

Часто являются желательными способы направленной доставки лекарственных средств, которые доставляют активное вещество в область действия. Например, направленная доставка активных веществ может снизить нежелательные побочные эффекты, уменьшить требуемые дозировки и снизить стоимость лечения. В контексте респираторной доставки ингаляторы представляют собой хорошо известные устройства для введения активного вещества в дыхательные пути индивидуума, и в настоящее время доступно несколько различных ингаляторных систем. Три общеизвестных ингаляторных системы включают ингаляторы сухого порошка, небулайзеры и ингаляторы с отмеряемой дозой (MDI).

MDI можно использовать для доставки лекарственных средств в солубилизированной форме или в качестве суспензии. Как правило, в MDI используется пропеллент с относительно высоким давлением пара для выталкивания аэрозолитованных капель, содержащих активное вещество, в дыхательные пути, когда MDI активируют. Ингаляторы сухих порошков, как правило, основаны на дыхательных усилиях пациента для введения лекарственного порошка в дыхательные пути в форме сухого порошка. С другой стороны небулайзеры образуют аэрозоль лекарственного средства, подлежащего ингаляции, путем сообщения энергии жидкому раствору или суспензии.

MDI представляют собой устройства для доставки активного вещества, в которых используется давление, создаваемое пропеллентом. Обычно в качестве пропеллентов в системах MDI используют хлорфторуглероды (CFC) вследствие их низкой токсичности, желаемого давления пара и пригодности для образования стабильных суспензий. Однако понятно, что традиционные CFC-пропелленты имеют отрицательное влияние на окружающую среду, которое привело к разработке альтернативных пропеллентов, которые, как полагают, являются более экологически благоприятными, таких как перфторированные соединения (PFC) и гидрофторалканы (HFA).

Активное вещество, подлежащее доставке с помощью суспензии в MDI, как правило, предоставляют в качестве тонких частиц, диспергированных в пропелленте или комбинации двух или более пропеллентов (т.е., в пропеллентной "системе"). Для образования тонких частиц активное вещество, как правило, микронизируют. Тонкие частицы активного вещества, суспендированные в пропелленте или пропеллентной системе, имеют тенденцию к быстрой агрегации или оседанию в виде хлопьев. Это особенно справедливо для активных веществ, присутствующих в микронизированной форме. В свою очередь, агрегация или оседание в виде хлопьев этих тонких частиц может осложнять доставку активного вещества. Например, агрегация или оседание в виде хлопьев могут приводить к механическим повреждениям, таким как повреждения, которые могут быть вызваны закупоркой отверстия клапана контейнера с аэрозолем. Нежелательная агрегация или оседание в виде хлопьев частиц лекарственного средства также могут привести к быстрому оседанию или отслаиванию частиц лекарственного средства, и такое поведение может привести к нестабильной доставке дозы, что, в свою очередь, может вызвать особые трудности в случае высоко сильнодействующих

лекарственных средств малой дозы. Другая проблема, связанная с такими суспензионными составами для MDI относится к росту кристаллов лекарственного средства в процессе хранения, что приводит к снижению с течением времени аэрозольных свойств и единообразию доставляемой дозы из таких MDI. Позднее были предложены подходы для решения этих проблем, такие как подходы, описанные в патенте США

№. 6964759, для составов MDI, содержащих антихолинэргетики.

Одним из подходов для улучшения характеристик аэрозоля в ингаляторах сухого порошка являлся включение частиц-носителей тонких частиц, таких как лактоза. Применение таких высокодисперсных эксципиентов не было исследовано в большой степени для MDI. В недавнем сообщении Young et al., "The influence of micronized particulates on the aerosolization properties of pressurized metered dose inhalers"; Aerosol Science 40, pgs. 324-337 (2009), указано, что применение таких носителей тонких частиц в MDI в действительности приводит к ухудшению характеристик аэрозоля.

В традиционных системах CFC, когда активное средство, присутствующее в составе MDI, солюбилизируют в пропелленте или пропеллентной системе, часто используют поверхностно-активные вещества для покрытия поверхностей активного средства в целях минимизации или предупреждения проблемы агрегации и сохранения по существу единообразной дисперсии. Применение поверхностно-активных веществ, таким образом, иногда называют "стабилизацией" суспензии. Однако многие поверхностно-активные вещества, которые являются растворимыми и, таким образом, эффективными в системах CFC, не являются эффективными в пропеллентных системах HFA и PFC, поскольку такие поверхностно-активные вещества проявляют отличающиеся характеристики растворимости в не-CFC пропеллентах.

Краткое описание рисунков

На фиг. 1 представлен график, изображающий распределение размера частиц, которое проявляла иллюстративная косуспензионная композиция согласно настоящему описанию, которая включала гликопирролат, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, в качестве активного вещества. MDI с косуспензией подвергали циклическому изменению температуры (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5 или 40°C) в течение 12 недель.

На фиг. 2 представлен график, изображающий распределение размера частиц, которое проявляла иллюстративная косуспензионная композиция согласно настоящему описанию, которая включала гликопирролат, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, в качестве активного вещества. MDI с косуспензией подвергали циклическому изменению температуры (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5 или 40°C) в течение 24 недель.

На фиг. 3 представлена микрофотография, иллюстрирующая морфологию различных суспендирующих частиц, полученных согласно примеру 5.

На фиг. 4 представлена фотография двух флаконов, которая позволяет визуализацию косуспензии, образовавшейся при использовании частиц активного вещества, сформированных с использованием гликопирролата, и суспендирующих частиц, сформированных с использованием сахара.

На фиг. 5 представлен график, на котором изображен уровень концентрации гликопирролата в сыворотке, достигаемый в течение 24 часов после однократного введения четырех различных доз гликопирролата, доставляемого с помощью косуспензионной композиции, как описано в настоящем документе.

На фиг. 6 представлен график, на котором изображено среднее изменение FEV<sub>1</sub> от исходного уровня (в литрах), испытываемое пациентами в течение периода 24 часов

после проведения однократного введения указанной дозы гликопирролата, изготовленного в виде косуспензии, как описано в настоящем документе. В этом исследовании в качестве активного контроля был включен, Spiriva (18 мкг тиотропия), и также представлено среднее изменение FEV<sub>1</sub> от исходного уровня (в литрах),

испытываемое пациентами, которым проводили однократное введение Spiriva.

На фиг. 7 представлена столбиковая диаграмма, на которой изображено изменение пика FEV<sub>1</sub> от исходного уровня (в литрах), испытываемое пациентами после проведения однократного введения указанной дозы гликопирролата, изготовленного в виде косуспензии, как описано в настоящем документе, относительно плацебо, площадь под кривой FEV<sub>1</sub> в течение 12 часов после дозирования, и площадь под кривой FEV<sub>1</sub> в течение 24 часов после дозирования относительно плацебо для четырех оцениваемых доз. В этом исследовании, в качестве активного контроля был включен Spiriva (18 мкг тиотропия) и также на этой фигуре представлены результаты после однократного введения Spiriva для указанных выше параметров.

На фиг. 8 представлен график, на котором изображена доля пациентов, которые достигли более 12% изменения FEV<sub>1</sub> от исходного уровня и улучшения в виде изменения на 150 мл от исходного уровня или абсолютного улучшения в виде 200 мл от исходного уровня, независимо от % изменения FEV<sub>1</sub> от исходного уровня, после однократного введения указанных доз косуспензии гликопирролата, как описано в настоящем документе. В этом исследовании, в качестве активного контроля был включен Spiriva (18 мкг тиотропия) и также на этой фигуре представлены результаты после однократного введения Spiriva для указанных выше параметров.

На фиг. 9 представлена столбиковая диаграмма, на которой изображено изменение пика емкости вдоха у пациентов после проведения однократного введения указанных доз косуспензии гликопирролата, как описано в настоящем документе. В этом исследовании, в качестве активного контроля был включен Spiriva (18 мкг тиотропия) и также на этой фигуре представлены результаты после однократного введения Spiriva для указанных выше параметров.

На фиг. 10 представлена столбиковая диаграмма, на которой показано изменение AUC для FEV<sub>1</sub>, достигаемое у пациентов после проведения однократного введения указанных доз косуспензии гликопирролата, как описано в настоящем документе. Результаты, достигаемые с помощью косуспензии гликопирролата согласно настоящему описанию, представлены по сравнению с изменением AUC FEV<sub>1</sub>, описанным в опубликованном исследовании у пациентов, которым вводили порошковый состав гликопирролата, приготовленный не согласно указаниям, представленным в настоящем документе.

На фиг. 11 представлен график, изображающий распределение размера частиц иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему описанию, содержащей 4,5 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой циклическому изменению температуры (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5 или 40°C).

На фиг. 12 представлен график, изображающий распределение размера частиц иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему описанию, содержащей 36 мкг гликопирролата/доставляемая при приведении в действие доза и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой циклическому изменению температуры (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5 или 40°C).

На фиг. 13 представлен график, на котором изображена доставляемая доза на

протяжении нахождения в емкости иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему описанию, содержащей 4,5 мкг гликопирролата/ доставляемая при приведении в действие доза и 6 мг/мл суспендирующих частиц.

На фиг. 14 представлен график, на котором изображена доставляемая доза на 5 протяжении нахождения в емкости иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему описанию, содержащей 36 мкг гликопирролата/ доставляемая при приведении в действие доза и 6 мг/мл суспендирующих частиц.

На фиг. 15 представлен график, на котором изображено распределение размера 10 частиц иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему описанию, содержащей 36 мкг гликопирролата/доставляемая при приведении в действие доза и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой хранению в течение 12 месяцев при 25°C/60% RH в отсутствие защиты.

На фиг. 16 представлен график, на котором изображена средняя доставляемая доза 15 на протяжении нахождения в емкости иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему описанию, содержащей 32 мкг гликопирролата/ доставляемая при приведении в действие доза и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой циклическому изменению температуры (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5 или 40°C).

На фиг. 17 представлен график, на котором изображено распределение размера 20 частиц иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему описанию, содержащей 32 мкг гликопирролата/доставляемая при приведении в действие доза и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой циклическому изменению температуры (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5 или 40°C).

На фиг. 18 представлен график, изображающий распределение размера частиц 25 иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему описанию, содержащей 24 мкг гликопирролата/доставляемая при приведении в действие доза и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой хранению в течение 6 недель при 50°C/атмосферной относительной влажности и в течение 12 недель при 40°C.

На фиг. 19 представлена фотография, которая позволяет визуализацию 30 косуспензионных композиций, полученных согласно настоящему описанию, которые включают частицы активного вещества формотерола фумарата.

На фиг. 20 представлен график, на котором представлено единообразие доставляемой дозы, достигаемое с помощью косуспензионных композиций формотерола фумарата, полученных согласно настоящему описанию.

На фиг. 21 представлен график, на котором показано распределение 35 аэродинамического размера частиц, определенное с помощью каскадного импактора иллюстративных косуспензионных композиций формотерола фумарата, полученных согласно настоящему описанию и хранившихся в течение трех месяцев при 25°C/75% RH с защитной оберткой или при 40°C/75% RH без защитной обертки.

На фиг. 22 представлен график, на котором изображена химическая стабильность 40 иллюстративных косуспензионных композиций, включающих формотерола фумарат в качестве активного вещества. Результаты, представленные на этой фигуре, позволяют сравнение химической стабильности формотерола фумарата, достигаемой в косуспензионной композиции, изготовленной с использованием кристаллического формотерола фумарата, с химической стабильностью суспензионных составов, 45 полученных с использованием высушенного распылительной сушкой формотерола фумарата.

На фиг. 23 - фиг. 26 представлены электронные микрофотографии суспендирующих

частиц, полученных из различных материалов, причем на фигуре 23 представлена микрофотография суспендирующих частиц трегалозы, на фигуре 24 представлена микрофотография суспендирующих частиц HP- $\beta$ -циклодекстрина, на фигуре 25 представлена микрофотография суспендирующих частиц Ficoll MP70, и на фигуре 26

представлена микрофотография суспендирующих частиц инулина.

На фиг. 27 представлен график, на котором показано распределение аэродинамического размера частиц, определенное путем последовательного сжатия иллюстративных косуспензионных композиций, полученных согласно настоящему описанию и включающих частицы активного вещества гликопирролата.

На фиг. 28 представлен график, на котором показано распределение аэродинамического размера частиц, определенное путем последовательного сжатия иллюстративных косуспензионных композиций, полученных согласно настоящему описанию и включающих частицы активного вещества формотерола фумарата.

На фиг. 29 представлен график, на котором изображено единообразие доставляемой дозы, достигаемое с помощью косуспензионных композиций формотерола фумарата сверхнизкой дозы, полученных в соответствии с настоящим описанием.

На фиг. 30 представлены графики, иллюстрирующие распределение размера частиц гликопирролата (сверху) и формотерола (снизу), достигаемое с помощью иллюстративной косуспензии по сравнению с распределениями размера частиц, достигаемыми с помощью составов, включающих либо гликопирролат, либо формотерола фумарат отдельно.

#### Подробное описание

Настоящее изобретение относится к композициям, способам и системам для респираторной доставки активных веществ с помощью MDI. В конкретных вариантах осуществления композиции, способы и системы, описанные в настоящем документе, адаптированы для респираторной доставки активных веществ, выбранных из антагониста мускаринового рецептора длительного действия ("LAMA") и агониста  $\beta_2$ -адренергических рецепторов длительного действия ("LABA"). В определенных вариантах осуществления, активное вещество LAMA или LABA может быть сильнодействующим или высоко сильнодействующим и, таким образом, изготавливаемым в низких концентрациях и доставляемым в низких дозах.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно изготавливать для легочной или назальной доставки с помощью MDI. Способы, описанные в настоящем документе, включают способы стабилизации составов, включающих активные вещества LAMA или LABA, для респираторной доставки, а также способы легочной доставки активных веществ LAMA и LABA с помощью MDI. Также в настоящем документе описаны способы изготовления MDI для доставки активного вещества LAMA или LABA.

В конкретных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения легочного заболевания или нарушения, поддающихся лечению путем доставки активного вещества LAMA или LABA с помощью MDI. Например, композиции, способы и системы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения воспалительных или обструктивных легочных заболеваний или состояний. В определенных вариантах осуществления композиции, способы и системы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения пациентов, страдающих заболеванием или нарушением, выбранным из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), обострения гиперреактивности дыхательных путей вследствие терапии другим лекарственным

средством, аллергического ринита, синусита, сужения сосудов легких, воспаления, аллергии, затрудненного дыхания, респираторного дистресс-синдрома, легочной гипертензии, сужения сосудов легких и любого другого респираторного заболевания, состояния, признака, генотипа или фенотипа, которые могут отвечать на введение

5 LAMA или LABA отдельно или в комбинации с другими способами терапии. В определенных вариантах осуществления композиции, системы и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения воспаления и обструкции легких, ассоциированных с кистозным фиброзом. Как используют в настоящем документе, термины "COPD" и "хроническое обструктивное заболевание легких"

10 охватывают хроническое обструктивное заболевание легких (COLD), хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей (COAD), хроническое ограничение воздушного потока (CAL) и хроническое обструктивное респираторное заболевание (CORD) и включают хронический бронхит, бронхоэктаз и эмфизему. Как используют в настоящем документе, термин "астма" относится к астме любого типа или генеза,

15 включая как эндогенную (неаллергическую) астму, так и экзогенную (аллергическую) астму, мягкую астму, умеренную астму, тяжелую астму, астму вследствие бронхита, индуцируемую физической нагрузкой астму, профессиональную астму и астму, индуцируемую бактериальной инфекцией. Также подразумевают, что астма охватывает детский астматический синдром.

20 Хорошо понятно, что варианты осуществления, как описано в настоящем документе, являются иллюстративными. Представленное ниже более подробное описание различных вариантов осуществления не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, а является только типичным примером различных вариантов осуществления. Более того, порядок стадий или действий в способах, описанных

25 применительно к вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, может быть изменен специалистами в данной области без отклонения от объема настоящего изобретения. Иными словами, если для надлежащего эффекта вариантов осуществления требуется конкретные стадии или действия, порядок или применение конкретных стадий или действий может быть модифицирован.

### 30 I. Определения

Если конкретно не определено иначе, технические термины, как используют в настоящем документе, имеют их обычное подразумеваемое в данной области значение. Представленные ниже термины определены конкретно для ясности.

Термин "активное вещество" используют в настоящем документе как включающий

35 любое вещество, лекарственное средство, соединение, композицию или другое вещество, которое можно использовать у человека или животного или вводить человеку или животному и представляет собой LAMA или LABA. Термин "активное вещество" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "лекарственное средство", "фармацевтическое средство", "медикамент", "лекарственное вещество" или

40 "терапевтическое средства".

Термины "ассоциировать", "ассоциировать с" или "ассоциация" относится к взаимодействию или взаимосвязи между химической структурной единицей, композицией или структурой в условиях близости к поверхности, такой как поверхность другой химической структурной единицы, композиции или структуры. Ассоциация включает,

45 например, адсорбцию, адгезию, связывание ковалентной связью, связывание водородной связью, связывание ионной связью и электростатическое притяжение, взаимодействия Лифшица-Ван-дер-Ваальса и полярные взаимодействия. Термин "прикрепляться" или "адгезия" представляет собой форму ассоциации и их используют в качестве общего

термина для всех сил, имеющих тенденцию к тому, чтобы вызывать привлечение частицы или массы к поверхности. "Прикрепляться" также относится к осуществлению контактирования и поддержанию контакта частиц друг с другом, так чтобы по существу не было видимого разделения между частицами вследствие их различных  
 5 выталкивающих сил в пропелленте в нормальных условиях. В одном варианте осуществления термином "прикрепляться" охватывается частица, которая присоединена к поверхности или связана с ней. Нормальные условия могут включать хранение при комнатной температуре или под действием ускоряющей силы вследствие гравитации. Как описано в настоящем документе, частицы активного вещества могут ассоциировать  
 10 с суспендирующими частицами с образованием косуспензии, где по существу отсутствует видимое разделение между суспендирующими частицами и частицами активного вещества или их осадок в виде хлопьев вследствие различий в выталкивающей силе в пропелленте.

"Суспендирующие частицы" относятся к материалу или комбинации материалов,  
 15 которые приемлемы для респираторной доставки и действуют в качестве носителя для частиц активного вещества. Суспендирующие частицы взаимодействуют с частицами активного вещества, способствуя повторяющемуся дозированию, доставке или транспорту активного вещества в заданную область доставки, т.е., в дыхательные пути. Суспендирующие частицы, описанные в настоящем документе, диспергированы в  
 20 суспензионной среде, включающей пропеллент или пропеллентную систему, и им может быть придана конфигурация любой формы, размера или поверхностных характеристик, подходящих для достижения желаемой стабильности суспензии или эффективности доставки активного вещества. Иллюстративные суспендирующие частицы включают частицы, которые имеют размер частиц, который упрощает доставку в дыхательные  
 25 пути активного вещества, и имеют физические конфигурации, подходящие для изготовления и доставки стабилизированных суспензий, как описано в настоящем документе.

Термин "косуспензия" относится к суспензии двух или более типов частиц, имеющих различные композиции, в суспензионной среде, где частицы одного типа ассоциируют  
 30 по меньшей мере частично частицами одного или нескольких других типов. Ассоциация приводит к поддающемуся выявлению изменению одной или нескольких характеристик по меньшей мере одного из отдельных типов частиц, суспендированных в суспензионной среде. Характеристики, модифицируемые ассоциацией, могут включать, например, одно или несколько из скорости агрегации или оседания в виде хлопьев, скорости или  
 35 характера разделения, т.е. оседания или отслаивания, плотности отслоившегося слоя или осадка, адгезии к стенкам контейнера, адгезии к компонентам клапана и скорости и уровня диспергирования при встряхивании.

Иллюстративные способы оценки того, имеется ли косуспензия, включают следующие: если один тип частиц имеет пикнометрическую плотность, превышающую  
 40 пикнометрическую плотность пропеллента, и другой тип частиц имеет пикнометрическую плотность более низкую, чем пикнометрическая плотность пропеллента, визуальное исследование характера отслаивания или оседания можно использовать для определения наличия косуспензии. Термин "пикнометрическая плотность" относится к плотности материала, из которого состоит частица, за  
 45 исключением пустот в частице. В одном варианте осуществления материалы могут быть изготовлены и перенесены в прозрачный флакон, как правило, в стеклянный флакон, для визуального исследования. После первоначального встряхивания флакон оставляют, не трогая, в течение достаточного времени для образования осадка или

отслоившегося слоя, как правило, 24 часов. Если осадок или отслоившийся слой наблюдают в качестве полностью или по большей части однородного единого слоя, то имеется косуспензия. Термин "косуспензия" включает частичные косуспензии, где большая часть из по меньшей мере двух типов частиц ассоциируют с друг с другом, однако может наблюдаться некоторое разделение (т.е., меньше чем большинство) по меньшей мере двух типов частиц.

Иллюстративный тест косуспензии можно проводить при различных температурах пропеллента, уделяя внимание характеру оседания или отслаивания типов частиц с плотностью, близкой к плотности пропеллента при комнатной температуре. Если различные типы частиц имеют одинаковый характер разделения, т.е. все они выпадают в осадок или все отслаиваются, наличие косуспензии можно определять путем измерения других характеристик суспензии, таких как скорость агрегации или выпадения в осадок в виде хлопьев, скорость разделения, плотность отслоившегося слоя или слоя осадка, адгезия к стенкам контейнера, адгезия к компонентам клапана и скорость и уровень диспергирования при встряхивании, и сравнение их с соответствующими характеристиками сходным образом суспендированных отдельных типов частиц. Для измерения этих характеристик можно использовать различные аналитические способы, обычно известные специалистам в данной области.

В контексте композиции, содержащей или обеспечивающей пригодные для вдыхания агрегаты, частицы, капли, и т.д., такой как композиции, описанные в настоящем документе, термин "доза тонких частиц" или "FPD" относится к дозе, либо в виде общей массы, либо в виде части номинальной дозы или отмеряемой дозы, которая находится в пригодном для вдыхания диапазоне. Дозу, которая находится в пределах пригодного для вдыхания диапазона, определяют *in vitro* как дозу, которая депонируется за стадией сопла в каскадном импакторе, т.е. сумму дозы, доставляемой через каскады от 3 до фильтра в импакторе Next Generation Impactor, работающем при скорости потока 30 л/мин.

В контексте композиции, содержащей или обеспечивающей пригодные для вдыхания агрегаты, частицы, капли и т.д., такой как композиция, описанная в настоящем документе, термин "фракция тонких частиц" или "FPF" относится к доле доставляемого материала относительно доставляемой дозы (т.е., количества, которое выходит из приводного механизма устройства для доставки, такого как MDI), которая находится в пределах пригодного для вдыхания диапазона. Количество доставляемого материала в пригодном для вдыхания диапазоне определяют *in vitro* как количество материала, который накапливается за стадией сопла в каскадном импакторе, т.е. сумму дозы, доставляемой после 3 каскадов через фильтр в импакторе Next Generation Impactor, работающем при скорости потока 30 л/мин.

Как используют в настоящем документе, термин "ингибирует" относится к поддающемуся измерению уменьшению тенденции к возникновению явления, симптома или состояния или степени, с которой возникают эти явление, симптом или состояние. Термин "ингибирует" или любую его форму используют в его наиболее широком значении, и он включает минимизацию, предупреждение, снижение, сдерживание, подавление, приостановку, ограничение, задерживание, замедление прогрессирования и т.п.

"Массовый средний аэродинамический диаметр" или "MMAD", как используют в настоящем документе относится к аэродинамическому диаметру аэрозоля, ниже которого 50% массы аэрозоля состоит из частиц с аэродинамическим диаметром, меньшим чем MMAD, где MMAD вычисляют согласно монографии 601 United States

Pharmacopeia ("USP").

При упоминании в настоящем документе термин "оптический диаметр" указывает на размер частиц при измерении с помощью режима дифракции Фраунгофера с использованием лазерно-дифракционного анализатора размера частиц, оборудованного распределителем сухого порошка (например, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Германия).

Термин "опосредуемое раствором преобразование" относится к явлению, при котором более растворимая форма твердого материала (т.е. частицы с малым радиусом кривизны (движущая сила для оствальдовского созревания), или аморфный материал) растворяется и перекристаллизуется в более стабильную кристаллическую форму, которая может сосуществовать в равновесии с ее насыщенным раствором пропеллента.

"Пациент" относится к животному, у которого активные вещества LAMA или LABA могут иметь терапевтический эффект. В одном варианте осуществления, пациентом является человек.

"Перфорированные микроструктуры" относятся к суспендирующим частицам, которые включают структурную матрицу, которая проявляет, определяет или содержит пустоты, поры, дефекты, полости, пространства, внутрипоровые пространства, щели, отверстия или углубления, которые позволяют окружающей суспензионной среде проникать, заполнять или пропитывать микроструктуру, такой как материалы и препараты, описанные в патенте США No. 6309623, выданном Weers et al.

Преимущественная форма перфорированной микроструктуры, главным образом, не является важной, и в настоящем документе предусматривается любая конечная конфигурация, которая обеспечивает желаемые характеристики состава. Таким образом, в одном варианте осуществления перфорированные микроструктуры могут обладать приблизительно сферической формой, такие как полые, высушенные распылительной сушкой суспендирующие микросферы. Однако также могут быть пригодными сплюснутые, рифленые, деформированные или имеющие трещины материалы в виде частиц с любой преобладающей формой или отношением размеров.

Как является справедливым для суспендирующих частиц, описанных в настоящем документе, перфорированные микроструктуры могут быть образованы из любого биосовместимого материала, который по существу не деградирует или не растворяется в выбранной суспензионной среде. Хотя можно использовать широкое множество материалов для формирования частиц, в некоторых вариантах осуществления структурная матрица ассоциирована с или включает поверхностно-активное вещество, такое как фосфолипид или фторированное поверхностно-активное вещество. Хотя это и не требуется, включение совместимого поверхностно-активного вещества в перфорированную микроструктуру или, более часто, суспендирующие частицы, может повысить стабильность респираторных дисперсий, увеличить отложение в легких и упростить получение суспензии.

Термин "суспензионная среда", как используют в настоящем документе, относится к веществу, обеспечивающему непрерывную фазу, в которой частицы активного вещества и суспендирующие частицы могут быть диспергированы с образованием косуспензионного состава. Суспензионная среда, используемая в косуспензионных составах, описанных в настоящем документе, включает пропеллент.

Как используют в настоящем документе, термин "пропеллент" относится к одному или нескольким фармакологически инертным веществам, которые обеспечивают достаточно высокое давление пара при нормальной комнатной температуре для продвижения лекарственного средства из емкости MDI к пациенту при приведении в

действие отмеряющего клапана MDI. Таким образом, термин "пропеллент" относится как к единичному пропелленту, так и к комбинации двух или более различных пропеллентов, образующих "пропеллентную систему".

Термин "пригодный для вдыхания", главным образом, относится к частицам, агрегатам, каплям и т.д., имеющим такой размер, чтобы они могли ингалироваться и достигать дыхательных путей легкого.

При использовании в отношении косуспензионных композиций, описанных в настоящем документе, термины "физическая стабильность" и "физически стабильный" относятся к композиции, которая является устойчивой к одному или нескольким из агрегации, оседания в виде хлопьев и изменений размера частиц вследствие опосредуемого раствором преобразования и способна по существу сохранять MMAD суспендирующих частиц и дозу тонких частиц. В одном варианте осуществления физическую стабильность можно оценивать, подвергая композиции условиям ускоренной деградации, таких как циклическое изменение температуры, как описано в настоящем документе.

При указании на активные вещества термин "сильнодействующий" указывает на активные вещества, которые являются терапевтически эффективными при дозах или ниже доз, находящихся в диапазонах от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг. Типичные дозы сильнодействующих активных веществ, как правило, находятся в диапазоне от приблизительно 100 мкг до приблизительно 100 мг.

При указании на активные вещества термин "высоко сильнодействующий" указывает на активные вещества, которые являются терапевтически эффективными при дозе или ниже дозы приблизительно 10 мкг/кг. Типичные дозы высоко сильнодействующих активных веществ, как правило, находятся в диапазоне вплоть до приблизительно 100 мкг.

Термины "стабильность суспензии" и "стабильная суспензия" относятся к суспензионным составам, способным сохранять свойства косуспензии частиц активного вещества и суспендирующих частиц в течение периода времени. В одном варианте осуществления стабильность суспензии можно измерять по единообразию доставляемой дозы, достигаемому с помощью косуспензионных композиций, описанных в настоящем документе.

Термин "по существу нерастворимый" означает, что композиция является либо полностью нерастворимой в конкретном растворителе, либо слаборастворима в этом конкретном растворителе. Термин "по существу нерастворимый" означает, что конкретное растворимое вещество обладает растворимостью менее одной части на 100 частей растворителя. Термин "по существу нерастворимый" включает определения "слаборастворимый" (от 100 до 1000 частей растворителя на 1 часть растворенного вещества), "очень слаборастворимый" (от 1000 до 10000 частей растворителя на 1 часть растворенного вещества) и "практически нерастворимый" (более 10000 частей растворителя на 1 часть растворенного вещества) как приведено в таблице 16-1 в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212.

Термин "поверхностно-активное вещество", как используют в настоящем документе, относится к любому веществу, которое предпочтительно адсорбируется на поверхности контакта между двумя несмешивающимися фазами, такой как поверхность контакта между водой и раствором органического полимера, поверхность контакта вода/воздух или поверхность контакта органический растворитель/воздух. Поверхностно-активные вещества, как правило, обладают гидрофильной частью и липофильной частью, так

что при адсорбции к микрочастицам они имеют тенденцию к предоставлению непрерывной фазе групп, которые не привлекают частицы со сходным покрытием, таким образом, снижая агломерацию частиц. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества также могут обеспечивать адсорбцию лекарственного средства и увеличивать биодоступность лекарственного средства.

"Терапевтически эффективное количество" представляет собой количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект путем ингибирования заболевания или нарушения у пациента или путем профилактического ингибирования или предупреждения возникновения заболевания или нарушения. Терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое смягчает в некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или нарушения у пациента; возвращает к норме либо частично, либо полностью, один или несколько физиологических или биохимических параметров, ассоциированных с заболеванием или нарушением или являющихся их причиной; и/или снижает вероятность возникновения заболевания или нарушения.

Термины "химически стабильный" и "химическая стабильность" относятся к косуспензионным составам, где отдельные продукты деградации активного вещества остаются ниже пределов, определяемых нормативными требованиями в течение срока хранения продукта для применения у человека (например, 1% от общей площади хроматографического пика согласно руководству ICH Q3B(R2)) и существует приемлемый баланс массы (например, как определено в руководстве ICH Q1E) между анализируемым активным веществом и общими продуктами деградации.

## II. Фармацевтические композиции

Композиции, описанные в настоящем документе, представляют собой косуспензии, которые включают суспензионную среду, включающую пропеллент, частицы активного вещества LAMA или LABA, и суспендирующие частицы. Безусловно, если желательно, композиции, описанные в настоящем документе, могут включать один или несколько дополнительных компонентов. Более того, можно использовать варианты и комбинации композиций компонентов, описанных в настоящем документе. Например, в композициях для изготовления и доставки выбранного активного вещества LAMA или LABA можно использовать два или более типа суспендирующих частиц. Альтернативно, например, композиции, описанные в настоящем документе, могут включать два или более типов частиц активного вещества. В определенных таких вариантах осуществления композиции могут включать частицы активного вещества LAMA или LABA, косуспендированные с суспендирующими частицами, где, в дополнение к материалу активного вещества, включенному в частицы активного вещества, по меньшей мере некоторые из суспендирующих частиц включают выбранное активное вещество LAMA или LABA. Более того, если желательно, композиции, описанные в настоящем документе, могут включать два или более различных типа частиц, содержащих выбранное активное вещество LAMA или LABA в комбинации с двумя или более различными типами суспендирующих частиц.

Было выявлено, что в составах согласно настоящему описанию частицы активного вещества проявляют ассоциацию с суспендирующими частицами, так что отделение частиц активного вещества от суспендирующих частиц по существу предотвращается, что приводит к совместному нахождению частиц активного вещества и суспендирующих частиц в суспензионной среде. Как правило, вследствие различий в плотности между различными видами частиц и средой, в которой они суспендированы (например, пропеллент или пропеллентная система), выталкивающие силы вызывают отслаивание

частиц с более низкой плотностью, чем у пропеллента, и оседание частиц с более высокой плотностью, чем у пропеллента. Таким образом, ожидается, что в суспензиях, которые включают смесь частиц, которые варьируют по их плотности, характер оседания или отслаивания каждого типа частиц может варьировать и может приводить к разделению различных типов частиц в пропелленте.

Однако комбинации пропеллента, частиц активного вещества и суспендирующих частиц, описанных в настоящем документе, обеспечивают косуспензии, где частицы активного вещества и суспендирующие частицы, описанные в настоящем документе, обеспечивают косуспензии, где частицы активного вещества и суспендирующие частицы находятся совместно в пропелленте (т.е., частицы активного вещества ассоциируют с суспендирующими частицами, так что суспендирующие частицы и частицы активного вещества не проявляют существенного отделения друг от друга, например, путем отличающегося оседания или отслаивания, даже после периода времени, достаточного для отслаивания или образования осадка). В конкретных вариантах осуществления, например, композиции, описанные в настоящем документе, образуют косуспензии, где суспендирующие частицы остаются ассоциированными с частицами активного вещества под действием выталкивающих сил, усиливающихся вследствие колебаний температур и/или центрифугирования при ускорениях вплоть до, например, выше 1 g, 10 g, 35 g, 50 g и 100 g. Однако косуспензии, описанные в настоящем документе, не обязательно определяются или ограничиваются конкретной пороговой силой ассоциации. Например, можно успешно получать косуспензию, предусматриваемую в настоящем документе, где частицы активного вещества ассоциируют с суспендирующими частицами, так что по существу отсутствует существенное разделение частиц активного вещества и суспендирующих частиц в непрерывной фазе, образованной суспензионной средой, при типичных условиях применения пациентом.

Косуспензионные композиции согласно настоящему описанию обеспечивают желаемые характеристики состава и доставки активных веществ LAMA и LABA. Например, в определенных вариантах осуществления, когда косуспензии, как описано в настоящем документе, находятся в емкости MDI, они могут ингибировать или снижать одно или несколько из следующих: оседание в виде хлопьев материала активного вещества; дифференциальное оседание или отслаивание частиц активного вещества и суспендирующих частиц; опосредуемое раствором преобразование материала активного вещества; и утрата активного вещества на поверхностях укупорочной системы контейнера, в частности, на компонентах отмеряющего клапана. Кроме того, композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают химическую стабильность активных веществ, содержащихся в них. Эффектом таких качеств является обеспечение и сохранение характеристик аэрозоля по мере доставки косуспензии из MDI, так чтобы обеспечивались желаемые характеристики фракции тонких частиц, дозы тонких частиц и единообразие доставляемой дозы и по существу сохранялись на протяжении опустошения емкости MDI, в которой содержится косуспензионная композиция. Кроме того, как проиллюстрировано с помощью вариантов осуществления, подробно описанных в настоящем документе, косуспензии согласно настоящему описанию могут обеспечить стабильный состав, который обеспечивает соответствующие характеристики дозирования и респираторной доставки активных веществ LAMA и LABA, при одновременном применении относительно простой суспензионной среды HFA, которая не требует модификации путем добавления, например, сорастворителей, антирастворителей, солюбилизующих веществ или адъювантов.

Представление косуспензии согласно настоящему описанию также может упростить

изготовление, доставку и дозирование активных веществ LAMA и LABA. Без связи с конкретной теорией, полагают, что путем обеспечения косуспензии частиц активного вещества и суспендирующих частиц, доставку и дозирование активного вещества, содержащегося в такой дисперсии, можно по существу контролировать путем контроля

размера, композиции, морфологии и относительного количества суспендирующих частиц, и она менее зависит от размера и морфологии частиц активного вещества.

Таким образом, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают доставку активных веществ LAMA и LABA из MDI. Доставка косуспензионных композиций, описанных в настоящем документе, обеспечивает желаемые фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, и доставка с помощью MDI фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, пригодна для лечения пациентов, страдающих воспалительным или обструктивным заболеванием или состоянием легких, которое отвечает на введение активного вещества LAMA или LABA. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения заболевания или состояния, выбранного из астмы, COPD, обострения гиперреактивности дыхательных путей вследствие терапии другим лекарственным средством, аллергического ринита, синусита, сужения сосудов легких, воспаления, аллергии, затрудненного дыхания, респираторного дистресс-синдрома, легочной гипертензии, сужения сосудов легких и любого другого респираторного заболевания, состояния, признака, генотипа или фенотипа, которые могут отвечать на введение LAMA или LABA, отдельно или в комбинации с другими способами терапии. В определенных вариантах осуществления композиции, системы и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения воспаления и обструкции легких, ассоциированных с кистозным фиброзом.

(i) Суспензионная среда

Суспензионная среда, включенная в композицию, описанную в настоящем документе, включает один или несколько пропеллентов. Как правило, пригодные пропелленты для применения в качестве суспензионных сред представляют собой пропеллентные газы, которые могут быть сжиженными под давлением при комнатной температуре, и при ингаляции или местном применении являются безопасными и токсикологически безвредными. Кроме того, является желательным, чтобы выбранный пропеллент был относительно нереакционноспособным в отношении суспендирующих частиц или частиц активного вещества. Иллюстративные совместимые пропелленты включают гидрофторалканы (HFA), перфторированные соединения (PFC) и хлорфторуглероды (CFC).

Конкретные примеры пропеллентов, которые можно использовать для образования суспензионной среды косуспензий, описанных в настоящем документе, включают 1,1,1,2-тетрафторэтан ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ) (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$ ) (HFA-227), перфторэтан, моноклорфторметан, 1,1-дифторэтан и их комбинации. Более того, пригодные пропелленты включают, например: углеводороды короткой цепи;  $\text{C}_{1-4}$  водород-содержащие хлорфторуглероды, такие как  $\text{CH}_2\text{ClF}$ ,  $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$ ,  $\text{CF}_3\text{CHClF}$ ,  $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$ ,  $\text{CHClFCH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ , и  $\text{CClF}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_{1-4}$  водородсодержащие фторуглероды (например, HFA), такие как  $\text{CHF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2\text{CH}_3$  и  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$ ; и перфторуглероды, такие как  $\text{CF}_3\text{CF}_3$  и  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

Конкретные фторуглероды или классы фторированных соединений, которые можно использовать в качестве суспензионной среды, включают, но не ограничиваются ими,

фторгептан, фторциклопентан, фторметилциклопентан, фторгексан, фторциклогексан, фторпентан, фторциклопентан, фторметилциклопентан, фтордиметил-циклопентаны, фторметилциклобутан, фтордиметилциклобутан, фтортриметилциклобутан, фторбутан, фторциклобутан, фторпропан, фторсодержащие простые эфиры, фторсодержащие  
 5 простые полиэфиры и фтортриэтиламины. Эти соединения можно использовать отдельно или в комбинации с более летучими пропеллентами.

В дополнение к указанным выше фторуглеродам и гидрофторалканам также в качестве суспензионной среды можно использовать различные иллюстративные хлорфторуглероды и замещенные фторированные соединения. В этом отношении также  
 10 можно использовать FC-11 ( $\text{CCl}_3\text{F}$ ), FC-11B1 ( $\text{CBrCl}_2\text{F}$ ), FC-11B2 ( $\text{CBr}_2\text{ClF}$ ), FC12B2 ( $\text{CF}_2\text{Br}_2$ ), FC21 ( $\text{CHCl}_2\text{F}$ ), FC21B1 ( $\text{CHBrClF}$ ), FC-21B2 ( $\text{CHBr}_2\text{F}$ ), FC-31B1 ( $\text{CH}_2\text{BrF}$ ), FC113A ( $\text{CCl}_3\text{CF}_3$ ), FC-122 ( $\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$ ), FC-123 ( $\text{CF}_3\text{CHCl}_2$ ), FC-132 ( $\text{CHClFCHClF}$ ), FC-133 ( $\text{CHClFCHF}_2$ ), FC-141 ( $\text{CH}_2\text{ClCHClF}$ ), FC-141B ( $\text{CCl}_2\text{FCH}_3$ ), FC-142 ( $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), FC-  
 15 151 ( $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$ ), FC-152 ( $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$ ), FC-1112 ( $\text{CClF}=\text{CClF}$ ), FC-1121 ( $\text{CHCl}=\text{CFCl}$ ) и FC-1131 ( $\text{CHCl}=\text{CHF}$ ), учитывая возможные сопровождающие экологические соображения. По существу, для образования стабилизированных суспензий, описанных в настоящем документе, можно использовать каждое из этих соединений, отдельно или в комбинации с другими соединениями (т.е., менее летучими фторуглеродами).

В некоторых вариантах осуществления суспензионная среда может быть образована с помощью одного пропеллента. В других вариантах осуществления для образования суспензионной среды можно использовать комбинацию пропеллентов ("пропеллентная система"). В некоторых вариантах осуществления относительно летучие соединения можно смешивать с компонентами с более низким давлением пара для обеспечения  
 25 суспензионной среды, имеющей определенные физические характеристики, выбранные из повышения стабильности или увеличения биодоступности диспергированного активного вещества. В некоторых вариантах осуществления соединения с более низким давлением пара содержат фторированные соединения (например, фторуглероды), имеющие температуру кипения более чем приблизительно  $25^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления фторированные соединения с более низким давлением пара для  
 30 применения в суспензионной среде могут включать перфтороктилбромид  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$  (PFOB или перфлуброн), дихлорфтороктан  $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{Cl}_2$ , перфтороктилэтан  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_5$  (PFOE), перфтордецилбромид  $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{Br}$  (PFDB) или перфторбутилэтан  $\text{C}_4\text{F}_9\text{C}_2\text{H}_5$ . В определенных  
 35 вариантах осуществления эти соединения с более низким давлением пара присутствуют на относительно низком уровне. Такие соединения можно добавлять прямо в суспензионную среду или они могут быть ассоциированы с суспендирующими частицами.

Суспензионная среда, включенные в композиции, описанные в настоящем документе, может быть образована из пропеллента или пропеллентной системы, которые по  
 40 существу не содержат дополнительных материалов, включая, например, антирастворители, солубилизирующие вещества, сорастворители или адъюванты. Например, в некоторых вариантах осуществления, суспензионная среда может быть образована из не-CFC пропеллента или пропеллентной системы, таких как пропеллент или пропеллентная система на основе HFA, которые по существу не содержат  
 45 дополнительных материалов. Такие варианты осуществления упрощают получение и изготовление фармацевтических композиций, пригодных для респираторной доставки активного вещества LAMA или LABA.

Однако в других вариантах осуществления, в зависимости от выбора пропеллента,

свойств суспендирующих частиц, или природы активного вещества, подлежащего доставке, используемая суспензионная среда может включать материалы в дополнение к пропелленту или пропеллентной системе. Такие дополнительные материалы могут включать, например, один или несколько из подходящих антирастворителей, солюбилизующих средств, сорастворителей или адъювантов, например, для коррекции, например, давления пара состава, или стабильности или растворимости суспендированных частиц. Например, в суспензионную среду с пропеллентом можно включать пропан, этанол, изопропиловый спирт, бутан, изобутан, пентан, изопентан или диалкиловый простой эфир, такой как диметиловый эфир. Аналогично суспензионная среда может содержать летучий фторуглерод. В других вариантах осуществления в суспензионную среду можно добавлять один или оба из поливинилпирролидона ("PVP") или полиэтиленгликоля ("PEG"). Добавление PVP или PEG к суспензионной среде может обеспечивать одну или несколько желаемых функциональных характеристик, и, в одном примере, PVP или PEG можно добавлять в суспензионную среду в качестве ингибитора роста кристаллов. Как правило, когда используют летучий сорастворитель или адъювант, такой адъювант или сорастворитель может быть выбран из известных углеводородных или фторуглеродных материалов, и они могут составлять вплоть до приблизительно 1% об./об. суспензионной среды. Например, когда в суспензионную среду включен сорастворитель или адъювант, сорастворитель или адъювант может составлять менее чем приблизительно 0,01%, 0,1% или 0,5% масс./масс. суспензионной среды. Когда в суспензионную среду включен PVP или PEG, такие компоненты могут быть включены в количестве вплоть до приблизительно 1% масс./масс., или они могут составлять менее чем приблизительно 0,01%, 0,1% или 0,5% масс./масс. суспензионной среды.

(ii) Частицы активного вещества

Частицы активного вещества, включенные в косуспензии, описанные в настоящем документе, образованы так, чтобы они могли быть диспергированы или суспендированы в суспензионной среде, и им придают размеры, упрощающие доставку пригодных для вдыхания частиц из косуспензии. Таким образом, в одном варианте осуществления частицы активного вещества предоставляют в качестве микронизированного материала, где по меньшей мере 90% материала частиц активного вещества по объему проявляют оптический диаметр 7 мкм или менее. В других вариантах осуществления частицы активного вещества предоставляют в качестве микронизированного материала, где по меньшей мере 90% частиц активного вещества по объему проявляют оптический диаметр, выбранный из диапазона от приблизительно 6 мкм до приблизительно 1 мкм, от приблизительно 5 мкм до приблизительно 2 мкм, и от приблизительно 4 мкм до приблизительно 3 мкм. В следующих вариантах осуществления частицы активного вещества предоставляют в качестве микронизированного материала, где по меньшей мере 90% частиц активного вещества по объему проявляют оптический диаметр, выбранный из 6 мкм или менее, 5 мкм или менее и 4 мкм или менее. В другом варианте осуществления частицы активного вещества предоставляют в качестве микронизированного материала, где по меньшей мере 50% материала частиц активного вещества по объему проявляют оптический диаметр приблизительно 5 мкм или менее. В других вариантах осуществления частицы активного вещества предоставляют в качестве микронизированного материала, где по меньшей мере 50% активного вещества по объему проявляют оптический диаметр, выбранный из диапазон от приблизительно 4 мкм до приблизительно 1 мкм, от приблизительно 3 мкм до приблизительно 1 мкм, и от приблизительно 2,5 мкм до приблизительно 1 мкм. В другом варианте

осуществления, частицы активного вещества предоставлены в качестве микронизированного материала, где по меньшей мере 50% частиц активного вещества по объему проявляют оптический диаметр, выбранный из 4 мкм или менее, 3 мкм или менее и 2 мкм или менее.

5 В конкретных вариантах осуществления материал активного вещества, используемый в качестве частиц активного вещества или для их формирования, может быть полностью или по существу кристаллическим, т.е. большинство молекул активного вещества  
10 расположены регулярным повторяющимся паттерном на протяжении большой области или вдоль плоскостей внешней поверхности. В другом варианте осуществления частицы активного вещества могут включать активное вещество, присутствующее как в кристаллическом, так и в аморфном состояниях. В другом варианте осуществления частицы активного вещества могут присутствовать как в кристаллическом, так и в аморфном состояниях. В другом варианте осуществления частицы активного вещества могут присутствовать по существу в аморфном состоянии, т.е. природа частиц активного  
15 вещества является полностью некристаллической и не обладает регулярно повторяющимся расположением молекул, сохраняющимся на протяжении большой области. Пригодные эксципиенты для изготовления частиц активного вещества включают эксципиенты, описанные в настоящем документе применительно к суспендирующим частицам. В конкретных вариантах осуществления, например, частицы  
20 активного вещества могут быть изготовлены с одним или несколькими из липидов, фосфолипидов, углеводов, аминокислот, органических солей, пептидов, белков, альдитов, синтетических или природных полимеров или поверхностно-активных материалов, как описано, например, применительно к суспендирующим частицам. В других вариантах осуществления частицы активного вещества сформированы только  
25 из материала микронизированного активного вещества.

Поскольку описанные композиции обеспечивают изготовление и воспроизводимую доставку очень низких доз активного вещества, в определенных вариантах осуществления активное вещество, включенное в композиции, описанные в настоящем документе, может быть выбрано из одного или нескольких сильнодействующих или  
30 высоко сильнодействующих активных веществ. Например, в определенных вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут включать сильнодействующее активное вещество, которое доставляется в единичной вводимой дозе, выбранной из от приблизительно 100 мкг до приблизительно 100 мг на дозу, от приблизительно 100 мкг до приблизительно 10 мг на дозу, и от приблизительно 100  
35 мкг до 1 мг на дозу. В других вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут включать сильнодействующее или высоко сильнодействующее активное вещество, которое доставляется в дозе, выбранной из вплоть до приблизительно 80 мкг на однократную вводимую дозу, вплоть до приблизительно 40 мкг на однократную вводимую дозу, вплоть до приблизительно 20  
40 мкг на однократную вводимую дозу, или от приблизительно 10 мкг до приблизительно 100 мкг на однократную вводимую дозу. Кроме того, в определенных вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут включать сильнодействующее активное вещество, доставляемое в дозе, выбранной из от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 мкг на однократную вводимую дозу, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мкг на однократную вводимую дозу, и от  
45 приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мкг на однократную вводимую дозу.

В определенных вариантах осуществления активное вещество, включенное в композиции, описанные в настоящем документе, представляет собой активное вещество

LAMA. Когда композиции включают активное вещество LAMA, в конкретных вариантах осуществления активное вещество LAMA может быть выбрано, например, из гликопирролата, диксипиррония, тиотропия, тропия, аклидиния, даротропия, включая их любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты.

5 Гликопирролат можно использовать для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний и нарушений легких, например заболеваний и нарушений легких, описанных в настоящем документе. В качестве антихолинергического средства, гликопирролат действует как бронходилататор и обеспечивает антисекреторный эффект, который является полезным для применения в терапии заболеваний и нарушений легких,  
 10 характеризующихся увеличенной секрецией слизи. Гликопирролат представляет собой четвертичную соль аммония. Когда это целесообразно, гликопирролат можно использовать в форме солей (например, солей щелочных металлов или аминов или в качестве кислотно-аддитивных солей) или в качестве сложных эфиров или в качестве сольватов (гидратов). Кроме того, гликопирролат может быть в любой кристаллической  
 15 форме или изомерной форме или смеси изомерных форм, например в форме чистого энантиомера, смеси энантиомеров, рацемата или их смеси. В этом отношении, форма гликопирролата может быть выбрана так, чтобы оптимизировать активность и/или стабильность гликопирролата и/или минимизировать растворимость гликопирролата в суспензионной среде. Пригодные противоионы представляют собой фармацевтически  
 20 приемлемые противоионы, включающие, 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-гидроксинафталин-2-карбоксилат, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилат, метансульфонат и бензолсульфонат.  
 25 В конкретных вариантах осуществления композиций, описанных в настоящем документе, используют бромид гликопирролата, а именно бромид 3-[ (циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния и его можно получать способами, описанными в патенте США No. 2956062.

Когда композиции, описанные в настоящем документе, включают гликопирролат,  
 30 в определенных вариантах осуществления композиции могут включать достаточно гликопирролата для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 10 мкг до приблизительно 200 мкг на приведение в действие MDI, от приблизительно 15 мкг до приблизительно 150 мкг на приведение в действие MDI, и от приблизительно 18 мкг до приблизительно 144 мкг на приведение в действие MDI. В  
 35 других таких вариантах осуществления составы включают достаточное количество гликопирролата для обеспечения дозы, выбранной из вплоть до приблизительно 200 мкг, вплоть до приблизительно 150 мкг, вплоть до приблизительно 75 мкг, вплоть до приблизительно 40 мкг или вплоть до приблизительно 20 мкг на приведение в действие. В других вариантах осуществления составы включают достаточно гликопирролата  
 40 для обеспечения дозы, выбранной из приблизительно 18 мкг на приведение в действие, 36 мкг на приведение в действие или приблизительно 72 мкг на приведение в действие. Для достижения заданных доставляемых доз, как описано в настоящем документе, где композиции, описанные в настоящем документе, включают гликопирролат в качестве активного вещества, в конкретных вариантах осуществления количество  
 45 гликопирролата, включаемого в композиции, может быть выбрано, например, из от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 2,25 мг/мл.

В других вариантах осуществления в качестве активного вещества LAMA для включения в композицию, как описано в настоящем документе, может быть выбран

тиотропий, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты. Тиотропий представляет собой известное антихолинергическое лекарственное средство длительного действия, пригодное для применения в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с воспалением или обструкцией легких, таких как заболевания или нарушения, описанные в настоящем документе. Тиотропий, включая кристаллические формы и формы фармацевтически приемлемых солей тиотропия, описаны, например, в патенте США No. 5610163, патенте США No. RE39820, патенте США No. 6777423 и патенте США No. 6908928. Когда композиции, описанные в настоящем документе, включают тиотропий, в определенных вариантах осуществления композиции могут включать достаточно тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 2,5 мкг до приблизительно 50 мкг, от приблизительно 4 мкг до приблизительно 25 мкг, и от приблизительно 2,5 мкг до приблизительно 20 мкг, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг, и от приблизительно 2,5 мкг до приблизительно 10 мкг на приведение в действие MDI. В других таких вариантах осуществления составы включают достаточно тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из вплоть до приблизительно 50 мкг, вплоть до приблизительно 20 мкг, вплоть до приблизительно 10 мкг, вплоть до приблизительно 5 мкг, или вплоть до приблизительно 2,5 мкг на приведение в действие MDI. В других вариантах осуществления составы включают достаточно тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из приблизительно 3 мкг, 6 мкг, 9 мкг, 18 мкг и 36 мкг на приведение в действие MDI. Для обеспечения доставляемых доз, как описано в настоящем документе, где композиции, описанные в настоящем документе, включают тиотропий в качестве активного вещества, в конкретных вариантах осуществления количество тиотропия, включенного в композиции, может быть выбрано, например, из от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 0,5 мг/мл.

В определенных вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают активное вещество LABA. В таких вариантах осуществления активное вещество LABA может быть выбрано из, например, бамбутерола, кленбутерола, формотерола, сальметерола, кармолерола, милветерола, индакатерола и салигенин- или индол-содержащих  $\beta_2$ -агонистов и  $\beta_2$ -агонистов, являющихся производными адамантила, и их любых фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, изомеров или сольватов. В определенных таких вариантах осуществления в качестве активного вещества LABA выбран формотерол. Формотерол можно использовать для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний или нарушений легких, например, таких как заболевания и нарушения, описанные в настоящем документе. Формотерол имеет химическое название ( $\pm$ )-2-гидрокси-5-[(1RS)-1-гидрокси-2-[[ (1RS)-2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]форманилид, и его обычно используют в фармацевтических композициях в качестве рацемического дигидрата соли фумарата. Когда это целесообразно, формотерол можно использовать в форме солей (например, солей щелочных металлов или аминов или в качестве кислотно-аддитивных солей) или в качестве сложных эфиров или в качестве сольватов (гидратов). Кроме того, формотерол может быть в любой кристаллической форме или изомерной форме или смеси изомерных форм, например, в форме чистого энантиомера, смеси энантиомеров, рацемата или их смеси. В этом отношении, форма формотерола может быть выбрана так, чтобы оптимизировать активность и/или стабильность формотерола и/или минимизировать растворимость формотерола в суспензионной среде. Фармацевтически приемлемые соли формотерола включают, например, соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная

и фосфорная кислоты, и органических кислот, таких как фумаровая, малеиновая, уксусная, молочная, лимонная, виннокаменная, аскорбиновая, янтарная, глутаровая, глюконовая, трикарбаллиловая, олеиновая, бензойная, п-метоксибензойная, салициловая, о- и п-гидроксibenзойная, п-хлорбензойная, метансульфоновая, п-толуолсульфоновая и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновая кислоты. Гидраты формотерола описаны, например, в патенте США No. 3994974 и патенте США No. 5684199.

Конкретные кристаллические формы формотерола и других агонистов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов описаны, например, в WO95/05805, и конкретные изомеры формотерола описаны в патенте США No. 6040344.

В конкретных вариантах осуществления материал формотерола, используемый для формирования частиц формотерола, представляет собой формотерола фумарат, и в одном таком варианте осуществления формотерола фумарат присутствует в форме дигидрата. Когда композиции, описанные в настоящем документе, включают формотерол, в определенных вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут включать формотерол в концентрации, которая достигает заданной доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 30 мкг, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 2 мкг до приблизительно 5 мкг, от приблизительно 2 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 10 мкг, и от 3 мкг до приблизительно 30 мкг на приведение в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут включать формотерол в количестве, достаточном для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной из вплоть до приблизительно 30 мкг, вплоть до приблизительно 10 мкг, вплоть до приблизительно 5 мкг, вплоть до приблизительно 2,5 мкг, вплоть до приблизительно 2 мкг, или вплоть до приблизительно 1,5 мкг на приведение в действие. Для достижения заданных доставляемых доз, как описано в настоящем документе, где композиции, описанные в настоящем документе, включают формотерол в качестве активного вещества, в конкретных вариантах осуществления количество формотерола, включенного в композиции, может быть выбрано, например, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 0,5 мг/мл, от приблизительно 0,03 мг/мл до приблизительно 0,4 мг/мл.

Когда фармацевтические косуспензионные композиции, описанные в настоящем документе, включают активное вещество LABA, в определенных вариантах осуществления активное вещество может представлять собой сальметерол, включая его любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты. Сальметерол можно использовать для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний и нарушений легких, например, таких как заболевания и нарушения, описанные в настоящем документе. Сальметерол, фармацевтически приемлемые соли сальметерола, и способы их получения описаны, например, в патенте США No. 4992474, патенте США No. 5126375 и патенте США 5225445.

Когда в качестве активного вещества LABA включен сальметерол, в определенных вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут включать сальметерол в концентрации, которая обеспечивает доставляемую дозу, выбранную из от приблизительно 2 мкг до приблизительно 120 мкг, от приблизительно 4 мкг до приблизительно 40 мкг, от приблизительно 8 мкг до приблизительно 20 мкг, от приблизительно 8 мкг до приблизительно 40 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 40 мкг, и от 12 мкг до приблизительно 120 мкг на приведение в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе,

могут включать сальметерол в количестве, достаточном для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из вплоть до приблизительно 120 мкг, вплоть до приблизительно 40 мкг, вплоть до приблизительно 20 мкг, вплоть до приблизительно 10 мкг, вплоть до приблизительно 8 мкг, или вплоть до приблизительно 6 мкг на приведение в действие MDI. Для достижения заданных доставляемых доз, как описано в настоящем документе, где композиции, описанные в настоящем документе, включают сальметерол в качестве активного вещества, в конкретных вариантах осуществления количество сальметерола, включаемого в композиции, может быть выбрано, например, из от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл, от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл, от приблизительно 0,12 мг/мл до приблизительно 0,8 мг/мл. Например, композиции, описанные в настоящем документе, могут включать достаточно сальметерола для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 4 мкг до приблизительно 120 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 100 мкг, от приблизительно 40 мкг до приблизительно 120 мкг на приведение в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут включать достаточно сальметерола для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной из вплоть до приблизительно 100 мкг, вплоть до приблизительно 40 мкг, или вплоть до приблизительно 15 мкг на приведение в действие MDI.

Хотя материал активного вещества, включенный в композиции, описанные в настоящем документе, может быть аморфным или по существу аморфным, в конкретных вариантах осуществления материал активного вещества, используемый в качестве или для формирования частиц активного вещества, включенных в композиции, описанные в настоящем документе, является по существу или полностью кристаллическим.

Материал активного вещества, который является по существу или полностью кристаллическим, можно выбирать так, чтобы увеличивать химическую стабильность активного вещества LAMA или LABA при изготовлении в виде композиций, описанных в настоящем документе. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления материал активного вещества, включенный в композиции, описанные в настоящем документе, представляет собой микронизированный кристаллический материал LAMA. В одном таком варианте осуществления частицы активного вещества сформированы только из микронизированного кристаллического материала LAMA, такого как микронизированный кристаллический материал, выбранный из гликопирролата, дексипиррония, тиотропия, тропия, аклидиния, даротропия и их любых фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров или сольватов. В других конкретных вариантах осуществления материал активного вещества, включенный в композиции, описанный в настоящем документе, представляет собой микронизированный кристаллический материал LABA. В одном таком варианте осуществления, частицы активного вещества образованы только из микронизированного кристаллического материала LABA, такого как микронизированный кристаллический материал, выбранный из бамбутерола, кленбутерола, формотерола, сальметерола, кармолерола, милветерола, индакатерола и салигенин- или индол-содержащих  $\beta_2$ -агонистов и  $\beta_2$ -агонистов, являющихся производными адамантила, и любые их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или сольваты.

Для получения материала микронизированного активного вещества в качестве частиц активного вещества или при изготовлении частиц активного вещества, включенных в композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать любой подходящий процесс. Для получения частиц активного вещества, пригодных

для применения в косуспензионных составах, описанных в настоящем документе, можно использовать множество процессов, включая, но не ограничиваясь ими, микронизацию с помощью процессов перемалывания или растирания, процессы кристаллизации или перекристаллизации, и процессы с использованием осаждения из сверхкритических или практически сверхкритических растворителей, распылительную сушку, распылительную лиофилизацию или лиофилизацию. Патентные ссылки, в которых описаны подходящие способы для получения микронизированных частиц активного вещества, включают, например, патент США No. 6063138, патент США No. 5858410, патент США No. 5851453, патент США No. 5833891, патент США No. 5707634, и международную публикацию патента No. WO 2007/009164. Когда частицы активного вещества включают материал активного вещества, изготовленный с одним или несколькими эксципиентами или адьювантами, микронизированные частицы активного вещества могут быть образованы с использованием одного или нескольких из предшествующих процессов, и такие процессы можно использовать для получения частиц активного вещества, имеющих желаемое распределение размера частиц и конфигурацию частиц.

(iii) Суспендирующие частицы

Суспендирующие частицы, включенные в косуспензионные композиции, описанные в настоящем документе, действуют, способствуя стабилизации и доставке активного вещества, включенного в композиции. Хотя можно использовать различные формы суспендирующих частиц, суспендирующие частицы, как правило, образованы из фармакологически инертного материала, который является приемлемым для ингаляции и по существу нерастворим в выбранном пропелленте. Как правило, большинству суспендирующих частиц придают размер в пригодном для вдыхания диапазоне. В конкретных вариантах осуществления, таким образом, MMAD суспендирующих частиц не превышает приблизительно 10 мкм, но не является ниже, чем приблизительно 500 нм. В альтернативном варианте осуществления MMAD суспендирующих частиц составляет от приблизительно 5 мкм до приблизительно 750 нм. В другом варианте осуществления MMAD суспендирующих частиц составляет от приблизительно 1 мкм до приблизительно 3 мкм. В одном варианте осуществления при использовании для назальной доставки из MDI, MMAD суспендирующих частиц составляет от 10 мкм до 50 мкм.

Для обеспечения пригодных для вдыхания суспендирующих частиц в описанных диапазонах MMAD, суспендирующие частицы, как правило, проявляют объемный средний оптический диаметр от приблизительно 0,2 мкм до приблизительно 50 мкм. В одном варианте осуществления суспендирующие частицы проявляют объемный средний оптический диаметр, который не превышает приблизительно 25 мкм. В другом варианте осуществления суспендирующие частицы проявляют объемный средний оптический диаметр, выбранный из от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 15 мкм, от приблизительно 1,5 мкм до приблизительно 10 мкм, и от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм.

Концентрацию суспендирующих частиц, включенных в композицию согласно настоящему изобретению, можно корректировать, в зависимости, например, от количества частиц активного вещества и используемой суспензионной среды. В одном варианте осуществления суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной из от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл, от приблизительно 3 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл, от 5 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл, и приблизительно 6 мг/мл. В другом варианте осуществления суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации вплоть до приблизительно

30 мг/мл. В другом варианте осуществления суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации вплоть до приблизительно 25 мг/мл.

Относительное количество суспендирующих частиц относительно частиц активного вещества выбирают так, чтобы обеспечивать косуспензию, предусмотренную в настоящем документе. Можно обеспечивать косуспензионную композицию, где количество суспендирующих частиц, измеренное по массе, превышает количество частиц активного вещества. Например, в конкретных вариантах осуществления соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества может составлять от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 или альтернативно от приблизительно 2:1 до приблизительно 8:1. Альтернативно соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества может составлять приблизительно 1, например вплоть до приблизительно 1,5, вплоть до приблизительно 5, вплоть до приблизительно 10, вплоть до приблизительно 15, вплоть до приблизительно 17, вплоть до приблизительно 20, вплоть до приблизительно 30, вплоть до приблизительно 40, вплоть до приблизительно 50, вплоть до приблизительно 60, вплоть до приблизительно 75, вплоть до приблизительно 100, вплоть до приблизительно 150 и вплоть до приблизительно 200, в зависимости от природы используемых суспендирующих частиц и частиц активного вещества. В следующих вариантах осуществления соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества может быть выбрано из от приблизительно 10 до приблизительно 200, от приблизительно 60 до приблизительно 200, от приблизительно 15 до приблизительно 60, от приблизительно 15 до приблизительно 170, от приблизительно 15 до приблизительно 60, приблизительно 16, приблизительно 60 и приблизительно 170.

В других вариантах осуществления количество суспендирующих частиц, измеренное по массе, является меньшим, чем количество частиц активного вещества. Например, в конкретных вариантах осуществления масса суспендирующих частиц может составлять вплоть до 20% от общей массы частиц активного вещества. Однако в некоторых вариантах осуществления общая масса суспендирующих частиц также может быть приближенно равна или равна общей массе частиц активного вещества.

Суспендирующие частицы, пригодные для применения в композициях, описанных в настоящем документе, могут быть образованы из одного или нескольких фармацевтически приемлемых материалов или эксципиентов, которые пригодны для ингалируемой доставки и по существу не деградируют или не растворяются в суспензионной среде. В одном варианте осуществления в качестве суспендирующих частиц можно использовать перфорированные микроструктуры, как определено в настоящем документе. Иллюстративные эксципиенты, которые можно использовать в составе суспендирующих частиц, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, (а) углеводы, например, моносахариды, такие как фруктоза, галактоза, глюкоза, D-манноза, сорбоза и т.п.; дисахариды, такие как сахароза, лактоза, трегалоза, целлобиоза и т.п.; циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин; и полисахариды, такие как рафиноза, мальтодекстрины, декстраны, крахмалы, хитин, хитозан, инулин и т.п.; (b) аминокислоты, такие как аланин, глицин, аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, цистеин, лизин, лейцин, изолейцин, валин и т.п.; (c) соли металлов и органические соли, полученные из органических кислот и оснований, такие как цитрат натрия, аскорбат натрия, глюконат магния, глюконат натрия, гидрохлорид трометамин и т.п.; (d) пептиды и белки, такие как аспартам, трилейцин, сывороточный альбумин человека, коллаген, желатин и т.п.;

(е) альдиты, такие как маннит, ксилит и т.п.; (f) синтетические или природные полимеры или их комбинации, такие как полилактиды, сополимеры лактидов и гликолидов, циклодекстрины, полиакрилаты, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловые спирты, полиангидриды, полилактамы, поливинилпирролидоны, гиалуроновая кислота, полиэтиленгликоли; и (g) поверхностно-активные вещества, включая фторированные и нефторированные соединения, такие как насыщенные и ненасыщенные липиды, неионные детергенты, неионные блок-сополимеры, ионные поверхностно-активные вещества и их комбинации. В конкретных вариантах осуществления суспендирующие частицы могут включать соль кальция, такую как хлорид кальция, как описано, например, в патенте США No. 7442388.

Кроме того, при получении суспендирующих частиц, пригодных для применения в композициях, описанных в настоящем документе, можно использовать фосфолипиды как из природных, так и из синтетических, источников. В конкретных вариантах осуществления выбранный фосфолипид обладает переходом из гелеобразной в жидкую кристаллическую фазу при более чем приблизительно 40°C. Иллюстративными фосфолипидами являются насыщенные липиды с относительно длинной цепью (т.е., C16-C22) и они могут включать насыщенные фосфолипиды, такие как насыщенные фосфатидилхолины, имеющие длину ацильной цепи 16C или 18C (пальмитоил и стеароил). Иллюстративные фосфолипиды включают фосфоглицериды, такие как дипальмитоилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилхолин, диарахидоилфосфатидилхолин, дибегеноилфосфатидилхолин, дифосфатидилглицерин, фосфатидилхолины короткой цепи, насыщенные фосфатидилэтаноламины длинной цепи, насыщенные фосфатидилсерины длинной цепи, насыщенные фосфатидилглицерины длинной цепи и насыщенные фосфатидилинозитолы длинной цепи. Дополнительные эксципиенты описаны в международной публикации патента No. WO 96/32149 и в патентах США No. 6358530, 6372258 и 6518239.

В конкретных вариантах осуществления суспендирующие частицы могут быть образованы с использованием одного или нескольких липидов, фосфолипидов или сахаридов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления суспендирующие частицы включают одно или несколько поверхностно-активных веществ. Применение суспендирующих частиц, образованных из одного или нескольких поверхностно-активных веществ или включающих их, может активировать всасывание выбранного активного вещества, тем самым увеличивая биодоступность.

Суспендирующие частицы, описанные в настоящем документе, например, такие как суспендирующие частицы, образованные с использованием одного или нескольких липидов, могут быть образованы так, чтобы они проявляли желаемую неровность поверхности (шероховатость), которая может далее снизить взаимодействия между частицами и увеличить аэрозольное разделение путем снижения площади поверхности, доступной для взаимодействия частица-частица. В следующих вариантах осуществления, если пригодно, для образования суспендирующих частиц, таких как суспендирующие частицы, которые обладают потенциалом в отношении снижения опсонизации (и, тем самым, снижения фагоцитоза альвеолярных макрофагов), можно использовать липид, который естественным образом встречается в легких, таким образом, обеспечивая длительное контролируемое высвобождение частиц в легком.

В другом аспекте суспендирующие частицы, используемые в композициях, описанных в настоящем документе, могут быть выбраны для увеличения стабильности при хранении выбранного активного вещества, аналогично суспендирующим частицам, описанным в международной публикации патента No WO 2005/000267. Например, в одном варианте

осуществления суспендирующие частицы могут включать фармацевтически приемлемые эксципиенты, стабилизирующие стеклообразное состояние, имеющие  $T_g$  по меньшей мере  $55^{\circ}\text{C}$ , по меньшей мере  $75^{\circ}\text{C}$ , или по меньшей мере  $100^{\circ}\text{C}$ . Стеклообразователи, пригодные для применения в композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, один или несколько из трилейцина, цитрата натрия, фосфата натрия, аскорбиновой кислоты, инулина, циклодекстрина, поливинилпирролидона, маннита, сахарозы, трегалозы, лактозы и пролина. Примеры дополнительных стеклообразующих эксципиентов описаны в патентах США No. RE 37872, 5928469, 6258341.

Суспендирующие частицы можно разрабатывать, им придавать размер и форму, если желательно, для обеспечения желаемой стабильности и характеристик доставки активного вещества. В одном иллюстративном варианте осуществления суспендирующие частицы содержат перфорированные микроструктуры, как описано в настоящем документе. Когда в качестве суспендирующих частиц в композициях, описанных в настоящем документе, используют перфорированные микроструктуры, они могут быть образованы с использованием одного или нескольких эксципиентов, как описано в настоящем документе. Например, в конкретных вариантах осуществления, перфорированные микроструктуры могут включать по меньшей мере одну из следующих: липиды, фосфолипиды, неионные детергенты, неионные блок-сополимеры, ионные поверхностно-активные вещества, биосовместимые фторированные поверхностно-активные вещества и их комбинации, в частности вещества, одобренные для легочного применения. Конкретные поверхностно-активные вещества, которые можно использовать при получении перфорированных микроструктур, включают полуксамер 188, полуксамер 407 и полуксамер 338. Другие конкретные поверхностно-активные вещества включают олеиновую кислоту или ее щелочные соли. В одном варианте осуществления перфорированные микроструктуры включают более чем приблизительно 10% об./об. поверхностно-активного вещества.

В некоторых вариантах осуществления суспендирующие частицы можно получать путем формирования эмульсии типа "масло-в-воде" с использованием фторуглеродного масла (например, перфтороктилбромида, перфтордекалина), которое может быть эмульгировано с использованием поверхностно-активного вещества, такого как насыщенный фосфолипид длинной цепи. Затем полученную эмульсию перфторуглерода в воде можно обрабатывать с использованием гомогенизатора высокого давления, снижающего размер капель масла. Перфторуглеродную эмульсию можно подавать в распылительную сушилку, необязательно с раствором активного вещества, если желательно включить активное вещество в матрицу перфорированных микроструктур. Как хорошо известно, распылительная сушка представляет собой одностадийный процесс, который превращает жидкое сырье в высушенную форму частиц. Распылительную сушилку используют для получения порошкового фармацевтического материала для различных путей введения, включая ингаляцию. Рабочие условия распылительной сушилки (такие как температура на входе и выходе, скорость подачи, давление распыления, скорость потока осушающего воздуха и конфигурация насадки) можно корректировать для получения желаемого размера частиц с получением выходы конечных сухих микроструктур. Такие способы получения иллюстративных перфорированных микроструктур описаны в патенте США No. 6309623, выданном Weers et al.

Перфорированные микроструктуры, как описано в настоящем документе, также могут быть сформированы путем лиофилизации и последующего измельчения или

микронизации. Лиофилизация представляет собой процесс сублимационной сушки, в котором вода сублимируется из композиции после ее замораживания. Этот процесс позволяет высушивание без повышения температур. В других вариантах осуществления суспендирующие частицы можно получать с использованием процесса распылительной

5 лиофилизации, такого как описан в патенте США 5727333.

Более того, суспендирующие частицы, как описано в настоящем документе, могут включать наполнители, такие как полимерные частицы. Полимерные частицы могут быть образованы из биосовместимых и/или биodeградируемых полимеров, сополимеров или смесей. В одном варианте осуществления можно использовать полимеры, способные

10 образовывать аэродинамически легкие частицы, такие как функционализированные сополимеры с привитым сложным полиэфиром и биodeградируемые полиангидриды. Например, можно использовать объемные распадающиеся полимеры на основе сложных полиэфиров, включая поли(гидроксикислоты). Для образования суспендирующих частиц можно использовать полигликолевую кислоту (PGA), полимолочную кислоту

15 (PLA) или их сополимеры. Сложный полиэфир может включать заряженную или функционализируемую группу, такую как аминокислота. Например, суспендирующие частицы могут быть образованы из поли(D,L-молочной кислоты) и/или сополимера D,L-молочной и гликолевой кислоты (PLGA), которые включают поверхностно-активное вещество, такое как DPPC.

20 Другие потенциальные полимеры-кандидаты для применения в суспендирующих частицах могут включать полиамиды, поликарбонаты, полиалкилены, такие как полиэтилен, полипропилен, полиэтиленгликоль, поли(окись этилен), поли(терефталат этилен), поливиниловые соединения, такие как поливиниловые спирты, поливиниловые простые эфиры и поливиниловые сложные эфиры, полимеры акриловой и метакриловой

25 кислот, целлюлозы и другие полисахариды, и пептиды или белки, или их сополимеры или смеси. Полимеры можно выбирать или модифицировать, чтобы они имели подходящую стабильность и скорости деградации *in vivo* для различных применений для контролируемой доставки лекарственных средств.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут включать два или более

30 типов суспендирующих частиц. Более того, композиции согласно настоящему описанию могут включать суспендирующие частицы, которые включают гликопирролат, включенный в суспендирующие частицы. Когда активное вещество включено в суспендирующие частицы, суспендирующие частицы могут иметь пригодный для вдыхания размер, и они могут быть изготовлены и продуцированы с использованием,

35 например, способов и материалов, описанных в настоящем документе.

Композиции, изготовленные согласно указаниям настоящего описания, могут ингибировать деградацию активного вещества, включенного в них. Например, в конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, ингибируют одно или несколько из оседания в виде хлопьев, агрегации и опосредуемого

40 раствором преобразования материала активного вещества, включенного в композиции. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, пригодны для респираторной доставки через MDI таким образом, чтобы обеспечивалось единообразие доставляемой дозы ("DDU") активных веществ LAMA и LABA, включая сильнодействующие и высоко сильнодействующие активные вещества LAMA и LABA,

45 на протяжении опустошения емкости MDI. Как подробно описано в примерах, включенных в настоящий документ, даже в случае доставки очень низких доз активных веществ LAMA и LABA, композиции, описанные в настоящем документе, могут обеспечить DDU для активного вещества  $\pm 30\%$  или лучше на протяжении опустошения

емкости MDI. В одном таком варианте осуществления композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают DDU для активного вещества  $\pm 25\%$  или лучше на протяжении опустошения емкости MDI. В другом таком варианте осуществления композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают DDU для активного вещества  $\pm 20\%$  или лучше на протяжении опустошения емкости MDI.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также служат по существу для сохранения характеристик FPF и FPD на протяжении опустошения емкости MDI, даже после воздействия условий ускоренной деградации. Например, композиции согласно настоящему описанию сохраняют вплоть до 80%, 90%, 95% или более исходных характеристик FPF и FPD на протяжении опустошения емкости MDI даже после воздействия условий ускоренной деградации. Композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают дополнительную пользу, заключающуюся в достижении таких характеристик при изготовлении с использованием не-CFC пропеллентов. В конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают одну или все из заданных характеристик DDU, FPF и FPD при изготовлении с суспензионной средой, содержащей только один или несколько не-CFC пропеллентов, и без необходимости в модификации характеристик не-CFC пропеллента, такой как путем добавления, например, одного или нескольких сорастворителей, антирастворителей, солюбилизующих средств, адъювантов или других модифицирующих пропеллент материалов.

В одном варианте осуществления косуспензионная композиция, как описано в настоящем документе, включает: суспензионную среду, содержащую фармацевтически приемлемый пропеллент на основе HFA; множество частиц активного вещества, содержащих гликопирролат, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, суспендированные в суспензионной среде в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы гликопирролата от приблизительно 20 мкг до приблизительно 150 мкг на приведение в действие ингалятора с отмеряемой дозой; и множество пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, содержащих перфорированные микроструктуры, как описано в настоящем документе, обладающих объемным средним оптическим диаметром от приблизительно 1,5 мкм до приблизительно 10 мкм, где перфорированные микроструктуры ассоциируют с множеством частиц активного вещества с образованием косуспензии. В одном таком варианте осуществления частицы активного вещества гликопирролата сформированы из кристаллического материала гликопирролата. В другом таком варианте осуществления соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества гликопирролата сформированы из кристаллического материала гликопирролата, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества гликопирролата сформированы из кристаллического материала гликопирролата, по меньшей мере 90% частиц активного вещества гликопирролата по объему проявляют оптический диаметр менее 7 мкм, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1.

В другом варианте осуществления косуспензионная композиция, как описано в настоящем документе, включает: суспензионную среду, содержащую фармацевтически

приемлемый пропеллент на основе HFA; множество частиц активного вещества, содержащих тиотропий, включая его любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, суспендированных в суспензионной среде в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы гликопирролата от 5 приблизительно 5 мкг до приблизительно 40 мкг на приведение в действие ингалятора с отмеряемой дозой; и множество пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, содержащих перфорированные микроstructures, как описано в настоящем документе, обладающих объемным средним оптическим диаметром от приблизительно 1,5 мкм до приблизительно 10 мкм, где перфорированные микроstructures ассоциируют с 10 множеством частиц активного вещества с образованием косуспензии. В одном таком варианте осуществления частицы активного вещества тиотропия сформированы из материала кристаллического тиотропия. В другом таком варианте осуществления соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества 15 тиотропия сформированы из материала кристаллического тиотропия, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества тиотропия сформированы из кристаллического материала тиотропия, по меньшей мере 90% частиц 20 активного вещества тиотропия по объему проявляют оптический диаметр менее 7 мкм, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1.

В другом варианте осуществления косуспензионная композиция, как описано в 25 настоящем документе, включает: суспензионную среду, содержащую фармацевтически приемлемый пропеллент на основе HFA; множество частиц активного вещества, содержащих формотерол, включая его любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, суспендированных в суспензионной среде в 30 концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы формотерола от приблизительно 0,5 мкг до приблизительно 10 мкг на приведение в действие ингалятора с отмеряемой дозой; и множество пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, содержащих перфорированные микроstructures, как описано в настоящем документе, обладающих объемным средним оптическим диаметром от приблизительно 1,5 мкм 35 до приблизительно 10 мкм, где перфорированные микроstructures ассоциируют с множеством частиц активного вещества с образованием косуспензии. В одном таком варианте осуществления частицы активного вещества формотерола сформированы из материала кристаллического формотерола. В другом таком варианте осуществления соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного 40 вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества формотерола сформированы из материала кристаллического формотерола и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества 45 формотерола сформированы из материала кристаллического формотерола, по меньшей мере 90% частиц активного вещества формотерола по объему проявляют оптический диаметр менее 7 мкм, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей

массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1.

В одном варианте осуществления косуспензионная композиция, как описано в настоящем документе включает: суспензионную среду, содержащую фармацевтически приемлемый пропеллент на основе HFA; множество частиц активного вещества, содержащих формотерол, включая его любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, суспендированных в суспензионной среде в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы формотерола от приблизительно 2 мкг до приблизительно 10 мкг на приведение в действие ингалятора с отмеряемой дозой; и множество пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, содержащих перфорированные микроstructures, как описано в настоящем документе, обладающих объемным средним оптическим диаметром от приблизительно 1,5 мкм до приблизительно 10 мкм, где перфорированные микроstructures ассоциируют с множеством частиц активного вещества с образованием косуспензии. В одном таком варианте осуществления частицы активного вещества формотерола сформированы из материала кристаллического формотерола. В другом таком варианте осуществления соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества формотерола сформированы из кристаллического материала формотерола и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества формотерола сформированы из материала кристаллического формотерола, по меньшей мере 90% частиц активного вещества формотерола по объему проявляют оптический диаметр менее 7 мкм, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1.

В другом варианте осуществления косуспензионная композиция, как описано в настоящем документе, включает: суспензионную среду, содержащую фармацевтически приемлемый пропеллент на основе HFA; множество частиц активного вещества, содержащих сальметерол, включая его любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, суспендированных в суспензионной среде в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы сальметерола от приблизительно 8 мкг до приблизительно 40 мкг на приведение в действие ингалятора с отмеряемой дозой; и множество пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, содержащих перфорированные микроstructures, как описано в настоящем документе, обладающих объемным средним оптическим диаметром от приблизительно 1,5 мкм до приблизительно 10 мкм, где перфорированные микроstructures ассоциируют с множеством частиц активного вещества с образованием косуспензии. В одном таком варианте осуществления частицы активного вещества сальметерола сформированы из материала кристаллического сальметерола. В другом таком варианте осуществления соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества сальметерола сформированы из материала кристаллического сальметерола и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно

2:1 до 8:1. В другом таком варианте осуществления частицы активного вещества сальметерола сформированы из материала кристаллического сальметерола, по меньшей мере 90% частиц активного вещества сальметерола по объему проявляют оптический диаметр менее 7 мкм, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1 и от приблизительно 2:1 до 8:1.

#### Ингаляционные системы с отмеряемой дозой

Как описано применительно к способам, предоставленным в настоящем документе, композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать в системе MDI.

MDI устроены так, чтобы доставлять конкретное количество лекарственного средства в форме аэрозоля. В одном варианте осуществления система MDI включает емкость, заполненную составом в жидкой фазе под давлением, помещенную в приводное устройство, изготовленное с мундштуком. Система MDI может включать составы, описанные в настоящем документе, которые включают суспензионную среду, гликопирролат и по меньшей мере один тип суспендирующих частиц. Емкость, используемая в MDI, может иметь любую пригодную конфигурацию, и в одном иллюстративном варианте осуществления емкость может иметь объем в диапазоне от приблизительно 5 мл до приблизительно 25 мл, как например, емкость, имеющая объем 19 мл. После встряхивания устройства мундштук помещают в полость рта пациента между губами и зубами. Пациент, как правило, глубоко выдыхает для опустошения легких, а затем делает медленный глубокий вдох при одновременном приведении кассеты в действие.

Внутри иллюстративной кассеты находится отмеряющий клапан, включающий отмеряющую камеру, способную содержать определенный объем состава (например, 63 мкл или любой другой подходящий объем, доступный в коммерчески доступных отмеряющих клапанах), который высвобождается в расширительную камеру на дальнем конце стержня клапана при приведении в действие. Приводное устройство поддерживает емкость и также может включать отверстие с насадкой приводного устройства для вмещения стержня отмеряющего клапана. При приведении в действие конкретный объем состава проходит в расширительную камеру, выходит из насадки приводного устройства и преобразуется в аэрозоль с высокой скоростью, который втягивается в легкие пациента.

#### IV. Способы

Способы изготовления фармацевтических композиций для респираторной доставки активных веществ LAMA и LABA, описаны в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления такие способы вовлекают стадии предоставления суспензионной среды, частиц активного вещества, выбранных из частиц активного вещества, содержащих LAMA и частиц активного вещества, содержащих LABA, и одного или нескольких типов суспендирующих частиц, как описано в настоящем документе, и комбинирование таких компонентов с образованием состава, где частицы активного вещества ассоциируют с суспендирующими частицами и располагаются совместно с суспендирующими частицами в суспензионной среде, так чтобы образовывалась суспензия. В одном таком варианте осуществления ассоциация частиц гликопирролата и суспендирующих частиц является такой, что они не разделяются вследствие их выталкивающих сил в пропелленте. Как будет понятно, способ может включать предоставление двух или более типов суспендирующих частиц в комбинации с частицами активного вещества. В другом варианте осуществления способ может включать предоставление двух или более типов частиц активного вещества и

комбинирование двух или более типов частиц активного вещества с одним или несколькими типами суспендирующих частиц так, чтобы получить косуспензию. В определенных вариантах осуществления частицы активного вещества по существу состоят из активного вещества LAMA или LABA, как описано в настоящем документе.

5 В конкретных вариантах осуществления способов предоставления стабилизированной композиции активного вещества LAMA или LABA для легочной доставки, настоящее описание относится к способам ингибирования опосредуемого раствором преобразования активного вещества в фармацевтическом составе для легочной доставки. В одном варианте осуществления получают суспензионную среду, как описано в  
10 настоящем документе, такую как суспензионная среда, образованная пропеллентом HFA. Суспендирующие частицы также получают или приготавливают, как описано в настоящем документе. Также получают частицы активного вещества, и суспензионную среду, суспендирующие частицы и частицы активного вещества комбинируют с образованием косуспензии, где частицы активного вещества ассоциируют с  
15 суспендирующими частицами и находятся вместе с суспендирующими частицами в непрерывной фазе, образованной суспензионной средой. По сравнению с активным веществом, содержащимся в той же суспензионной среде в отсутствие суспендирующих частиц, было выявлено, что косуспензии согласно настоящему описанию проявляют более высокую устойчивость к опосредуемому раствором преобразованию и  
20 необратимой агрегации кристаллов, и, таким образом, могут приводить к увеличенной стабильности и единообразию дозировки.

В следующих вариантах осуществления способы формирования стабилизированных композиций активных вещества LAMA или LABA для легочной доставки включают сохранение FPF и/или FPD композиции на протяжении опустошения емкости MDI. В  
25 конкретных вариантах осуществления способов сохранения FPF и/или FPD, обеспечиваемых фармацевтической композицией для легочной доставки, предусмотрена пригодная для вдыхания косуспензия, как описано в настоящем документе, которая способна сохранять FPD и/или FPF в пределах  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$  или даже  $\pm 5\%$  от начальных FPD и/или FPF, соответственно, на протяжении опустошения емкости MDI. Такие  
30 характеристики можно обеспечивать даже после воздействия на косуспензию условий ускоренной деградации. В одном варианте осуществления получают суспензионную среду, как описано в настоящем документе, такую как суспензионная среда, образованная HFA-пропеллентом. Суспендирующие частицы также получают или приготавливают, как описано в настоящем документе. Также получают частицы  
35 активного вещества, и суспензионную среду, суспендирующие частицы и частицы активного вещества комбинируют с образованием косуспензии, где частицы активного вещества ассоциируют с суспендирующими частицами и находятся вместе с суспендирующими частицами в суспензионной среде. Даже после воздействия на такие композиции одного или нескольких актов циклического изменения температуры,  
40 косуспензия сохраняет FPD или FPF в пределах  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$  или даже  $\pm 5\%$  от соответствующих величин, измеренных перед воздействием на композицию одного или нескольких актов циклического изменения температуры.

Способы изготовления MDI для легочной доставки активного вещества LAMA или LABA описаны. Способ изготовления MDI может включать заполнение емкости, как  
45 описано в настоящем документе, частицами активного вещества и суспендирующими частицами. Клапан приводного устройства можно присоединять к концу емкости и емкость герметизировать. Клапан приводного устройства может быть адаптирован для распределения отмеренного количества фармацевтического состава гликопирролата

на приведение в действие. Емкость можно заполнять фармацевтически приемлемой суспензионной средой, такой как пропеллент, как описано в настоящем документе. Вследствие этого частицы активного вещества и суспендирующие частицы образуют стабильную косуспензию в суспензионной среде.

5 В способах, вовлекающих легочную доставку активного вещества LAMA или LABA с использованием композиций, описанных в настоящем документе, композиции можно доставлять с помощью MDI. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления таких способов изготавливают MDI, заполненный композицией, описанной в настоящем документе, и активное вещество LAMA или LABA вводят пациенту посредством легочной  
10 доставки путем приведения в действие MDI. Например, в одном варианте осуществления после встряхивания устройства MDI, мундштук помещают в полость рта пациента между губами и зубами. Пациент, как правило, глубоко выдыхает для опустошения легких, а затем делает медленный глубокий вдох при одновременном приведении в действие кассеты MDI. При приведении в действие конкретный объем состава проходит  
15 в расширительную камеру, выходит из насадки приводного устройства и преобразуется в аэрозоль с высокой скоростью, который втягивается в легкие пациента. В одном варианте осуществления доза активного вещества, доставляемая на протяжении опустошения емкости MDI, не более чем на 30% превышает среднюю доставляемую дозу и не менее чем на 30% меньше, чем средняя доставляемая доза. Таким образом,  
20 также предусмотрены способы достижения желаемого DDU гликопирролата, доставляемого из MDI. В таких вариантах осуществления способ может включать достижение DDU для гликопирролата, доставляемого из MDI, выбранного, например, из, DDU  $\pm 30\%$  или лучше, DDU  $\pm 25\%$  или лучше и DDU  $\pm 20\%$  или лучше.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения пациентов, страдающих  
25 воспалительным или обструктивным заболеванием или состоянием легких. В конкретных вариантах осуществления такие способы включают легочную доставку терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, и, в некоторых таких вариантах осуществления, легочное введение фармацевтической композиции проводят путем доставки композиции с использованием  
30 MDI. Заболевание или состояние, подлежащие лечению, могут быть выбрано из любого воспалительного или обструктивного заболевания или состояния легких, которое отвечает на введение средства LAMA или LABA. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения заболевания или нарушения, выбранного из астмы,  
35 COPD, обострения гиперреактивности дыхательных путей вследствие терапии другим лекарственным средством, аллергического ринита, синусита, сужения сосудов легких, воспаления, аллергии, затрудненного дыхания, респираторного дистресс-синдрома, легочной гипертензии, сужения сосудов легких и любого другого респираторного заболевания, состояния, признака, генотипа или фенотипа, которые могут отвечать на  
40 введение LAMA или LABA, отдельно или в комбинации с другими способами терапии. В определенных вариантах осуществления композиции, системы и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения воспаления и обструкции легких, ассоциированных с кистозным фиброзом.

Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему описанию,  
45 доставляемые из MDI, обеспечивают желаемые фармакодинамические (PD) характеристики. В конкретных вариантах осуществления, легочная доставка фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, приводит к быстрому значительному увеличению емкости легких, которая может быть охарактеризована по

увеличению объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV<sub>1</sub>) у пациента.

Например, в конкретных вариантах осуществления предусмотрены способы достижения клинически значимого увеличения FEV<sub>1</sub>, где такие способы включают предоставление косуспензионной композиции, содержащей активное вещество LABA или LAMA, как описано в настоящем документе, и введение такой композиции пациенту, имеющему воспаление или обструкцию легких через MDI. Для целей настоящего описания, клинически значимое увеличение FEV<sub>1</sub> представляет собой увеличение на 100 мл или более, и в определенных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, введение композиций согласно настоящему описанию пациенту приводит к клинически значимому увеличению FEV<sub>1</sub> в течение 1 часа или менее. В других таких вариантах осуществления способы введения композиции, как описано в настоящем документе, пациенту через MDI приводят к клинически значимому увеличению FEV<sub>1</sub> в течение 0,5 часов или менее. Композиции, предусмотренные и доставляемые в таких вариантах осуществления, могут включать композицию, включающую активное вещество LAMA, или композицию, включающую активное вещество LABA, как описано в настоящем документе.

В следующих вариантах осуществления предусмотрены способы достижения увеличения FEV<sub>1</sub> более чем на 100 мл. Например, в определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы обеспечения увеличения FEV<sub>1</sub> на 150 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее и 1,5 часа или менее. В других вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы достижения увеличения FEV<sub>1</sub> на 200 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее, и 1,5 часа или менее, и 2 часов или менее. В определенных таких вариантах осуществления предусмотрена композиция, содержащая активное вещество LABA или LAMA, как описано в настоящем документе, и ее вводят пациенту, имеющему воспаление или обструкцию легких, с помощью MDI.

В следующих вариантах осуществления предусмотрены способы достижения и поддержания клинически значимого увеличения FEV<sub>1</sub>. В конкретных вариантах осуществления при введении однократной дозы активного вещества LABA или LAMA, изготовленного в виде композиции, как описано в настоящем документе, пациенту с помощью MDI, достигают клинически значимого увеличения FEV<sub>1</sub> за период времени, выбранный из 0,5 часов или менее, 1 часа или менее, и 1,5 часов или менее, и клинически значимое увеличение FEV<sub>1</sub> сохраняется в течение вплоть до 12 часов или более. В определенных таких вариантах осуществления увеличение FEV<sub>1</sub> может быть выбрано из увеличения, составляющего 150 мл или более, 200 мл или более и 250 мл или более, и увеличение FEV<sub>1</sub> остается клинически значимым в течение периода времени, выбранного из вплоть до 4 часов, вплоть до 6 часов, вплоть до 8 часов, вплоть до 10 часов и вплоть до 12 часов, или более. В определенных таких вариантах осуществления, предусмотрена композиция, содержащая активное вещество LABA или LAMA, как описано в настоящем документе, и ее вводят пациенту, имеющему воспаление или обструкцию легких, с помощью MDI.

Композиции, системы и способы, описанные в настоящем документе, пригодны не только для достижения желаемых фармакодинамических характеристик за короткие периоды времени, но также могут обеспечивать такие результаты у высокого процента

пациентов. Например, в настоящем документе предусмотрены способы достижения увеличения FEV<sub>1</sub> на 10% или более у 50% или более пациентов, имеющих воспаление или обструкцию легких. Например, в конкретных вариантах осуществления способы достижения увеличения FEV<sub>1</sub> на 10% или более у пациента включают предоставление

5 косуспензионной композиции, содержащей активное вещество LABA или LAMA, как описано в настоящем документе, и введение такой композиции через MDI пациенту, имеющему воспаление или обструкцию легких. В определенных таких вариантах осуществления введение композиции приводит к увеличению FEV<sub>1</sub> на 10% или более в

10 пределах периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее, 1,5 часа или менее, и 2 часов у 50% или более пациентов. В других таких вариантах осуществления введение композиции приводит к увеличению FEV<sub>1</sub> на 10% или более в пределах периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее, 1,5 часа или менее, и 2

15 часов или менее у 60% или более пациентов. В других таких вариантах осуществления, введение композиции приводит к увеличению FEV<sub>1</sub> на 10% или более в пределах периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее, 1,5 часа или менее, и 2

20 часов или менее у 70% или более пациентов. В других таких вариантах осуществления введение композиции приводит к увеличению FEV<sub>1</sub> на 10% или более в пределах периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее, 1,5 часа или менее, и 2

25 часов или менее у 80% или более пациентов.

В конкретных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, способствуют лечению пациентов, имеющих воспаление или обструкцию легких, где такие способы включают предоставление косуспензионной композиции, содержащей активное вещество LABA или LAMA, как описано в настоящем документе и введение

25 такой композиции пациенту, имеющему воспаление или обструкцию легких, через MDI, и приводят к высокой доле таких пациентов, у которых происходит либо увеличение FEV<sub>1</sub> от исходного уровня по меньшей мере на 200 мл, либо увеличение FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей

30 мере на 150 мл. В определенных таких вариантах осуществления введение композиции приводит либо к увеличению FEV<sub>1</sub> от исходного уровня по меньшей мере на 200 мл, либо к увеличению FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл в пределах периода времени, выбранного

35 из 1 часа или менее, 1,5 часа или менее, 2 часов или менее, и 2,5 часов или менее у 50% или более пациентов. В других таких вариантах осуществления введение композиции приводит либо к увеличению FEV<sub>1</sub> от исходного уровня по меньшей мере на 200 мл, либо к увеличению FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл в пределах периода времени, выбранного

40 из 1 часа или менее, 1,5 часа или менее, 2 часов или менее, и 2,5 часов или менее у 60% или более пациентов. В других таких вариантах осуществления введение композиции приводит либо к увеличению FEV<sub>1</sub> от исходного уровня по меньшей мере на 200 мл, либо к увеличению FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл в пределах периода времени, выбранного

45 из 1,5 часа или менее, 2 часов или менее, 2,5 часов или менее, и 3 часов или менее у 70% или более пациентов. В других таких вариантах осуществления введение композиции приводит либо к увеличению FEV<sub>1</sub> от исходного уровня по меньшей мере на 200 мл,

либо к увеличению FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл в пределах периода времени, выбранного из 1,5 часа или менее, 2 часов или менее, 2,5 часов или менее и 3 часов или менее у 80% или более пациентов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему описанию, доставляемые из MDI, обеспечивают увеличение емкости легких, которая может быть охарактеризована по улучшению емкости вдоха (IC), которую определяют как максимальный объем газа, который может войти в легкие при полном вдыхании после нормального выдоха. Например, в конкретных вариантах осуществления предусмотрены способы достижения клинически значимого увеличения IC, где такие способы включают предоставление косуспензионной композиции, содержащей активное вещество LABA или LAMA, как описано в настоящем документе, и введение такой композиции пациенту, имеющему воспаление или обструкцию легких, с помощью MDI. Для целей настоящего описания, клинически значимое увеличение IC представляет собой любое увеличение из 70 мл или более, и в определенных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, введение композиций согласно настоящему описанию пациенту приводит к клинически значимому увеличению IC в пределах 2 часов или менее. В других таких вариантах осуществления способы введения композиции, как описано в настоящем документе, пациенту, с помощью MDI приводят к клинически значимому увеличению IC в пределах 1 часа или менее. В других таких вариантах осуществления введение композиций согласно настоящему описанию пациенту приводит к увеличению IC 100 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 1 часа или менее и 2 часов или менее. В других таких вариантах осуществления введение композиций согласно настоящему описанию пациенту приводит к увеличению IC на 150 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 1 часа или менее и 2 часов или менее. В следующих таких вариантах осуществления введение композиций согласно настоящему описанию приводит к увеличению IC на 300 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 1 часа или менее и 2 часов или менее. Композиции, предоставляемые и доставляемые в таких вариантах осуществления, могут включать композицию, включающую активное вещество LAMA, или композицию, включающую активное вещество LABA, как описано в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, предусмотренные композиции включают активное вещество LAMA. В таких вариантах осуществления, активное вещество LAMA может быть выбрано, например, из гликопирролата, дексипиррония, тиотропия, тропия, аклидиния и даротропия, включая его любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты. В конкретных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, композиция представляет собой косуспензионную композицию, как описано в настоящем документе, которая включает гликопирролат или любую его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, изомер или сольват. В других конкретных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, композиция представляет собой косуспензионную композицию, как описано в настоящем документе, которая включает тиотропий или его любую фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, изомер или сольват. Когда для применения в композициях, изготавливаемых в качестве части способов, описанных в настоящем документе, в качестве активного вещества выбирают гликопирролат или тиотропий, количество гликопирролата или тиотропия, включенное в композицию, может быть выбрано, например, из количеств, конкретно

описанных в отношении фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

В следующих вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, предусмотренные композиции включают активное вещество LABA. В таких вариантах осуществления активное вещество LABA может быть выбрано, например, из бамбутерола, кленбутерола, формотерола, сальметерола, кармотерола, милветерола, индакатерола и салигенин- или индол-содержащих  $\beta_2$ -агонистов и  $\beta_2$ -агонистов, являющихся производными адамантила, и их любых фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, изомеров или сольватов. В конкретных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, композиция представляет собой косуспензионную композицию, как описано в настоящем документе, которая включает формотерол или его любую фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, изомер или сольват. В других конкретных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, композиция представляет собой косуспензионную композицию, как описано в настоящем документе, которая включает сальметерол или его любую фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, изомер или сольват. Когда для применения в композициях, изготавливаемых в качестве части способов, описанных в настоящем документе, в качестве активного вещества выбирают формотерол или сальметерол, количество формотерола или сальметерола, включенное в композицию, может быть выбрано, например, из количеств, конкретно описанных в отношении фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

Композиции, способы и системы, описанные в настоящем документе, обеспечивают желаемую эффективность дозы и эффект дозы для активных веществ LAMA или LABA, изготовленных для легочной доставки. Например, легочная доставка гликопирролата для лечения состояний, таких как COPD, ранее была предложена или описана в Schroeckenstein et al., J. Allergy Clin. Immunol., 1988; 82(1): 115-119, Leckie et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 2000; 9(1): 3-23, Skorodin, Arch. Intern. Med., 1993; 153: 814-828, Walker et al., Chest, 1987; 91 (1): 49-51, и международной публикации патента WO/1997/039758. В этих ссылках описана минимальная эффективная доза для гликопирролата 200 мкг - 1000 мкг. Такие требования к дозированию согласуются с клиническими результатами для человека, описанными Bannister et al. в патенте США No. 7229607, где индивидуумам вводили дозу гликопирролата 480 мкг. Как описано в примере 6, представленном в настоящем документе, композиции гликопирролата, полученные согласно настоящему описанию и доставляемые людям с помощью MDI, обеспечивали быстрое начало действия и клинически значимое улучшение FEV<sub>1</sub> и IC согласно со способами, описанными в настоящем документе, даже при доставке значимо меньших доз гликопирролата (наибольшая однократная доза, доставляемая в исследовании, составляла 144 мкг).

Singh et al. [D. Singh, P. A. Corris and S. D. Snape. "NVA237, a once-daily inhaled antimuscarinic, provides 24-hour bronchodilator efficacy in patients with moderate to-severe COPD" Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, California, May 19-24, 2006] описали клиническую работу, где гликопирролат вводили людям с помощью легочной доставки в дозах 20 мкг, 125 мкг, 250 мкг и 400 мкг. Хотя такие дозы находились в диапазоне ниже порогового значения 200 мкг, описанного ранее, как также подробно описано в примере 6, композиции гликопирролата, изготовленные и доставляемые, как описано в настоящем документе, все еще обеспечивали относительно увеличенную эффективность дозы. Например, изменения

AUC для FEV<sub>1</sub>, обеспечиваемые косуспензиями гликопирролата, как описано и как оценивали в клиническом испытании, описанном в примере 6, сравнивают с изменениями AUC для FEV<sub>1</sub>, обеспечиваемыми композициями согласно Singh et al. на фигуре 10. Доза гликопирролата 18 мкг из примера 6 обеспечивала лучший ответ на бронходилататор, чем доза 20 мкг, описанная Singh et al., и дозы гликопирролата 36 мкг и 144 мкг из примера 6, обеспечивающие сравнимый ответ на бронходилататор с дозами 125 мкг и 250 мкг, соответственно, описанными Singh et al.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрены способы достижения желаемых фармакодинамических эффектов, где способы включают введение косуспензионной композиции, как описано в настоящем документе, пациенту через ингалятор с отмеряемой дозой, где косуспензия включает частицы активного вещества гликопирролата, как описано в настоящем документе, пациенту с помощью ингалятора с отмеряемой дозой, так чтобы пациенту вводилась доставляемая доза не более чем 150 мкг гликопирролата. В одном варианте осуществления предусмотрен способ достижения клинически значимого FEV<sub>1</sub>, где способ включает введение косуспензии, как описано в настоящем документе, содержащей частицы активного вещества гликопирролата, пациенту с помощью ингалятора с отмеряемой дозой, так чтобы пациенту вводилась доставляемая доза не более чем 150 мкг гликопирролата. В одном таком варианте осуществления пациенту вводят доставляемую дозу не более чем 100 мкг гликопирролата, и в другом варианте осуществления пациенту вводят доставляемую дозу не более чем 80 мкг гликопирролата. Даже когда пациенту вводят дозы не более чем 80 мкг, не более чем 100 мкг гликопирролата, или не более чем 150 мкг гликопирролата, в конкретных вариантах осуществления клинически значимого увеличения FEV<sub>1</sub> достигают в пределах 1 часа или менее. В некоторых таких вариантах осуществления клинически значимого увеличения FEV<sub>1</sub> достигают в пределах 0,5 часа или менее.

В следующих вариантах осуществления предусмотрены способы достижения увеличения FEV<sub>1</sub> более чем на 100 мл, где способы включают введение косуспензии, как описано в настоящем документе, содержащей частицы активного вещества гликопирролата, пациенту с помощью ингалятора с отмеряемой дозой, так чтобы пациенту вводилась доставляемая доза не более чем 150 мкг гликопирролата. Например, в определенных вариантах осуществления предусмотрены способы обеспечения увеличения FEV<sub>1</sub> на 150 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее и 1,5 часа или менее, где способы включают введение косуспензии, как описано в настоящем документе, содержащей частицы активного вещества гликопирролата, пациенту с помощью ингалятора с отмеряемой дозой, так чтобы пациенту вводилась доставляемая доза гликопирролата не более чем 150 мкг. В других вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы обеспечения увеличения FEV<sub>1</sub> на 200 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее, и 1,5 часа или менее, и 2 часов или менее, где способы включают введение косуспензии, как описано в настоящем документе, содержащей частицы активного вещества гликопирролата, пациенту с помощью ингалятора с отмеряемой дозой, так чтобы пациенту вводилась доставляемая доза гликопирролата не более чем 150 мкг.

В следующих вариантах осуществления предусмотрены способы достижения и поддержания клинически значимого увеличения FEV<sub>1</sub>, где способы включают введение

косуспензии, как описано в настоящем документе, содержащей частицы активного вещества гликопирролата, пациенту с помощью ингалятора с отмеряемой дозой, так чтобы пациенту вводилась доставляемая доза не более чем 150 мкг гликопирролата. В определенных таких вариантах осуществления при введении однократной

5 доставляемой дозы гликопирролата более чем 150 мкг, клинически значимое увеличение клинически FEV<sub>1</sub> достигается в течение периода времени, выбранного из 0,5 часа или менее, 1 часа или менее и 1,5 часа или менее, и клинически значимое увеличение FEV<sub>1</sub> сохраняется в течение вплоть до 12 часов или более. Например, в конкретных вариантах

10 осуществления увеличение FEV<sub>1</sub> может быть выбрано из увеличения на 150 мл или более, 200 мл или более и 250 мл или более, и увеличение FEV<sub>1</sub> остается клинически значимым в течение периода времени, выбранного из вплоть до 4 часов, вплоть до 6 часов, вплоть до 8 часов, вплоть до 10 часов и вплоть до 12 часов или более.

Также предусмотрены способы обеспечения либо увеличения FEV<sub>1</sub> от исходного

15 уровня по меньшей мере на 200 мл, либо увеличения FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл, где способы включают введение косуспензии, как описано в настоящем документе, содержащей частицы активного вещества гликопирролата, пациенту с помощью ингалятора с

20 отмеряемой дозой не более чем 150 мкг гликопирролата. В определенных таких вариантах осуществления введение доставляемой дозы не более чем 150 мкг гликопирролата из косуспензии, как описано в настоящем документе, с помощью ингалятора с отмеряемой дозой приводит либо к увеличению FEV<sub>1</sub> от исходного уровня по меньшей мере на 200 мл, либо к увеличению FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного

25 уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл в пределах периода времени, выбранного из 1 часа или менее, 1,5 часа или менее, 2 часов или менее, и 2,5 часов или менее у 50% или более пациентов. В других таких вариантах осуществления введение доставляемой дозы не более чем 150 мкг гликопирролата из

30 косуспензии, как описано в настоящем документе, через ингалятор с отмеряемой дозой, приводит либо к увеличению FEV<sub>1</sub> от исходного уровня по меньшей мере 200 мл, либо к увеличению FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл в пределах периода времени, выбранного

35 из 1 часа или менее, 1,5 часа или менее, 2 часов или менее, и 2,5 часов или менее у 60% или более пациентов. В других таких вариантах осуществления введение доставляемой дозы не более чем 150 мкг гликопирролата из косуспензии, как описано в настоящем документе, через ингалятор с отмеряемой дозой приводит либо к увеличению FEV<sub>1</sub> от

40 исходного уровня по меньшей мере 200 мл, либо к увеличению FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл в пределах периода времени, выбранного из 1,5 часа или менее, 2 часов или менее, 2,5 часов или менее, и 3 часов или менее у 70% или более пациентов. В других таких

45 вариантах осуществления, введение доставляемой дозы не более чем 150 мкг гликопирролата из косуспензии, как описано в настоящем документе, через ингалятор с отмеряемой дозой приводит либо к увеличению FEV<sub>1</sub> от исходного уровня по меньшей мере на 200 мл, либо к увеличению FEV<sub>1</sub> на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением FEV<sub>1</sub> по меньшей мере на 150 мл в пределах периода времени, выбранного из 1,5 часа или менее, 2 часов или менее, 2,5 часов или менее, и 3

часов или менее у 80% или более пациентов.

Предусмотрены способы обеспечения клинически значимого увеличения IC, где способы включают введение косуспензии, как описано в настоящем документе, содержащей частицы активного вещества гликопирролата, пациенту через ингалятор с отмеряемой дозой, так чтобы пациенту вводилась доставляемая доза не более чем 150 мкг гликопирролата. В определенных таких вариантах осуществления введение доставляемой дозы не более чем 150 мкг гликопирролат из косуспензии, как описано в настоящем документе, через ингалятор с отмеряемой дозой приводит к клинически значимому увеличению IC в пределах 1 часа или менее. В других таких вариантах осуществления введение доставляемой дозы не более чем 150 мкг гликопирролата из косуспензии, как описано в настоящем документе, через ингалятор с отмеряемой дозой приводит к увеличению IC на 100 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 1 часа или менее и 2 часов или менее. В других таких вариантах осуществления введение доставляемой дозы не более чем 150 мкг гликопирролата из косуспензии, как описано в настоящем документе, с помощью ингалятора с отмеряемой дозой приводит к увеличению IC на 150 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 1 часа или менее и 2 часов или менее. В следующих таких вариантах осуществления введение доставляемой дозы не более чем 150 мкг гликопирролат из косуспензии, как описано в настоящем документе, с помощью ингалятора с отмеряемой дозой приводит к увеличению IC на 300 мл или более в пределах периода времени, выбранного из 1 часа или менее и 2 часов или менее.

Конкретные примеры, включенные в настоящий документ, предоставлены только для иллюстративных целей и их не следует считать ограничивающими это описание. Более того, композиции, системы и способы, описанные в настоящем документе, описаны применительно к их определенным вариантам осуществления, и многие детали указаны для целей иллюстрации, специалистам в данной области понятно, что возможны дополнительные варианты осуществления изобретения, и что определенные детали, описанные в настоящем документе, могут варьировать без отклонения от основанных принципов изобретения. Любые активные вещества и реагенты, используемые в представленных ниже примерах, либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены специалистами в области органического синтеза согласно стандартным описанным в литературе способам. Полное содержание всех публикаций, патентов и патентных заявок, упоминаемых в настоящем документе, включено в настоящий документ в качестве ссылок.

#### Пример 1

Частицы активного вещества, образованные из гликопирролата (пирролидиний, 3-((циклопентилгидроксифенилацетил)окси)-1,1-диметилбромид) получали микронизацией гликопирролата с использованием струйной мельницы. Распределение размера частиц микронизированного гликопирролата (GP) определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц обладали оптическим диаметром менее 2,1 мкм, 90% по объему были меньше 5 мкм.

Суспендирующие частицы изготавливали следующим образом: приготавливали 500 мл эмульсии фторуглерода PFOB (ферфторотила бромид) в воде, стабилизированной фосфолипидом. 18,7 г фосфолипида, DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и 1,3 г хлорида кальция гомогенизировали в 400 мл горячей воды (75°C) с использованием смесителя с высокой силой сдвига. Медленно добавляли 100 мл PFOB в ходе гомогенизации. Затем полученную грубую эмульсию далее гомогенизировали с использованием гомогенизатора высокого давления (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) при

давлении вплоть до 170 МПа на протяжении 5 циклов обработки.

Эмульсию сушили распылительной сушкой в азоте с использованием следующих условий распылительной сушки: температура на входе 95°C, температура на выходе 72°C, скорость подачи эмульсии 2,4 мл/мин, общий поток газа 525 л/мин. Распределение размера суспендирующих частиц определяли лазерной дифракцией. 50% по объему суспендирующих частиц были меньше 2,9 мкм, геометрическое стандартное отклонение распределения составляло 1,8.

Ингаляторы с отмеряемой дозой изготавливали отweighиванием заданных масс частиц микронизированного GP и суспендирующих частиц в алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, Великобритания) с объемом 19 мл. Заданные массы и заданная доставляемая доза, предполагая 20% депонирование в приводном устройстве, приведены в таблице 1 для пяти различных конфигураций (конфигурации с 1A по 1E, соответствующие различным суспензиям частиц GP и суспендирующих частиц; конфигурация 1D, соответствующая частицам GP отдельно; конфигурация 1E, соответствующая суспендирующим частицам отдельно). Емкости укупоривали с помощью 63-мкл клапанов (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Великобритания) и заполняли 12,4 г HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания) посредством избыточного давления через стержень клапана. После инъекции пропеллента емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания кистевого типа в течение 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Великобритания). Дополнительные ингаляторы для визуального исследования качества суспензии получали с использованием стеклянных флаконов.

Таблица 1  
Результаты для косуспензий гликопирролата согласно примеру 1

| ID конфигурации | GP мг/емкость | Суспендирующие частицы (мг/емкость) | Заданная доставляемая доза (мкг) | Доставляемая доза мкг | FPF (%) | MMAD (мкм) |
|-----------------|---------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|---------|------------|
| 1A              | 3,4           | 61                                  | 16,5                             | 17,8                  | 41,3    | 3,7        |
| 1B              | 4,1           | 61                                  | 20                               | 19,4                  | 42,0    | 3,9        |
| 1C              | 4,1           | 15                                  | 20                               | 19,2                  | 42,7    | 3,2        |
| 1D              | 4,1           | 0                                   | 20                               | 11,1-15,3             | 27,0    | 3,3        |
| 1E              | 0             | 61                                  | -                                | -                     | 53,6*   | 3,2        |

\* на основе анализа DSPC.

Характеристики аэрозоля оценивали вскоре после изготовления согласно USP <601> (монография United States Pharmacopeia Monograph 601). Для определения распределения размера частиц использовали импактор Next Generation Impactor (NGI), действующий при скорости потока 30 л/мин. Емкости с образцами помещали в приводное устройство с двумя сбросными приведениями в действие и двумя дополнительными сбросными предварительными приведениями в действие. Результаты пяти приведений в действие объединяли в NGI с присоединенным к нему соплом USP. Клапан, приводное устройство, сопло, чашки NGI, пластины и фильтр промывали с помощью распределенного по объему растворителя. Растворы образцов анализировали с использованием хроматографического способа, специфического для данного лекарственного средства. Фракцию тонких частиц определяли с использованием суммы для каскадов от 3 до фильтра. Тестирование единообразия доставляемой дозы при применении проводили с использованием устройства взятия образцов на единообразие дозы, как описано в USP <601>. Ингаляторы помещали и заполняли, как описано выше. Образцы двух приведений в действие собирали и анализировали в начале, в середине и в конце

применения.

Визуальное исследование косуспендированных конфигураций (1A, 1B, 1C) показало отсутствие осаждения кристаллов лекарственного средства. Суспензия медленно выпадала в осадок в виде хлопьев и образовывала гомогенный единый отслоившийся слой, сходный с конфигурацией для сравнения 1E, которая включала суспендирующие частицы, суспендированные отдельно. Напротив, микронизированные частицы GP отдельно (конфигурация 1D) быстро образовывали осадок в виде хлопьев и оседали. Конфигурация 1B продемонстрировала отсутствие признаков отделения частиц GP от суспендирующих частиц даже после центрифугирования при 35 g в течение 20 минут. Тот же результат наблюдали (т.е., отсутствие отделения частиц GP) при центрифугировании при вплоть до 200 g. Конфигурация 1C (низкая концентрация суспендирующих частиц) продемонстрировала небольшое количество кристаллов GP, выпавших в осадок после центрифугирования при 35 g в течение 20 минут.

В то время как косуспендированные конфигурации достигали доставляемой дозы в пределах 10% от мишени, частицы GP, суспендированные отдельно, продемонстрировали значительно более высокую вариабельность доставляемой дозы в диапазоне значительно ниже заданного. Фракция тонких частиц относительно конфигурации 1D была лучше более чем на 50%. MMAD косуспендированных конфигураций были приемлемыми и зависели от концентрации в суспензии суспендирующих частиц. Единообразие доставляемой дозы при применении тестировали для конфигураций 1B и 1C. Все отдельные доставляемые дозы находились в пределах  $\pm 20\%$  от среднего значения. Результаты показали, что кристаллы лекарственного средства, образующие частицы GP, ассоциировали с суспендирующими частицами, образовывалась косуспензия и характеристики аэрозоля в косуспензии, главным образом, определялись суспендирующими частицами.

Ассоциация между кристаллами GP и суспендирующими частицами была достаточно сильной, чтобы преодолеть выталкивающие силы, поскольку было выявлено, что кристаллы GP не отделяются от перфорированных микроструктур и оседание кристаллов ингибируется.

## Пример 2

Частицы гликопирролата (GP) формировали путем микронизации с использованием струйной мельницы. Суспендирующие частицы изготавливали, как описано в примере 1. Распределение размера частиц микронизированного GP определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц обладали оптическим диаметром менее 1,7 мкм, 90% по объему обладали оптическим диаметром менее 4,1 мкм. Изготавливали пять различных партий ингаляторов с отмеряемой дозой. Для конфигураций 2A, 2B и 2C общая концентрация DSPC,  $\text{CaCl}_2$  и GP в сырьевом материале составляла 40 мг/мл, для конфигурации 2D и 2E эта концентрация была в два раза большей.

Ингаляторы с отмеряемой дозой изготавливали отвешиванием заданных масс частиц GP и суспендирующих частиц в емкости, как описано в примере 1. Не использовали других эксципиентов. Заданные массы составляли 4 мг/емкость для частиц GP и 60 мг/емкость для суспендирующих частиц, что приводило к соотношению суспендирующих частиц и частиц GP, равному 15, для конфигураций 2A и 2D. Заданные массы составляли 5,1 мг/емкость для частиц GP и 51 мг/емкость для суспендирующих частиц, что приводило к соотношению суспендирующих частиц и частиц GP, равному 10, для конфигурации 2B. Заданные массы составляли 8 мг/емкость для частиц GP и 60 мг/емкость для суспендирующих частиц, что приводило к соотношению суспендирующих частиц и

частиц GP, равному 7,5, для конфигураций 2С и 2Е. Пропеллент и укупорочная система контейнера были такими, как описано в примере 1.

Кристаллы GP помещали в HFA 134a в емкость под давлением и уравнивали в течение 3 недель при комнатной температуре для определения их растворимости в пропелленте. Образцы фильтровали под давлением при температуре окружающей среды через фильтры с шириной пор 0,22 мкм. Фильтрат упаривали и GP растворяли в метаноле и анализировали хроматографически. Была выявлена растворимость  $0,17 \pm 0,07$  мкг/г. С использованием этой величины было определено, что в емкости присутствовало 2,1 мкг или 0,05% GP, растворенного в пропелленте. В предшествующих статьях описано, что микрокристаллический материал с поддающейся измерению растворимостью в пропелленте, не является физически стабильным вследствие опосредуемого раствором преобразования [N. C. Miller, The Effects of Water in Inhalation Suspension Aerosol Formulations, P. A. Byron, Ed. , Respiratory Drug Delivery, CRC Press, 1990, p 250], или что активные вещества с растворимостью выше 0,1 мкг/г следует изготавливать с адьювантом для предотвращения опосредуемого раствором преобразования [P. Rogueda, Novel Hydrofluoroalkane Suspension Formulations for Respiratory Drug Delivery, Expert Opin. Drug DeNv. 2, 625-638, 2005].

Заполненные ингаляторы с отмеряемой дозой хранили клапаном вниз без внешней обертки при двух различных условиях: 1) в холодильнике при 5°C; и 2) при комнатной температуре при 25°C/60% RH. Тесты характеристик аэрозоля и единообразия доставляемой дозы, как описано в примере 1, проводили в различные моменты времени. Результаты, которые обобщенно представлены в таблице 2, демонстрируют стабильную фракцию тонких частиц в условиях охлаждения и при комнатной температуре.

| Таблица 2<br>Фракция тонких частиц конфигураций примера 2 |             |                |          |          |           |
|-----------------------------------------------------------|-------------|----------------|----------|----------|-----------|
| #                                                         | Хранение    | FPF в %        |          |          |           |
|                                                           |             | Первоначальное | 2 месяца | 3 месяца | 6 месяцев |
| 2A                                                        | 5°C         | 49             | 51       | 52       | -         |
|                                                           | 25°C/60% RH |                | 48       | 51       | -         |
| 2B                                                        | 25°C/60% RH | 50             | 46       | 49       | 48        |
| 2D                                                        | 5°C         | 51             | 54       | 54       | -         |
|                                                           | 25°C/60% RH |                | 46       | 49       | 49        |

Конфигурации 2С и 2Е подвергали тесту циклического изменения температуры. Емкости подвергали чередованию температур -5°C и 40°C каждые 6 часов в течение общей продолжительности двенадцать недель. Фракция тонких частиц составляла 53% для обеих конфигураций в начале исследования. После двенадцати недель в циклических условиях FPF не изменялась, т.е. составляла 55% для конфигурации 2С и 53% для конфигурации 2Е.

Единообразие доставляемой дозы при применении тестировали в моменты времени 1, 2 и 6 месяцев. Все отдельные доставляемые дозы находились в пределах  $\pm 20\%$  от среднего значения. На фигурах 1 и 2 представлено распределение размера частиц аэрозоля при измерении с помощью NGI для конфигураций 2А и 2В, соответственно. Также представлены количества лекарственного средства, вышедшие из приводного устройства и из впускного отверстия (сопла) и его мундштучного адаптора. Полученные массы выражают в качестве процента от номинальной дозы. Для конфигурации 2А отдельные повторения для распределения аэродинамического размера частиц представлены через 4, 8 и 12 недель, и для конфигурации 2В - через 8, 12 и 24 недель. Хотя существует поддающаяся измерению фракция суспендированного GP, растворенного в пропелленте, отсутствуют данные об огрублении распределений

размеров. Более того, как свидетельствуют эти примеры, характеристики аэрозоля косуспензии при приемлемых соотношениях суспендирующих частиц и GP определяются, главным образом, суспендирующими частицами.

### Пример 3

Получали несколько сходных партий суспендирующих частиц, как описано в примере 1. Суспендирующие частицы комбинировали с частицами гликопирролата (GP), микронизированного в различной степени, с использованием двух различных типов струйных мельниц с различными параметрами измельчения. Оптический диаметр и распределение размера частиц микронизированного GP определяли лазерной дифракцией. В таблице 3 приведены величины  $d_{50}$  и  $d_{90}$  для различных партий используемого микронизированного материала.  $d_{50}$  и  $d_{90}$  обозначают размер частиц, при котором совокупное распределение объема с использованием устройства для определения размера частиц достигает 50% и 90% соответственно.

Двенадцать различных партий ингаляторов с отмеряемой дозой изготавливали, как описано в примере 1. Во всех случаях концентрация в суспензии частиц GP в HFA 134a находилась в диапазоне 0,32-0,45 мг/мл и концентрация в суспензии суспендирующих частиц находилась в диапазоне 5,8-6,1 мг/мл. Конфигурации считали достаточно сходными для объединения данных для мета-анализа, представленного в этом примере.

Заполненные ингаляторы с отмеряемой дозой хранили клапаном вниз без внешней обертки при двух различных условиях: охлаждение при 5°C и контролируемая комнатная температура при 25°C/60% RH. Тесты характеристик аэрозоля, как описано в примере 1, проводили в различные моменты времени. Результаты не показали какой-либо статистически значимой тенденции в качестве функции времени в течение вплоть до двенадцати недель хранения. Не было выявлено отличий между хранением при комнатной температуре и хранением при охлаждении. Таким образом, результаты для различных условий нагрузки и моментов времени объединяли в целях определения того, как распределение размера частиц микронизированного материала влияет на характеристики аэрозоля.

В таблице 3 обобщенно представлены результаты MMAD в мета-анализе. В первом столбце описаны шесть различных конфигураций. Во втором столбце идентифицировано, сколько отдельных партий использовали при объединении данных для соответствующей конфигурации. В третьем столбце приведено количество отдельных определений MMAD, используемых для вычисления среднего MMAD для соответствующей конфигурации. В четвертом и пятом столбце показаны  $d_{90}$  и  $d_{50}$  микронизированного материала, используемого для изготовления косуспензий. Результаты отсортированы по величине  $d_{90}$  от грубых к тонким. В последних двух столбцах представлены средние MMAD и стандартное отклонение.

Таблица 3  
Объединенные результаты MMAD для 12 косуспензий гликопирролата, отсортированные по  $d_{90}$  частиц микронизированного гликопирролата

| ID партии | количество партий | Количество измерений MMAD | $d_{90}$ (мкм) | $d_{50}$ (мкм) | Средний MMAD (мкм) | SD   |
|-----------|-------------------|---------------------------|----------------|----------------|--------------------|------|
| 3A        | 3                 | 21                        | 5,0            | 1,8            | 4,0                | 0,28 |
| 3B        | 2                 | 9                         | 4,9            | 2,1            | 4,1                | 0,37 |
| 3C        | 1                 | 6                         | 4,8            | 1,8            | 3,6                | 0,12 |
| 3D        | 1                 | 4                         | 4,3            | 1,7            | 3,5                | 0,22 |
| 3E        | 3                 | 20                        | 4,1            | 1,6            | 3,7                | 0,28 |
|           | 2                 | 10                        | 3,5            | 1,7            | 3,6                | 0,10 |

Эти результаты демонстрируют слабую зависимость MMAD от  $d_{90}$  микронизированного материала. Сходный анализ  $d_{50}$  показал отсутствие статистически значимой тенденции. Можно заключить, что изменения распределения частиц микронизированного материала (например, различных партий микронизированного материала или индуцируемых опосредуемыми раствором преобразованиями) привели только к небольшим отличиям в распределении размера в аэрозоле, выпускаемом из ингалятора с отмеряемой дозой.

#### Пример 4

Микронизированные частицы гликопирролата (GP) формировали и тестировали, как описано в примере 1. Определяли оптический диаметр частиц микронизированного GP и 50% по объему частиц микронизированного GP были меньше 1,7 мкм, 90% по объему были меньше 3,8 мкм.

Пять партий суспендирующих частиц изготавливали, как описано в примере 1. Партии отличались концентрацией,  $C_F$ , и объемной фракцией PFOB,  $V_{PFOB}$ , сырьевой эмульсии перед распылительной сушкой, находясь в диапазоне от 20 мг/мл до 160 мг/мл и от 20% до 40%, соответственно. Различные конфигурации описаны в таблице 4.

Ингаляторы с отмеряемой дозой приготавливали отвешиванием заданных масс частиц микронизированного GP и суспендирующих частиц в покрытые стеклянные флаконы объемом 15 мл. Заданные концентрации в суспензиях и соотношения суспендирующих частиц и GP приведены в таблице 4 для 26 различных протестированных флаконов. Емкости укупоривали с помощью 63-мкл клапанов (Valois, Les Vaudreuil, Франция) и заполняли 10 г или 12 г HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания) посредством избыточного давления через стержень клапана. После инъекции пропеллента емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания кистевого типа в течение 30 минут.

Как описано в примере 1, частицы микронизированного GP, изготовленные отдельно, быстро образовывали осадок в виде хлопьев и оседали. Стеклянные флаконы в этом примере оставляли для осаждения в течение по меньшей мере 24 ч без встряхивания, а затем их тестировали путем визуального исследования в отношении того, косуспендировались ли кристаллические частицы GP полностью. Для флаконов, отмеченных как "да" в таблице 4, не наблюдали частиц GP на дне флаконов, за исключением очень небольшого количества чужеродных частиц в некоторых флаконах. Случайные чужеродные частицы также были видимыми в очень низком количестве во флаконах, заполненных только суспендирующими частицами. Для флаконов, обозначенных "частично", фракция частиц GP была видимой на дне флакона.

Таблица 4  
Наблюдения косуспензии для конфигураций гликопирролата с различными соотношениями суспендирующих частиц и частиц гликопирролата

|    | $C_F$ в мг/мл | $V_{PFOB}$ (%) | $C_s$ (мг/мл)          | Соотношение суспендирующих частиц и частиц гликопирролата | Косуспензия |
|----|---------------|----------------|------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|
| #  |               |                | Суспендирующие частицы |                                                           |             |
| 4A | 20            | 40             | 1,8                    | 3,8                                                       | Частично    |
|    | 20            | 40             | 7,2                    | 15                                                        | Да          |
| 4B | 40            | 40             | 3,0                    | 1,9                                                       | Частично    |
|    | 40            | 40             | 1,8                    | 3,8                                                       | Частично    |
|    | 40            | 40             | 3,0                    | 3,8                                                       | Да          |
|    | 40            | 40             | 6,0                    | 3,8                                                       | Да          |
|    | 40            | 40             | 9,0                    | 5,6                                                       | Да          |
|    | 40            | 40             | 3,0                    | 7,5                                                       | Да          |

|    |    |     |    |     |      |          |
|----|----|-----|----|-----|------|----------|
| 5  |    | 40  | 40 | 6,0 | 7,5  | Да       |
|    |    | 40  | 40 | 9,0 | 11,3 | Да       |
|    |    | 40  | 40 | 6,0 | 15   | Да       |
|    |    | 40  | 40 | 7,2 | 15   | Да       |
|    |    | 40  | 40 | 9,0 | 22,5 | Да       |
| 10 | 4C | 80  | 20 | 3,0 | 1,9  | Частично |
|    |    | 80  | 20 | 3,0 | 3,8  | Частично |
|    |    | 80  | 20 | 6,0 | 3,8  | Да       |
|    |    | 80  | 20 | 9,0 | 5,6  | Да       |
|    |    | 80  | 20 | 3,0 | 7,5  | Да       |
| 15 |    | 80  | 20 | 6,0 | 7,5  | Да       |
|    |    | 80  | 20 | 9,0 | 11,3 | Да       |
|    |    | 80  | 20 | 6,0 | 15   | Да       |
|    |    | 80  | 20 | 9,0 | 22,5 | Да       |
|    | 4D | 80  | 40 | 1,8 | 3,8  | Частично |
| 15 |    | 80  | 40 | 7,2 | 15   | Да       |
|    | 4E | 160 | 40 | 1,8 | 3,8  | Частично |
|    |    | 160 | 40 | 7,2 | 15   | Да       |

### Пример 5

Частицы гликопирролата (GP) микронизировали с помощью струйной мельницы и тестировали, как описано в примере 1. 50% по объему частиц микронизированного GP проявляли оптический диаметр менее 1,7 мкм, 90% по объему проявляли оптический диаметр менее 4,4 мкм.

Изготавливали шесть партий суспендирующих частиц путем распылительной сушки, как описано в примере 1. Конфигурацию 5A подвергали распылительной сушке из эмульсии. Конфигурацию 5B изготавливали сходным образом, но с использованием дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) вместо DSPC. Конфигурацию 5C подвергали распылительной сушки из раствора в этаноле. Для конфигураций 5D, 5E и 5F, сахараиды подвергали распылительной сушке из водного раствора. Параметры распылительной сушки для всех конфигураций приведены в таблице 5а.

|                                |                                                                              |                                      |                                  |                        |                                |                             |                          |     |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----|
| 30                             | Таблица 5а<br>Конфигурации суспендирующих частиц, использованные в примере 5 |                                      |                                  |                        |                                |                             |                          |     |
|                                | # партии                                                                     | Состав порошка (% масс./масс.)       | Состав сырья (% об./об.)         | C <sub>F</sub> (мг/мл) | Параметры распылительной сушки |                             |                          |     |
| Скорость подачи сырья (мл/мин) |                                                                              |                                      |                                  |                        | T <sub>на входе</sub> (°C)     | T <sub>на выходе</sub> (°C) | Общий поток газа (л/мин) |     |
| 35                             | 5A                                                                           | 93,5% DSPC<br>6,5% CaCl <sub>2</sub> | 80% H <sub>2</sub> O<br>20% PFOB | 40                     | 2,4                            | 95                          | 72                       | 526 |
|                                | 5B                                                                           | 92,9% DPPC<br>7,1% CaCl <sub>2</sub> | 70% H <sub>2</sub> O<br>30% PFOB | 60                     | 2,4                            | 95                          | 67                       | 525 |
|                                |                                                                              | 100% DSPC                            | 95% Этанол 5% PFOB               | 100                    | 5                              | 95                          | 70                       | 520 |
|                                | 5D                                                                           | 100% Лактоза                         | 100% H <sub>2</sub> O            | 100                    | 4                              | 95                          | 70                       | 668 |
|                                | 5E                                                                           | 100% Трегалоза                       | 100% H <sub>2</sub> O            | 10                     | 2,4                            | 100                         | 68                       | 527 |
| 40                             |                                                                              | 100% Трегалоза                       | 100% H <sub>2</sub> O            | 89                     | 4                              | 100                         | 71                       | 670 |

Распределение размера частиц для суспендирующих частиц определяли лазерной дифракцией. Объемно-срединный оптический диаметр VMD и геометрическое стандартное отклонение GSD для различных конфигураций приведены в таблице 5b.

| Таблица 5b<br>Характеристики конфигураций суспендирующих частиц, использованных в примере 5 |           |     |             |             |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|-------------|-------------|----------------------------------------------------|
| # партии                                                                                    | VMD (мкм) | GSD | Разделение  | Косуспензия | Комментарий                                        |
| 5A                                                                                          | 3,6       | 1,8 | Отслаивание | Да          | Нет или немного видимых кристаллов на дне флаконов |
| 5B                                                                                          | 3,6       | 1,8 | Отслаивание | Да          |                                                    |

|    |     |     |             |          |                                                             |
|----|-----|-----|-------------|----------|-------------------------------------------------------------|
|    | 1,2 | 1,9 | Отслаивание | Частично | Вызывает оседание кристаллов GP с суспендирующими частицами |
| 5D | 1,7 | 2,3 | Осадки      | Да       |                                                             |
| 5E | 0,9 | 1,7 | Осадки      | Да       |                                                             |
|    | 1,7 | 2,4 | Осадки      | Да       |                                                             |

Электронные микрофотографии суспендирующих частиц продемонстрировали различную морфологию, обобщенно представленную на фигуре 3. Частицы, которые сушили распылительной сушкой из эмульсии, 5A и 5B, имели высокую пористость и низкую плотность. Частицы DSPC, высушенные распылительной сушкой из раствора в этаноле, 5C, продемонстрировали значительно меньший размер частиц с заметной пористостью, указывающей на высокую плотность. Все сахарады образовывали гладкие частицы без заметной пористости. Конфигурация 5E имела наименьший размер частиц, как и ожидалось, вследствие их низкой концентрации сырья.

Ингаляторы с отмеряемой дозой получали путем отвешивания 4 мг частиц микронизированного GP и 60 мг суспендирующих частиц в покрытые стеклянные флаконы объемом 15 мл. Емкости укупоривали с помощью 63-мкл клапанов (Valois, Les Vaudreuil, Франция) и заполняли 9,5 мл HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания) посредством избыточного давления через стержень клапана. После инъекции пропеллента емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания кистевого типа в течение 30 минут. Дополнительные ингаляторы только с суспендирующими частицами изготавливали в качестве контроля для каждой конфигурации.

Суспендирующие частицы с примерах 5A, 5B и 5C имеют истинную плотность, меньшую чем у пропеллента. Они отслаивались и их тестировали в отношении присутствия косуспензии, как описано в примере 4. Не было заметно частиц GP на дне флаконов для конфигурации 5A и 5B. Конфигурация 5C образовывала частичную косуспензию.

Частицы сахарады оседают, поскольку они имеют более высокую истинную плотность, чем пропеллент, однако все контрольные флаконы для конфигураций сахарады продемонстрировали значительно более высокую скорость оседания, чем микронизированные частицы отдельно. В конфигурациях 5D, 5E и 5F, скорость оседания была сходной со скоростью в контрольных флаконных с суспендирующими частицами отдельно и была быстрее, чем у частиц микронизированного GP отдельно, что демонстрирует ассоциацию кристаллов GP с суспендирующими частицами. В этих случаях образовывалась косуспензия. На фигуре 4 представлен пример этого поведения для конфигурации 5D. Стеклянный флакон наблюдали через одну минуту после встряхивания. Косуспензия уже осела, оставив прозрачный слой пропеллента, в то время как в контроле, содержащем частицы GP отдельно, большинство кристаллов все еще были суспендированы в пропелленте.

#### Пример 6

Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию оценивали в многоцентровом клиническом испытании. Предоставляли устройства MDI, содержащие фармацевтическую композицию гликопирролата, приготовленную согласно настоящему описанию.

Использованные суспендирующие частицы получали аналогично тому, как описано в примере 1. Изготовление MDI проводили с использованием емкости для добавления лекарственного средства (DAV), сначала добавляя половину количества суспендирующих частиц, затем заполняя ее микрокристаллическим GP, а затем добавляя вторую половину суспендирующих частиц доверху. Материалы добавляли в емкость

в условиях контролируемой влажности <10% RH. Затем DAV соединяли с 4-л емкостью для суспензии и обрабатывали струей пропеллента HFA 134a, а затем смешивали. Температуру внутри емкости поддерживали при 21-23°C на протяжении всего изготовления партии. После рециркуляции партии в течение 30 мин емкости заполняли суспензионной смесью через 50-мкл клапаны EPDM. Затем емкости с образцами отбирали случайным образом для общего анализа емкости, чтобы убедиться в правильных количествах в составе. Затем свежееизготовленной партии косуспензии в MDI изолировали на одну неделю, а затем проводили анализ исходных характеристик продукта.

Композицию изготавливали и устройствам MDI придавали конфигурацию для обеспечения дозы 18 мкг гликопирролата на приведение в действие MDI.

Исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо и активным веществом перекрестно исследование с четырьмя периодами и шестью введениями, которое оценивало однократно введение 4 возрастающих доз гликопирролата у пациентов с COPD от мягкого до умеренного по сравнению с плацебо и вводимым открытым образом тиотропием (18 мкг с помощью Spiriva Handihaler) в качестве контроля. Шесть введений в исследовании представляли собой введения из MDI с гликопирролатом в дозах 18, 36, 72 и 144 мкг, обеспечиваемых за одно, два, четыре или восемь последовательных приведений в действие по 18 мкг на приведение в действие MDI с гликопирролатом, Handihaler с тиотропием в дозе 18 мкг и MDI с плацебо, который был идентичен MDI с гликопирролатом, но без гликопирролата. Каждый пациент случайным образом был распределен в одну из шести возможных последовательностей, которые включали четыре из введений в исследовании. Каждая последовательность включала две или три дозы из MDI с гликопирролатом, которые вводили в возрастающем порядке каждому пациенту. Введение из MDI с гликопирролатом и MDI с плацебо были слепыми, а введение тиотропия было открытым. Было включено тридцать три пациента, и у них была проанализирована безопасность; у тридцати пациентов анализировали эффективность. Оценивали максимальное улучшение FEV<sub>1</sub> относительно исходного уровня в день тестирования (FEV<sub>1</sub> представляет собой максимальный объем воздуха, выдыхаемый в течение первой секунды максимального усилия после максимального вдоха), оценивали время до начала действия, время до максимального FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12</sub> для FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-24</sub> для FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>12-24</sub> для FEV<sub>1</sub>, минимальный FEV<sub>1</sub> через 12 и 24 часа, и сходные анализы максимальной скорости потока при выдохе (PEFR) и FVC, а также максимальное улучшение емкости вдоха (IC). Образцы крови собирали до введения дозы и через 2, 6, 20 минут и 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часов после введения дозы для определения концентраций в плазме, использованных для вычисления параметров PK. Определяли соотношения результатов клинической спирометрии (FEV<sub>1</sub>) и результаты PK для гликопирролата (AUC<sub>0-12</sub> и C<sub>max</sub>).

Все дозы из MDI с гликопирролатом были безопасными и хорошо переносились, и профили средняя концентрация гликопирролата в плазме-время были хорошо охарактеризованы с помощью быстро появившихся максимальных концентраций в плазме, как правило, в пределах 20 минут. Уровень гликопирролата в плазме возрастал с возрастанием уровня дозы. На фигуре 5 показана концентрация гликопирролата в сыворотке (в пг/мл) по сравнению с плацебо в течение периода 24 часов у исследованных индивидуумов.

MDI с гликопирролатом показал статистически значимую и клинически значимую

лучшую эффективность по сравнению с MDI с плацебо ( $p < 0,001$  для всех четырех доз гликопирролата) с четкой взаимосвязью доза-эффект. Эффективность MDI с 144 мкг гликопирролата и 72 мкг гликопирролата была сходной с эффективностью 18 мкг тиотропия с точки зрения максимального улучшения  $FEV_1$  с течением времени. Что

5 касается улучшения вторичных результатов  $FEV_1$  относительно исходного уровня в день тестирования, включая минимальный  $FEV_1$  через 12 часов,  $AUC_{0-12}$  для  $FEV_1$ ,  $AUC_{0-24}$  для  $FEV_1$ ,  $AUC_{12-24}$  для  $FEV_1$ , и минимальный  $FEV_1$  через 12 и 24 часа, все дозы из MDI с гликопирролатом продемонстрировали клинически значимое и статистическое

10 превосходство по сравнению с плацебо MDI ( $p < 0,049$  для всех четырех уровней доз), за исключением улучшения минимального  $FEV_1$  через 24 часа после введения из MDI с 36 мкг гликопирролата (отличие по сравнению с плацебо = 0,073 л;  $p = 0,059$ ). Аналогично четкой взаимосвязи доза-эффект, наблюдаемой для улучшения максимального  $FEV_1$ , также наблюдали упорядочение доз для всех четырех оцениваемых доз из MDI с

15 гликопирролатом в отношении  $AUC_{0-12}$  для  $FEV_1$ ,  $AUC_{0-24}$  для  $FEV_1$ , и  $AUC_{12-24}$  для  $FEV_1$ .

Было показано, что MDI с дозами 144 мкг и 72 мкг гликопирролата статистически не менее эффективны, чем 18 мкг тиотропия с точки зрения максимального изменения

20  $FEV_1$ ,  $AUC_{0-12}$  для  $FEV_1$ , и  $AUC_{0-24}$  для  $FEV_1$ , с априорно определенной границей не меньшей эффективности, равной 100 мл. Доза гликопирролата 144 мкг также была не менее эффективна, чем доза тиотропия с точки зрения минимального  $FEV_1$  через 12 часов и  $AUC_{12-24}$  для  $FEV_1$ . Точечные оценки большинства параметров  $FEV_1$  для доз

25 72 и 144 мкг находились в пределах  $\pm 50$  мл по сравнению с тиотропием. Как правило, вторичные результаты (время до возникновения эффекта, максимальный и минимальный  $FEV_1$ , FVC, PEFR и максимальный IC) подтвердили данные первичных результатов. MDI с гликопирролатом продемонстрировал более быстрое начало действия по сравнению с 18 мкг тиотропия, со средним временем до  $\geq 10\%$  улучшением  $FEV_1$  1 час или менее

30 для всех оцененных доз из MDI с гликопирролатом, по сравнению с приблизительно 3 часами для 18 мкг тиотропия.

На фигуре 6 представлен график среднего изменения  $FEV_1$  от исходного уровня (в литрах) у исследуемых индивидуумов в течение периода 24 часов. На фигуре 7

35 представлено изменение  $FEV_1$  от исходного уровня (в литрах) для пациентов при различных уровнях дозирования гликопирролата по сравнению с результатами, полученными для тиотропия. Конкретно, на фигуре 7 сравнивается пиковое изменение от исходного уровня по сравнению с величиной для плацебо для различных концентраций гликопирролата и площадь под кривой в течение периода 12 часов и 24

40 часа. На фигуре 8 представлена доля пациентов, которые испытывали либо 1) увеличение  $FEV_1$  от исходного уровня по меньшей мере 200 мл или 2) увеличение  $FEV_1$  на 12% или более от исходного уровня в сочетании с общим увеличением  $FEV_1$  по меньшей мере на 150 мл или более. На фигуре 9 представлено максимальное улучшение IC у пациентов, которым вводили различные дозы гликопирролата, а также максимальное улучшение

45 IC для пациентов, которым вводили тиотропий. На фигуре 10 представлено совокупное изменение  $FEV_1$  в течение периода 24 часов у пациентов, которым вводили гликопирролат, по сравнению с результатами, полученными в другом клиническом испытании, где NVA237 (порошковый состав гликопирролата) вводили в различных

дозах, проведенном Singh et al. (D. Singh, P. A. Corris and S. D. Snape. "NVA237, a once-daily inhaled antimuscarinic, provides 24-hour bronchodilator efficacy in patients with moderate to-severe COPD" Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, California, May 19-24, 2006).

#### Пример 7

Гликопирролат (GP) микронизировали с использованием струйной мельницы до объемного среднего оптического диаметра ( $d_{50}$ ) 1,4 мкм с 90% совокупным распределением ( $d_{90}$ ), имеющим объемный оптический диаметр менее 3,0 мкм.

Суспендирующие частицы изготавливали аналогично тому, как описано в примере 1. Емкости MDI изготавливали с использованием покрытых FEP емкостей Presspart для обеспечения продуктов с отмеряемой дозой 5,5 мкг GP/приведение в действие и 44 мкг GP/на приведение в действие, которая коррелирует с доставляемой дозой приблизительно 4,5 мкг GP/приведение в действие и 36 мкг GP/приведение в действие из 50-мкл отмеряющей объем камеры коммерчески доступных клапанов Bepak. Составы содержали 6 мг/мл суспендирующих частиц. Емкости MDI изготавливали с использованием стандартного процесса заполнения под давлением, где лекарственное вещество и суспендирующие частицы смешивали с HFA 134a в емкости для суспензии и заполняли в емкости ингалятора с помощью коммерчески доступной головки для заполнения.

После изготовления каждую партию тестировали в отношении единообразия доставляемой дозы на протяжении нахождения в емкости и распределения аэродинамического размера частиц с помощью импактора Next Generation Impactor. Распределение размера частиц, измеренное с помощью NGI, представлено на фигурах 5 и 6. Также показаны количества лекарственного средства, вышедшие из ствола клапана и приводного устройства, и из впускного отверстия (сопла) и его мундштучного адаптора. Вышедшие массы выражены в качестве процента номинальной дозы. Фракция тонких частиц оставалась неизменной на протяжении 168 циклов, что иллюстрирует стабильность косуспензий GP, описанных в настоящем документе, в диапазоне доз GP. Доставляемая доза на протяжении времени срока службы емкостей MDI представлена на фигурах 13 и 14. Не наблюдали изменения в доставляемой дозе сначала до середины емкости и наблюдали ~10% увеличение сначала до конца емкости. Изменение с середины до конца является ожидаемым, исходя из потерь пропеллента на испарение по мере опустошения емкости. Композиции, описанные в этом примере, демонстрируют желаемое единообразие доставляемой дозы в MDI для доз, составляющих уже 4,5 мкг на приведение в действие.

Кроме того, емкости из каждой партии подвергали исследованию стабильности при циклическом изменении температуры. Емкости подвергали чередованию температур -5°C и 40°C каждые 6 часов в течение общей продолжительности 84 цикла (3 недели) и 168 циклов (6 недель). После 184 циклов % FPF (после устройства для приведения в действия) не отличалась значимо от исходной. Обобщение результатов для стабильности фракции тонких частиц представлено в таблице 6.

Таблица 6  
Стабильность при циклическом изменении температур фракции тонких частиц кристаллического GP, косуспендированного с суспендирующими частицами в двух дозах в MDI, содержащем HFA 134a

| Время                  | 4,5 мкг на приведение в действие<br>(%FPF после приводного устройства) | 36 мкг на приведение в действие<br>(%FPF после приводного устройства) |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Исходное               | 60,9                                                                   | 57,4                                                                  |
| 3 недели<br>(84 цикла) | 61,9                                                                   | 58,0                                                                  |

|                          |      |      |
|--------------------------|------|------|
| 6 недель<br>(168 циклов) | 60,6 | 59,0 |
|--------------------------|------|------|

Доставляемая доза на протяжении времени срока службы емкостей MDI представлена на фигурах 7 и 8. Не наблюдали изменения в доставляемой дозе сначала до середины емкости и наблюдали ~10% увеличение сначала до конца емкости. Изменение с середины до конца является ожидаемым, исходя из потерь пропеллента на испарение по мере опустошения емкости. На фигурах 7 и 8 продемонстрировано желаемое единообразие доставляемой дозы в MDI для доз, составляющих уже 4,5 мкг на приведение в действие.

#### Пример 8

Емкости MDI изготавливали так, чтобы они содержали концентрацию суспендирующих частиц 6 мг/мл и обеспечивали отмеряемую дозу 36 мкг/приведение в действие с объемом клапана 50 мкл согласно примеру 6. Микронизированный GP имел  $d_{50}$  и  $d_{90}$  1,6 мкм и 4,1 мкм соответственно и суспендирующие частицы изготавливали аналогично способу, описанному в примере 1. Емкости помещали для исследования стабильности без защитной упаковки при 25°C/60% RH и хранили в течение 12 месяцев.

Распределение аэродинамического размера частиц определяли с помощью импактора Next Generation Impactor через 2 недели, 1, 2, 3, 6 или 12 месяцев. Фракция тонких частиц в качестве процента GP после приводного устройства, при первоначальном взятии образца составляла 50,2%. Не было выявлено значимых изменений в фракции тонких частиц в любой из моментов времени в течение 12 месяцев, причем через 12 месяцев FPF составляла 47,7%. На фигуре 15 представлено изображение полного распределения аэродинамического размера частиц для каждого из моментов времени, демонстрирующее желаемое постоянство при доставке в аэрозоле. Обобщенные данные для фракции тонких частиц представлены в таблице 7.

| Таблица 7<br>Стабильность фракции тонких частиц кристаллического GP, косуспендированного с суспендирующими частицами в MDI, содержащей NFA 134a, при 25°C и 60% RH без защитной обертки |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Момент времени                                                                                                                                                                          | % FPF (после приводного устройства) |
| Исходный                                                                                                                                                                                | 50,2                                |
| 2 недели                                                                                                                                                                                | 46,1                                |
| 1 месяц                                                                                                                                                                                 | 42,0                                |
| 2 месяца                                                                                                                                                                                | 46,0                                |
| 3 месяца                                                                                                                                                                                | 48,9                                |
| 6 месяцев                                                                                                                                                                               | 47,7                                |
| 12 месяцев                                                                                                                                                                              | 47,7                                |

#### Пример 9

Емкости MDI изготавливали, чтобы они содержали суспендирующие частицы в концентрации 6 мг/мл и обеспечивали отмеряемую дозу 36 мкг/приведение в действие, как описано в примере 7. Эти емкости упаковывали в теплоизолирующую обертку из алюминиевой фольги, содержащую осушитель, и подвергали циклическим изменениями температуры в течение 6 недель (6 часов при -5°C и 6 часов при 40°C). Единообразие доставляемой дозы на протяжении применения тестировали в моменты времени 0, 2, 4 и 6 недель. Средняя доставляемая доза гликопирролата каждой партии каждый период времени находилась в пределах  $\pm 15\%$  от среднего значения, с одним исключением, как продемонстрировано на фигуре 16. Распределение аэродинамического размера частиц при измерении с помощью NGI оставалось неизменным после 168 циклов изменения температуры, как показано на фигуре 17.

#### Пример 10

Емкости MDI изготавливали, чтобы они содержали суспендирующие частицы в концентрации 6 мг/мл и обеспечивали отмеряемую дозу 24 мкг/приведение в действие, как описано в примере 7. Эти емкости хранили в течение шести недель при 50°C при влажности окружающей среды. Другую партию хранили в течение 8 недель при 40°C и 75% относительной влажности. Другую партию хранили в течение 12 недель при 40°C и относительной влажности 75%. Первоначально фракция тонких частиц составила 59,3%. Емкость, хранившаяся в течение 6 недель при 50°C имела FPF, которая не была изменена по сравнению с первоначальной партией, т.е. на уровне 58,4%. Партия, хранившаяся при 40°C в течение 8 и 12 недель, имела FPF, которая также не была изменена по сравнению с первоначальной, т.е. на уровне 56,8% и 57,6% соответственно. Распределение аэродинамического размера частиц при измерении посредством NGI показано на фигуре 18. MMAD остается относительно неизменным после 6 недель при 50°C, 3,94 мкм, и вплоть до 12 недель при 40°C, 3,84 мкм, по сравнению с исходным 3,54 мкм. Кроме того, FPF и количества гликопирролата, вышедшие из стержня клапана и приводного устройства, и из впускного отверстия (горловины) и его мундштучного адаптера, оставались относительно неизменными на протяжении 3 месяцев при повышенных температурах.

#### Пример 11

Изготавливали ингаляторы с отмеряемой дозой, включающие фармацевтические композиции формотерола фумарата, как описано в настоящем документе. Формотерола фумарат, фумарат (±)-2-гидрокси-5-[(1RS)-1-гидрокси-2-[(1RS)-2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]форманилида, также известный как дигидрат фумарата (±)-2'-гидрокси-5'-[(RS)-1-гидрокси-2-[(RS)-п-метокси-α-метилфенэтил]амин]этил]форманилида, микронизировали, формируя частицы активного вещества. Распределение размера частиц микронизированного формотерола фумарата (FF) определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц обладали оптическим диаметром менее 1,6 мкм, и 90% по объему обладали оптическим диаметром менее 3,9 мкм.

Суспендирующие частицы изготавливали следующим образом: приготавливали 503 мл эмульсии фторуглерода PFOB (перфтороктилбромид) в воде, стабилизированной фосфолипидом. 20,6 г фосфолипида DSPC (1,2-дистеарил-sn-глицеро-3-фосфохолин), и 1,9 г хлорида кальция гомогенизировали в 403 мл горячей воды (75°C) с использованием смесителя с высокой силой сдвига. В процессе гомогенизации медленно добавляли 100 мл PFOB. Затем полученную грубую эмульсию гомогенизировали с использованием гомогенизатора высокого давления (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) при давлениях вплоть до 170 мПа в течение 5 циклов обработки.

Эмульсию подвергали распылительной сушке в азоте с использованием следующих условий распылительной сушки: температура на входе 95°C, температура на выходе 71°C, скорость подачи эмульсии 2,4 мл/мин, общий поток газа 498 л/мин. Распределение размера суспендирующих частиц определяли лазерной дифракцией. 50% по объему суспендирующих частиц были менее 3 мкм, геометрическое стандартное отклонение распределения составляло 1,9.

Ингаляторы с отмеряемой дозой получали отвешиванием заданных масс микронизированных частиц активного вещества и суспендирующих частиц в стеклянные флаконы с покрытием объемом 15 мл. Заданные массы и заданная доставляемая доза, предполагая 20% осаждение в приводном устройстве, приведены в таблице 8 для трех различных конфигураций. Для каждой конфигурации дополнительные стеклянные бутылки заполняли соответствующим количеством частиц активного вещества FF без каких-либо суспендирующих частиц. Емкости укупоривали 63-мкл клапанами (Valois,

Les Vaudreuil, Франция) и заполняли 11 г (9,1 мл при 25°C) HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания) под избыточным давлением через стержень клапана. После инъекции пропеллента емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания кистевого типа в течение 30 минут.

| Таблица 8<br>Заданные дозы для косуспензий формотерола фумарата примера 10 |                                            |                                    |                                 |                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| # конфигурации                                                             | Частицы активного вещества FF, мкг/емкость | Суспендирующие частицы, мг/емкость | Заданная доставляемая доза, мкг | Соотношение суспендирующих частиц и частиц активного вещества |
| 6A                                                                         | 300                                        | 50                                 | 1,7                             | 167                                                           |
| 6B                                                                         | 860                                        |                                    | 4,6                             | 58                                                            |
|                                                                            | 3010                                       |                                    | 16,5                            | 16,6                                                          |

Визуальное исследование конфигураций косуспензий (6A, 6B, 6C) продемонстрировало отсутствие осаждения кристаллического FF, образующего частицы активного вещества. Суспензия медленно образовывала осадок в форме хлопьев и формировала гомогенный единый отслоившийся слой. Для всех протестированных концентраций частицы микронизированного активного вещества отдельно быстро выпадали в осадок. Изображения косуспензии и традиционных суспензий для сравнения, указанных звездочкой, представлены на фигуре 19. Флаконы оставляли для оседания в течение 24 ч без встряхивания. Не было видно кристаллов FF на дне каких-либо флаконов с косуспензиями.

Результаты показали, что кристаллы FF ассоциировали с суспендирующими частицами. Ассоциация между частицами FF и суспендирующими частицами была достаточно сильной, чтобы преодолеть выталкивающие силы, поскольку частицы FF не отделялись от суспендирующих частиц, и осаждение частиц активного вещества успешно ингибировалось в каждой из трех различных конфигураций составов.

#### Пример 12

Приготавливали композиции формотерола фумарата для MDI в соответствии с настоящим изобретением. Микронизированный формотерола фумарат получали из коммерческих источников и его распределение размера частиц, измеренное, как описано в примере 1, было охарактеризовано как  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$ , составляющие 0,6, 1,9 и 4,4 мкм, соответственно, и размах 2,0. Используемые суспендирующие приготавливали аналогично тому, как описано в примере 1. Приготовление MDI проводили с использованием емкости для добавления лекарственных средств (DVA), сначала добавляя половину количества суспендированных частиц, затем заполняя ее микрокристаллическим FF, а затем добавляя остальную половину суспендирующих частиц доверху. Материалы добавляли в DAV в условиях контролируемой влажности <10% RH. Затем DAV соединяли с 4-л емкостью для суспензии. Затем получали взвесь добавлением известного количества пропеллента HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания) в DAV, которую затем удаляли из емкости для суспензии и осторожно перемешивали вихревым движением. Затем взвесь переносили обратно в емкость для перемешивания суспензии и разбавляли дополнительным HFA-134a, получая конечную суспензию в заданной концентрации, тщательно перемешивая с помощью лопастной мешалки. Температуру внутри емкости поддерживали при 21-23°C на протяжении всего процесса приготовления партии. После рециркуляции партии в течение 30 мин, 14-мл алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, Великобритания) заполняли суспензией через 50-мкл клапаны EPDM (Bespak, King's Lynn, Великобритания). Затем емкости для образцов выбирали случайным образом

для общего анализа емкости, чтобы убедиться в правильных количествах в составе.

Затем свежееизготовленную партию косуспензии в MDI изолировали на одну неделю, а затем проводили анализ исходных характеристик продукта. Характеристики аэрозоля оценивали согласно <601> (монография United States Pharmacopeia 601). Для определения распределения размера частиц использовали импактор Next Generation Impactor (NGI), действующий при скорости потока 30 л/мин. Емкости с образцами помещали в приводное устройство с двумя сбросными приведениями в действие и двумя дополнительными сбросными предварительными приведениями в действие. Результаты пяти приведений в действие объединяли в NGI с присоединенным к нему соплом USP. Клапан, приводное устройство, сопло, чашки NGI, пластины и фильтр промывали с помощью распределенного по объему растворителя. Растворы образцов анализировали с использованием хроматографического способа, специфического для данного лекарственного средства. Фракцию тонких частиц определяли с использованием суммы для каскадов от 3 до фильтра. Тестирование единообразия доставляемой дозы при применении проводили с использованием устройства взятия образцов на единообразии дозы, как описано в USP <601>. Образцы двух приведений в действия собирали и анализировали в начале, в середине и в конце применения.

На фигуре 20 представлено единообразие доставляемой дозы для косуспензии FF при заданной дозе 4,8 мкг на приведение в действие. Индивидуальная доставляемая доза на приведение в действие для приведений в действие в начале, в середине и в конце составляла  $\pm 25\%$  от средней доставляемой дозы.

#### Пример 13

Приготавливали композиции формотерола фумарата для MDI в соответствии с настоящим изобретением. Микронизированный формотерола фумарат получали из коммерческих источников и его распределение размера частиц, измеренное, как описано в примере 1, было охарактеризовано как  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$ , составляющие 0,6, 1,9 и 4,4 мкм, соответственно, и размах 2,0. Использованные суспендирующие приготавливали аналогично тому, как описано в примере 1. Изготовление MDI проводили аналогично тому, как описано в примере 12.

Характеристики аэрозоля оценивали согласно <601>. Для определения распределения размера частиц использовали импактор Next Generation Impactor (NGI), действующий при скорости потока 30 л/мин. Емкости с образцами помещали в приводное устройство с двумя сбросными приведениями в действие и двумя дополнительными сбросными предварительными приведениями в действие. Результаты пяти приведений в действие объединяли в NGI с присоединенным к нему соплом USP. Клапан, приводное устройство, сопло, чашки NGI, пластины и фильтр промывали с помощью распределенного по объему растворителя. Растворы образцов анализировали с использованием хроматографического способа, специфического для данного лекарственного средства. Фракцию тонких частиц определяли с использованием суммы для каскадов от 3 до фильтра. Распределение аэродинамического размера частиц косуспензионного состава FF оценивали после изготовления и после хранения в течение трех месяцев при 25°C и 75% RH (незащищенные емкости) и 40°C и 75% RH (защищенные емкости, завернутые в мешок из алюминиевой фольги). Распределение аэродинамического размера частиц, представленное на фигуре 21, демонстрирует, что описанные композиции согласно настоящему изобретению проявляли желаемые характеристики в отношении стабильности даже в ускоренных условиях.

#### Пример 14

Оценивали химическую стабильность формотерола фумарата (FF), включенного в

косуспензионный состав, полученный согласно примеру 11. Емкости MDI с FF, содержащие HFA 134a, заворачивали в мешок из алюминиевой фольги и хранили при 25°C и относительной влажности 60% и при 40°C и относительной влажности 75% в течение тринадцати и шести месяцев, соответственно. Аналогично, емкости MDI с FF, содержавшие HFA 227ea, заворачивали в мешок из алюминиевой фольги и хранили при 25°C и относительной влажности 60% и при 40°C и относительной влажности 75% в течение шести месяцев. Величину содержания примесей F, характерного продукта деградации FF, и общее содержание примесей определяли анализом посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ следующим образом: каждую емкость охлаждали, открывали надрезом и содержимое емкостей переносили в центрифужную пробирку; содержимое растворяли в органическом растворителе, а затем добавляли водный растворитель для осаждения эксципиента (DSPC) из раствора; раствор центрифугировали, получая прозрачный раствор супернатанта; и каждый раствор образца анализировали с использованием колонки C18, 4,6\*150 мм и с размером частиц 3,0 мкм. Температуру колонки поддерживали при 30°C. Объем инъекции составлял 20 мкл и скорость потока была установлена на 1 мл/мин и ее детекцию проводили путем определения УФ-поглощения при 214 нм. Градиент использовали путем смешивания водного фосфатного буфера, pH 3,1, и ацетонитрила, 17% ацетонитрила в течение первых 27 минут, затем 50% ацетонитрила в течение 30 секунд, а затем 75% ацетонитрила в течение 6,5 минут и 17% ацетонитрила в течение 8 минут. Примеси были описаны в качестве процента площади от площади пика для формотерола (скорректированной по коэффициентам относительной чувствительности, когда это доступно). Как показано на фигуре 22 (или в таблицах 9 и 10), косуспензия, полученная с использованием частиц активного вещества, представляющего собой кристаллический FF, суспендированных в HFA 134a с суспендирующими частицами, была химически стабильной в течение 18 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности 60%, и, в противоположность высушенному распылительной сушкой не косуспендированному составу формотерола, продемонстрировала более высокую скорость деградации при тех же условиях хранения. Аналогично, частицы активного вещества, представляющего собой кристаллический FF, образовывали химически стабильную косуспензию в HFA 227a, как показано в таблице 11.

|                                                                                                                                                                                  |       |       |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Таблица 9<br>Химическая стабильность высушенных распылением суспендирующих частиц с FF в MDI с FF, содержащем HFA 134a при 25°C/60% RH, завернутом в мешок из алюминиевой фольги |       |       |       |       |       |
| Время (месяцы)                                                                                                                                                                   | 0     | 2     | 3     | 12    | 18    |
| Содержание примесей F (%)                                                                                                                                                        | ND    | 0,12% | 0,04% | 1,16% | 2,77% |
| Общее содержание примесей (%)                                                                                                                                                    | 0,62% | 1,42% | 1,75% | 2,33% | 4,39% |
| ND=не определено                                                                                                                                                                 |       |       |       |       |       |

|                                                                                                                                                                                                      |       |       |       |       |       |       |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Таблица 10<br>Химическая стабильность кристаллического FF, косуспендированного с суспендирующими частицами в MDI с FF, содержащем HFA 134a при 25°C/60% RH, завернутом в мешок из алюминиевой фольги |       |       |       |       |       |       |       |
| Время (месяцы)                                                                                                                                                                                       | 0     | 1     | 2     | 3     | 6     | 10    | 13    |
| Содержание примесей F (%)                                                                                                                                                                            | 0,05% | 0,08% | 0,08% | 0,14% | 0,06% | 0,22% | 0,35% |
| Общее содержание примесей (%)                                                                                                                                                                        | 0,44% | 0,32% | 0,32% | 0,37% | 0,18% | 0,45% | 0,64% |
| при 40°C/75% RH, завернутом в мешок из алюминиевой фольги                                                                                                                                            |       |       |       |       |       |       |       |
| Время (месяцы)                                                                                                                                                                                       | 0     | 1     | 2     | 3     | 6     |       |       |
| Содержание примесей F (%)                                                                                                                                                                            | 0,05% | 0,11% | 0,31% | 1,18% | 1,74% |       |       |
| Общее содержание примесей (%)                                                                                                                                                                        | 0,44% | 0,41% | 0,75% | 1,58% | 2,54% |       |       |

|                                                                                                                                   |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Таблица 11<br>Химическая стабильность кристаллического FF, косуспендированного с суспендирующими частицами в MDI с FF, содержащем |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                    |      |      |      |      |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| HFA 227a при 25°C/60% RH, завернутом в мешок из алюминиевой фольги |      |      |      |      |      |
| Время (месяцы)                                                     | 0    | 1    | 2    | 3    | 6    |
| Содержание примесей F (%)                                          | 0,04 | 0,06 | 0,07 | 0,13 | 0,05 |
| Общие содержание примесей (%)                                      | 0,4  | 0,3  | 0,3  | 0,4  | 0,1  |
| при 40°C/75% RH, завернутом в мешок из алюминиевой фольги          |      |      |      |      |      |
| Время (месяцы)                                                     | 0    | 1    | 2    | 3    | 6    |
| Содержание примесей F                                              | 0,04 | 0,08 | 0,18 | 0,80 | 1,14 |
| Общие содержание примесей                                          | 0,40 | 0,39 | 0,53 | 1,13 | 1,56 |

### Пример 15

Микронизированный формотерола фумарата дигидрат (FF) (Inke, S.A., Barcelona, Испания), использованный в настоящем примере, имел следующее распределение размера частиц, определенное лазерной дифракцией: 50% по объему микронизированных частиц обладали оптическим диаметром менее 1,9 мкм, 90% по объему обладали оптическим диаметром менее 4,1 мкм. Четыре партии суспендирующих частиц приготавливали распылительной сушкой, как описано в примере 1. Все четыре партии сушили распылительной сушкой из водного раствора; концентрация в растворе и параметры распылительной сушки приведены в таблице 12.

| Таблица 12<br>Конфигурации суспендирующих частиц, использованных в примере 15 |                          |                        |                                |                            |                             |                                      |                              |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------|
| #                                                                             | Состав порошка           | C <sub>f</sub> в мг/мл | Параметры распылительной сушки |                            |                             |                                      | Распределение размера частиц |      |
|                                                                               |                          |                        | Скорость подачи в мл/мин       | T <sub>на входе</sub> в °C | T <sub>на выходе</sub> в °C | Общий поток газа в стандартных л/мин | VMD в мкм                    | GSD  |
| XA                                                                            | 100% Трегалоза           | 80                     | 10                             | 150                        | 82                          | 385                                  | 1,62                         | 2,20 |
| XB                                                                            | 100% HP-β-циклодекстрина | 80                     | 10                             | 100                        | 68                          | 885                                  | 1,61                         | 2,21 |
| XC                                                                            | 100% Ficoll PM 70        | 80                     | 10                             | 100                        | 70                          | 885                                  | 1,19                         | 2,27 |
| XD                                                                            | 100% Инулина             | 80                     | 10                             | 100                        | 70                          | 885                                  | 1,23                         | 2,20 |

Электронные микрофотографии суспендирующих частиц показали различные морфологии и они представлены на фигурах с 23 по 26, где на фигуре 23 представлена микрофотография суспендирующих частиц трегалозы, на фигуре 24 представлена микрофотография суспендирующих частиц HP-β-циклодекстрина, на фигуре 25 представлена микрофотография суспендирующих частиц Ficoll MP 70, и на фигуре 26 представлена микрофотография суспендирующих частиц инулина. Частицы выглядят сферическими с гладкой поверхностью. Частицы HP-β-циклодекстрина проявляют обширное сморщивание поверхности, демонстрируя частично деформированный внешний вид с поллой сердцевинной. Частицы Ficoll MP 70 и инулина проявляют некоторую сморщенность поверхности, но, главным образом, являются сфероидальными.

Ингаляторы с отмеряемой дозой изготавливали путем отвешивания 0,9 мг частиц активного вещества, представляющего собой микронизированный FF, и 60 мг суспендирующих частиц в стеклянные флаконы с покрытием объемом 15 мл. FF комбинировали с каждым из четырех типов суспендирующих частиц, представленных в таблице 11. Емкости укупоривали 50-мкл клапанами (Valois DF31/50 RCU, Les Vaudreuil, Франция) и заполняли 10 мл пропеллента HFA 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания) путем избыточного давления через стержень клапана. После инъекции пропеллента емкости обрабатывали ультразвуком в течение 30 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания кистевого типа в течение 30 минут. В качестве контроля для каждой конфигурации заполняли дополнительные ингаляторы, содержавшие только суспендирующие частицы и только частицы активного вещества.

Кристаллический FF имеет более высокую плотность, чем пропеллент 134a при комнатной температуре, а также все четыре типа суспендирующих частиц в

представленном примере. Следовательно, как FF, так и суспендирующие частицы, оседали на дне ингаляторов при комнатной температуре. Для тестирования этих ингаляторов в отношении взаимодействий активное вещество-суспендирующие частицы, указывающих на косуспензию, ингаляторы погружали в баню с этанолом при  $\leq -10^{\circ}\text{C}$  (что приводило к увеличенной плотности пропеллента) и позволяли им уравниваться в течение минимум 30 минут. При этой температуре частицы активного вещества FF являются менее плотными, чем пропеллент, и, следовательно, они образовывали пену сверху объема пропеллента, в то время все четыре типа частиц суспендирующего вещества оставались осажденными на дне объема пропеллента.

Протестированные конфигурации и результаты наблюдений представлены в таблице 13. Частицы активного вещества FF отдельно образовывали слой пены сверху объема пропеллента, и все частицы трегалозы, HP- $\beta$ -циклодекстрина, инулина и Ficoll PM70 отдельно оседали на дне стеклянного флакона. Частицы активного вещества FF в комбинации с суспендирующими частицами из трегалозы образовывали единый слой осадка, без отслаивания частиц или плавающих частиц в пропелленте, указывая на то, что частицы FF взаимодействуют с суспендирующими частицами трегалозы и образуется косуспензия. В случае частиц FF в комбинации с суспендирующими частицами из HP- $\beta$ -циклодекстрина, в пропелленте присутствовала некоторая мутность, аналогично тому, что наблюдали для контрольной емкости только с суспендирующими частицами. Кроме того, наблюдали некоторые плавающие хлопья, которые могли представлять собой частицы FF; однако величина твердой массы таких хлопьев была небольшой относительно контрольного флакона, указывая на то, что некоторые, если не все частицы FF, взаимодействовали с частицами суспендирующего вещества. Таким образом, эта конфигурация является примером неполной косуспензии. Частицы FF в комбинации с суспендирующими частицами из инулина образовывали единый слой осадка, указывая на то, что образовывалась косуспензия. Хотя в этой конфигурации присутствовала некоторая мутность, сходную мутность наблюдали в контрольном флаконе только с инулином. Частицы активного вещества FF в комбинации с суспендирующими частицами из Ficoll PM70 образовывали слой осадка на дне флакона, указывая на то, что образовывалась косуспензия. Хотя в этой конфигурации наблюдали некоторую мутность и плавающие хлопья, сходную мутность и встречаемость хлопьев наблюдали в контрольном флаконе только с Ficoll.

| Таблица 13<br>Обобщение протестированных конфигураций и результаты наблюдений |                                              |                                                               |                                                                                                               |               |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ID контейнера                                                                 | Содержание в 10 мл p134a                     | Соотношение суспендирующих частиц и частиц активного вещества | Результаты наблюдений                                                                                         | Косуспензия   |
| 0-FF                                                                          | 0,9 мг FF                                    | не определено                                                 | Образовывал пену сверху                                                                                       | не определено |
| T                                                                             | 60 мг трегалозы                              | не определено                                                 | Оседал на дне                                                                                                 | не определено |
| T-FF                                                                          | 60 мг трегалозы, 0,9 мг FF                   | 67                                                            | Слой осадка, без образующих пену частиц                                                                       | Да            |
| C                                                                             | 60 мг HP- $\beta$ -циклодекстрина,           | не определено                                                 | Оседание на дне, некоторая мутность                                                                           | не определено |
| C-FF                                                                          | 60 мг HP- $\beta$ -циклодекстрина, 0,9 мг FF | 67                                                            | Твердые вещества в основном в слое осадка на дне; некоторая мутность; присутствие некоторых плавающих хлопьев | частичная     |
| I                                                                             | 60 мг инулина                                | не определено                                                 | Оседание на дне; некоторая мутность                                                                           | не определено |

|      |                              |               |                                                             |               |
|------|------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------|---------------|
| I-FF | 60 мг инулина, 0,9 мг FF     | 67            | Слой осадка; без образующих пену частиц; некоторая мутность | Да            |
| F    | 60 мг Ficoll PM70            | не определено | Оседание на дне с некоторыми плавающими хлопьями            | не определено |
| F-FF | 60 мг Ficoll PM70, 0,9 мг FF | 67            | Слой осадка; очень мало плавающих хлопьев                   | Да            |

### Пример 16

Приготавливали косуспензионные композиции, включающие частицы активного вещества, представляющего собой гликопирролат (GP) и формотерола фумарат (FF), и изготавливали MDI, включавшие эти косуспензионные композиции. Полученные косуспензионные композиции включали частицы активного вещества GP, частицы активного вещества FF или комбинацию частиц как активного вещества GP, так и активного вещества FF. Материал GP и FF предоставляли в качестве микронизированного кристаллического материала с распределением размера частиц, представленным в таблице 14.

Суспендирующие частицы изготавливали высушиванием распылительной сушкой эмульсии при концентрации исходного сырья 80 мг/мл с составом: 93,44% DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и 6,56% безводный хлорид кальция (эквивалентно соотношению 2:1 мол./мол. DSPC:CaCl<sub>2</sub>). В процессе приготовления эмульсии DSPC и CaCl<sub>2</sub> диспергировали с помощью смесителя с высокой силой сдвига при 8000-10000 об./мин. в емкости, содержащей нагретую воду (80±3°C), и в ходе этого процесса медленно добавляли PFOB. Затем эмульсию обрабатывали на протяжении 6 циклов обработки в гомогенизаторе высокого давления (10000-25000 фунт/кв. дюйм (69-172 МПа)). Затем эмульсию сушили распылительной сушкой в распылительной сушилке, оборудованной форсункой размером 0,42" (1,1 см) с установленным потоком газа в форсунке 18 SCFM. Скорость потока высушивающего газа была установлена на 72 SCFM с температурой на входе 135°C, температурой на выходе 70°C, и скоростью потока эмульсии 58 мл/мин.

Косуспензии приготавливали, первоначально распределяя соответствующие количества частиц активного вещества, представляющего собой микронизированный GP и FF, и суспендирующих частиц в емкость для добавления лекарственного средства (DAV) внутри камеры с контролируемой влажностью (RH<5%). В настоящем примере суспендирующие частицы добавляли тремя равными порциями, чередуясь с добавлением GP и FF после первого и второго добавления, соответственно. Затем DAV герметизировали в атмосфере азота и соединяли с емкостью для суспензии, содержащей 12 кг HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания). Затем формировали взвесь добавлением 0,5-1 кг HFA-134a в DAV, которую затем удаляли из емкости для суспензии и осторожно перемешивали вихревым движением. Затем взвесь переносили обратно в емкость для перемешивания суспензии и разбавляли дополнительным HFA-134a, получая конечную суспензию в заданной концентрации, тщательно перемешивая с помощью лопастной мешалки. Затем суспензию рециркулировали с помощью насоса в систему для заполнения в течение минимального периода времени перед началом заполнения. Перемешивание и рециркуляцию продолжали на протяжении процесса заполнения. 50-мкл клапаны EPDM (Bespak, King's Lynn, Великобритания) помещали в 14-мл алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, UK), а затем продували воздухом, либо с помощью вакуумного процесса обжата, либо процесса продувания HFA-134a после обжата клапана. Затем после

обжаты емкости заполняли через клапан соответствующим количеством суспензии, корректируемым с помощью отмеряющего цилиндра.

Таблица 14  
Распределение размера частиц гликопирролата и формотерола фумарата

| Обозначение | d <sub>10</sub> (мкм) | d <sub>50</sub> (мкм) | d <sub>90</sub> (мкм) | Размах |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| FF API      | 0,6                   | 1,9                   | 4,1                   | 1,8    |
| GP API      | 0,5                   | 1,3                   | 3,0                   | 1,9    |

MDI, содержащие двойные косуспензии, описанные в этом примере, приготавливали так, чтобы они содержали две различные дозы GP и FF. В частности, первую партию двойных косуспензионных композиций получали для предоставления 18 мкг GP на приведение в действие и 4,8 мкг FF на приведение в действие ("низкая доза"), и вторую партию двойных косуспензионных композиций приготавливали для предоставления 36 мкг GP на приведение в действие и 4,8 мкг FF на приведение в действие ("высокая доза"). В дополнение к двойным косуспензионным композициям приготавливали косуспензии, включавшие единичные типы частиц активного вещества. Эти композиции включали либо частицы активного вещества GP, либо частицы активного вещества FF, и они были обозначены как "моно"-косуспензии или косуспензии для "монотерапии". Косуспензионные композиции для монотерапии приготавливали, как описано для двойных косуспензий, за исключением того, что они включали только один тип частиц активного вещества (либо GP, либо FF). Косуспензии для монотерапии приготавливали и MDI для монотерапии изготавливали так, чтобы они представляли следующие заданные доставляемые дозы: 18 мкг GP на приведение в действие, и 0,5, 1,0, 3,6 или 4,8 мкг FF на приведение в действие. Композиции и MDI, предоставляющие 0,5 мкг FF и 1 мкг FF на приведение в действие, называют композициями со "сверхнизкой дозой" и их изготавливали аналогичным образом в масштабе 4 л.

Специфические для лекарственных средств аэродинамические распределения размера, обеспечиваемые MDI, содержащими косуспензионные композиции, полученные согласно этому примеру, определяли, как описано в примере 1. Пропорциональность аэродинамических распределений размера GP, полученных для двойных косуспензий низкой и высокой дозы, а также эквивалентность между двойными косуспензиями и косуспензиями для монотерапии, продемонстрирована на фигуре 21. Аналогично, пропорциональность аэродинамических распределений размера FF, полученных для двойных косуспензий и косуспензий для монотерапии, включая композиции сверхнизкой, низкой и высокой дозы, продемонстрирована на фигуре 22.

Единообразие доставляемой дозы из MDI для монотерапии сверхнизкой дозой FF также измеряли, как описано в примере 1. DDU для MDI с FF, содержавшего 0,5 мкг на приведение в действие и 1,0 мкг на приведение в действие, представлено на фигуре 29. Достигается желаемое единообразие доставляемой дозы, что демонстрирует пригодность настоящего изобретения для единообразной доставки сверхнизких доз. Для оценки того, приведет ли комбинирование GP и FF в одном составе к ухудшению свойств частиц аэрозоля относительно композиций, включающих одно активное вещество, оценивали свойства аэрозоля косуспензионных композиций относительно суспензионных композиций, включающих только одно активное вещество. Как можно видеть на фигуре 30, характеристики аэрозоля комбинированной косуспензионной композиции, включающей как активное вещество GP, так и активное вещество FF, не отличались от характеристик аэрозоля, обеспечиваемых суспензионными композициями, включающими либо GP, либо FF, отдельно. Таким образом, не было выявлено эффектов комбинации.

Пример 17

Микронизированный сальметерола ксинафоат (1-гидрокси-2-нафталинкарбоксилат 4-гидрокси- $\alpha$ 1-[[[6-(4-фенилбутоксигексил)амино]метил]-1,3-бензолдиметанола) приобретали от изготовителя (Inke SA, Германия) и использовали в качестве частиц активного вещества. Распределение размера частиц сальметерола ксинафоата (SX) определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц обладали оптическим диаметром менее 2 мкм, 90% по объему обладали оптическим диаметром менее 3,9 мкм.

Суспендирующие частицы изготавливали следующим образом: приготавливали 150 мл эмульсии фторуглерода PFOB (перфтороктилбромид) в воде, стабилизированные фосфолипидом. 12,3 г фосфолипида DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин), и 1,2 г хлорида кальция гомогенизировали в 100 мл горячей воды (70°C) с использованием смесителя с высокой силой сдвига. В ходе гомогенизации медленно добавляли 65 мл PFOB. Затем полученную грубую эмульсию гомогенизировали с использованием гомогенизатора высокого давления (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) при давлениях вплоть до 140 МПа в течение 3 циклов обработки.

Эмульсию сушили распылительной сушкой в азоте с использованием следующих условий распылительной сушки: температура на входе 90°C, температура на выходе 69°C, скорость подачи эмульсии 2,4 мл/мин, общая скорость потока газа 498 л/мин. Распределение размера суспендирующих частиц, VMD, определяли лазерной дифракцией. 50% по объему суспендирующих частиц были меньше 2,7 мкм, геометрическое стандартное отклонение для распределения составляло 2,0. Кроме того, аэродинамическое распределение размера суспендирующих частиц определяли с помощью времяпролетного измерителя частиц. 50% по объему суспендирующих частиц имели аэродинамический диаметр частиц менее 1,6 мкм. Большое отличие между аэродинамическим диаметром частиц и оптическим диаметром частиц указывает на то, что суспендирующие частицы имели низкую плотность частиц < 0,5 кг/л.

Ингаляторы с отмеряемой дозой изготавливали отвешиванием 2 мг частиц активного вещества SX и 60 мг суспендирующих частиц в алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, Великобритания) объемом 19 мл. Соотношение суспендирующих частиц и частиц активного вещества составляло 30. Заданная доставляемая доза, предполагая депонирование в приводном устройстве 20%, составляла 10 мкм. Емкости укупоривали 63-мкл клапанами (Valois, Les Vaudreuil, Франция) и заполняли 11 г (9,1 мл при 25°C) 10 мл HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) под избыточным давлением через стержень клапана. После инъекции пропеллента емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания кистевого типа в течение 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Великобритания). Дополнительные ингаляторы для визуального исследования качества суспензии изготавливали с использованием стеклянных флаконов объемом 15 мл, включающих сравнимый образец, заполненный только микронизированным SX. Характеристики аэрозоля оценивали, как описано в примере 1. MMAD составлял 3,7 мкм и фракция тонких частиц составляла 48%. Поскольку кристаллы SX, образующие частицы активного вещества, и пропеллент практически совпадали по плотности при 15°C-20°C, визуальное исследование проводили на стеклянных флаконах, которые нагревали вплоть до 30°C-35°C на водяной бане. В этих условиях частицы активного вещества SX, изготовленные отдельно, быстро оседали, но не было видимых кристаллов SX на дне емкости с косуспензией.

Частицы активного вещества, представляющего собой микронизированный

сальметерола ксинафоат, косуспендировали путем ассоциации с суспендирующими частицами низкой плотности, которые были изготовлены согласно описанию, представленному в настоящем документе. Ассоциация между кристаллами сальметерола и суспендирующими частицами была достаточно сильной для преодоления  
 5 выталкивающих сил, поскольку наблюдали, что оседание кристаллов ингибировалось.

### (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, доставляемая из ингалятора с отмеряемой дозой, содержащая:
  - 10 суспензионную среду, содержащую фармацевтически приемлемый пропеллент; множество частиц активного вещества, включающих гликопирролат или его фармацевтически приемлемую соль; и/или формотерол или его фармацевтически приемлемую соль;
    - 15 один или несколько видов пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, причем каждый из одного или нескольких видов пригодных для вдыхания суспендирующих частиц растворим в суспензионной среде в количестве менее чем приблизительно одна часть на 100 частей суспензионной среды и содержит перфорированные микроструктуры; и где общая масса суспендирующих частиц превышает общую массу частиц активного вещества.
  - 20 2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой пропеллент выбран из пропеллента HFA, пропеллента PFC и их комбинаций.
  3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой суспензионная среда не содержит дополнительных компонентов.
  4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой суспензионная среда содержит
 25 HFA.
  5. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой по меньшей мере один вид суспендирующих частиц содержит фосфолипид.
  6. Фармацевтическая композиция по п. 5, в которой перфорированные микроструктуры содержат DSPC (1,2-дистероил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и хлорид
 30 кальция.
  7. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации от около 1 мг/мл до около 15 мг/мл.
  8. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой каждый из, по меньшей мере, одного вида суспендирующих частиц демонстрирует массовый медианный
 35 аэродинамический диаметр MMAD, выбранный в диапазоне от около 10 мкм до около 500 нм.
  9. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой каждый из, по меньшей мере, одного вида суспендирующих частиц имеет объемный средний оптический диаметр от примерно 0,5 до примерно 15 мкм.
  - 40 10. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного вещества составляет от около 1 до около 200.
  11. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой по меньшей мере 50% частиц активного вещества имеют объемный диаметр 5 мкм или менее.
  - 45 12. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой по меньшей мере один из активных веществ является по существу кристаллическим.
  13. Фармацевтическая композиция по п. 12, в которой каждый из активных веществ является по существу кристаллическим.

14. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой по меньшей мере 90% частиц активного вещества первого вида имеют объемный оптический диаметр около 7 мкм.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой частицы первого вида активного вещества присутствуют в композиции в концентрации, достаточной для обеспечения  
5 доставленной дозы до примерно 10 мкг гликопирролата на приведение в действие ингалятора с отмеренной дозой.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата,  
10 тартрата, малата, малеата, сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксibenзоата, п-гидроксibenзоата, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где фармацевтически приемлемая соль  
15 гликопирролата выбрана из солей фторида, хлорида, бромида и йодида.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромид.

19. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой фармацевтически приемлемая  
20 соль формотерола выбрана из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, фумаровой, малеиновой, уксусной, молочной, лимонной, винной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллической, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксibenзойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-  
25 нафталинкарбоновой кислот.

20. Фармацевтическая композиция по п. 19, где фармацевтически приемлемой солью формотерола является фумарат формотерола.

21. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой частицы второго вида активных веществ присутствуют в композиции в концентрации, достаточной для обеспечения  
30 доставляемой дозы формотерола от примерно 2 мкг до примерно 10 мкг на срабатывание ингалятора с отмеряемой дозой.

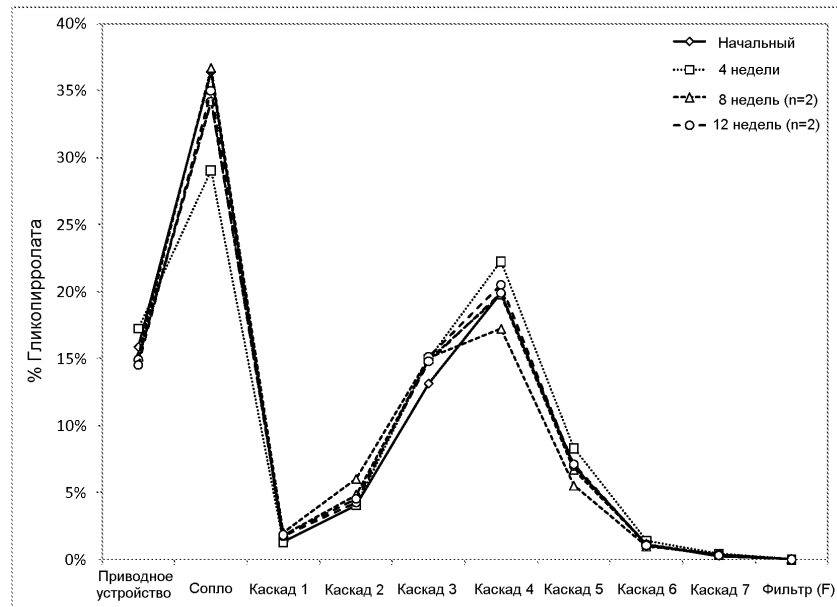
22. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой частицы второго вида активных веществ присутствуют в композиции в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы до примерно 5 мкг формотерола на приведение в действие  
35 ингалятора с отмеряемой дозой.

23. Способ лечения легочного заболевания или расстройства у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-22 из ингалятора с отмеряемой дозой.

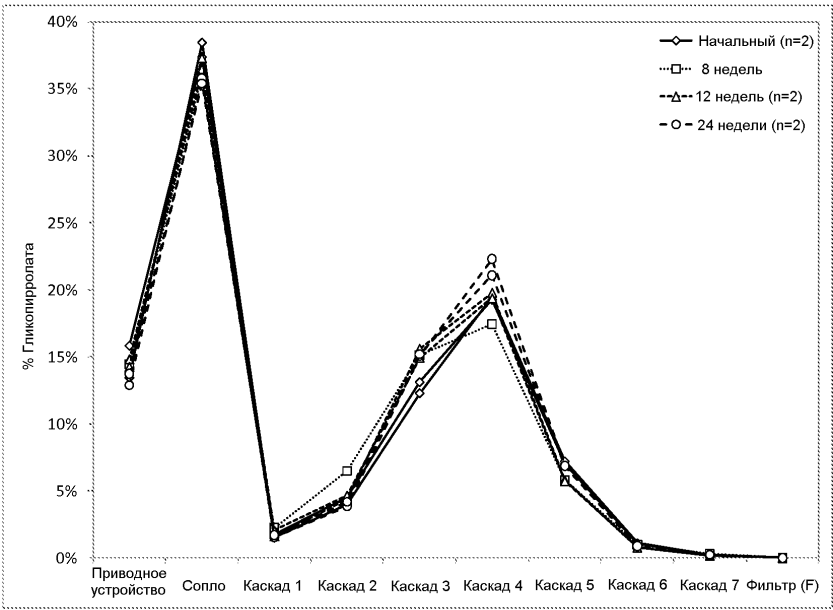
24. Способ по п. 23, в котором легочное заболевание или расстройство выбрано из  
40 астмы, ХОБЛ, обострения гиперреактивности дыхательных путей, вызванного другой лекарственной терапией, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергии, затрудненного дыхания, респираторного дистресс-синдрома, легочной гипертензии и легочного воспаления и обструкции, связанной с муковисцидозом.

25. Способ по п. 24, в котором легочное заболевание или расстройство представляет  
45 собой ХОБЛ.

26. Способ по п. 24, в котором легочное заболевание или расстройство представляет собой астму.

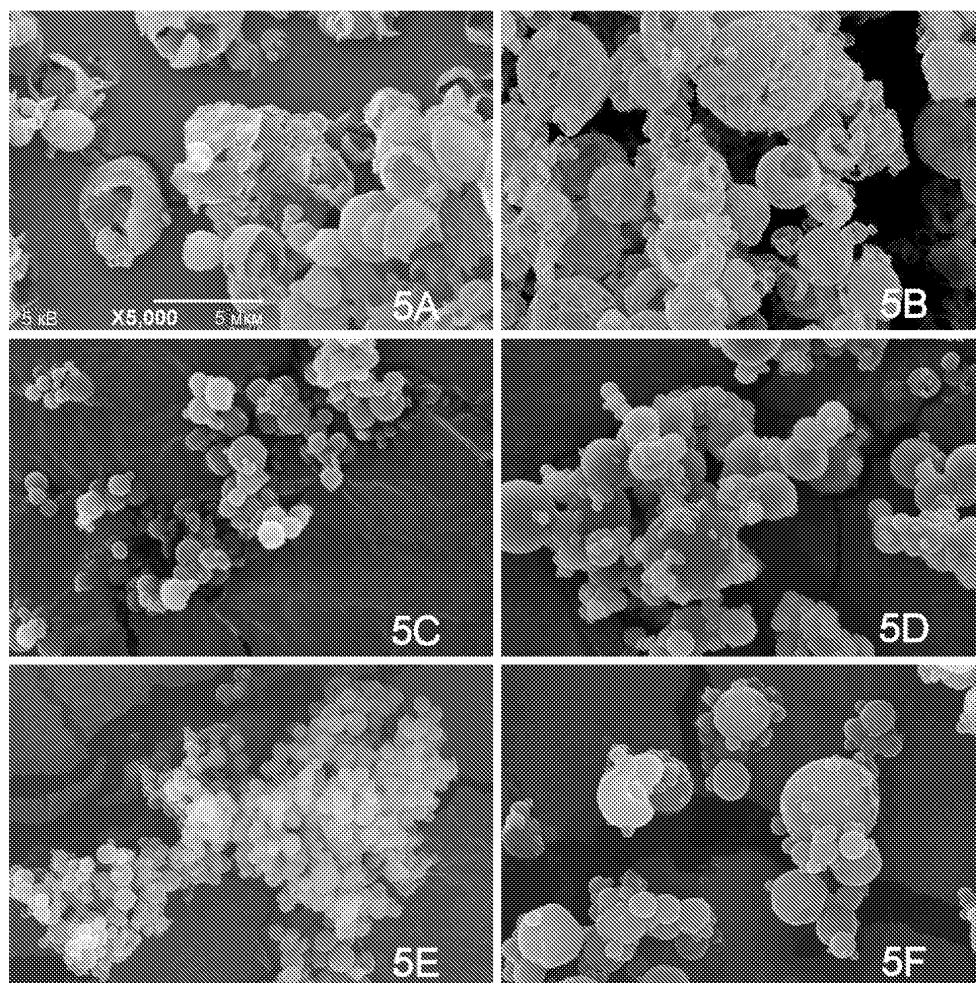


ФИГ. 1



ФИГ. 2

3/30



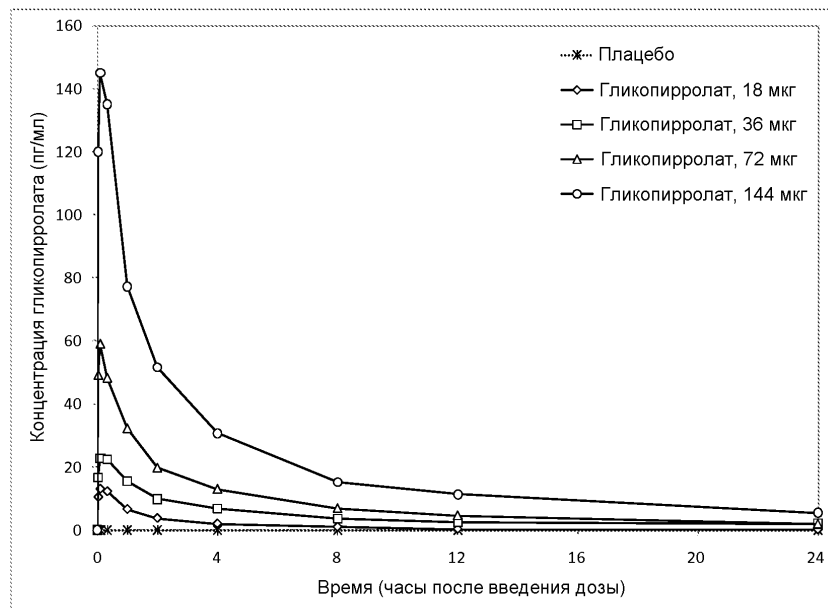
ФИГ. 3

4/30



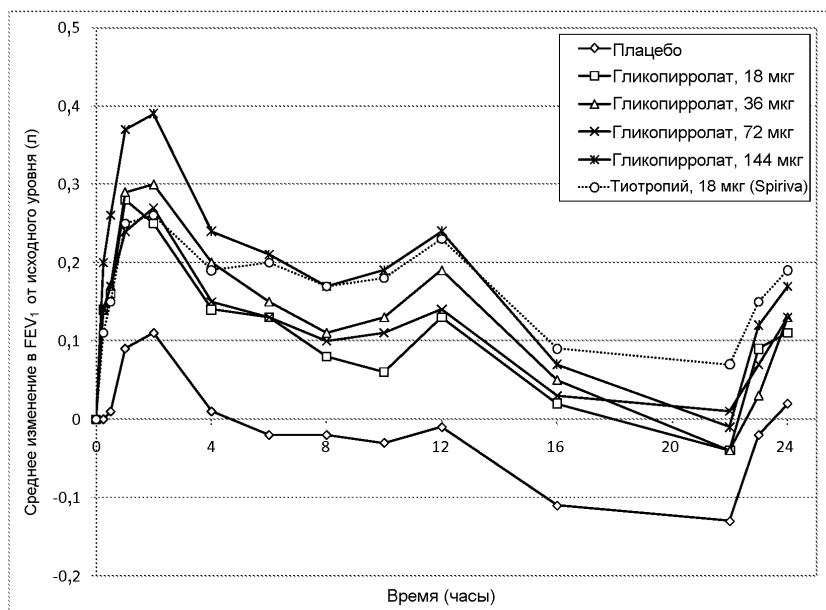
ФИГ. 4

5/30



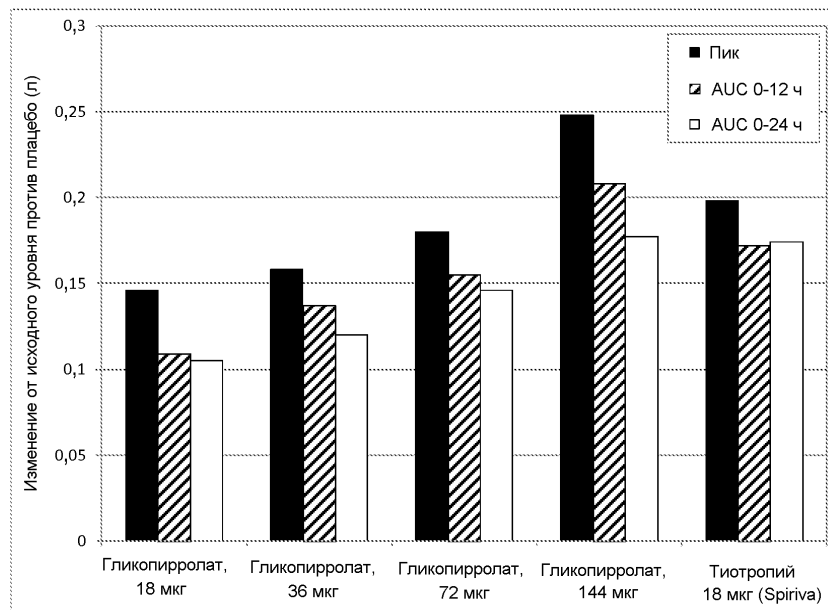
ФИГ. 5

6/30



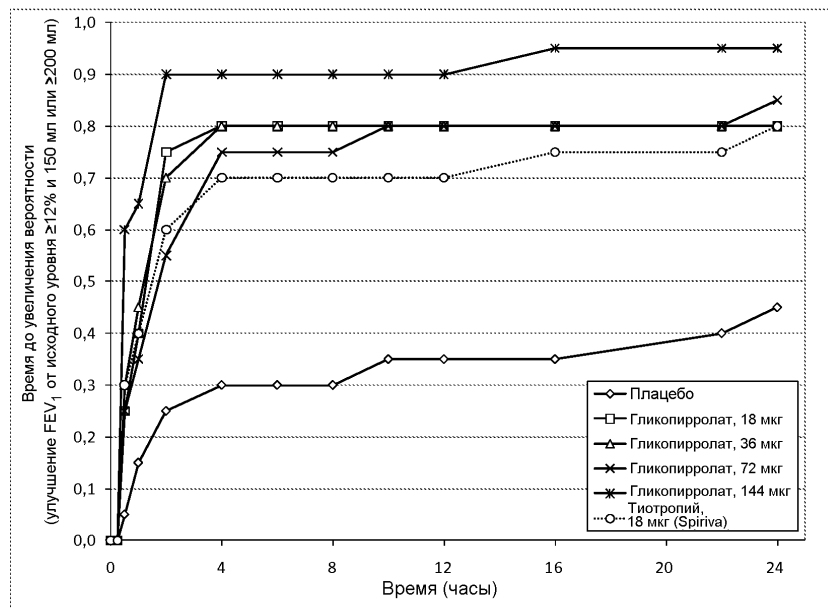
ФИГ. 6

7/30



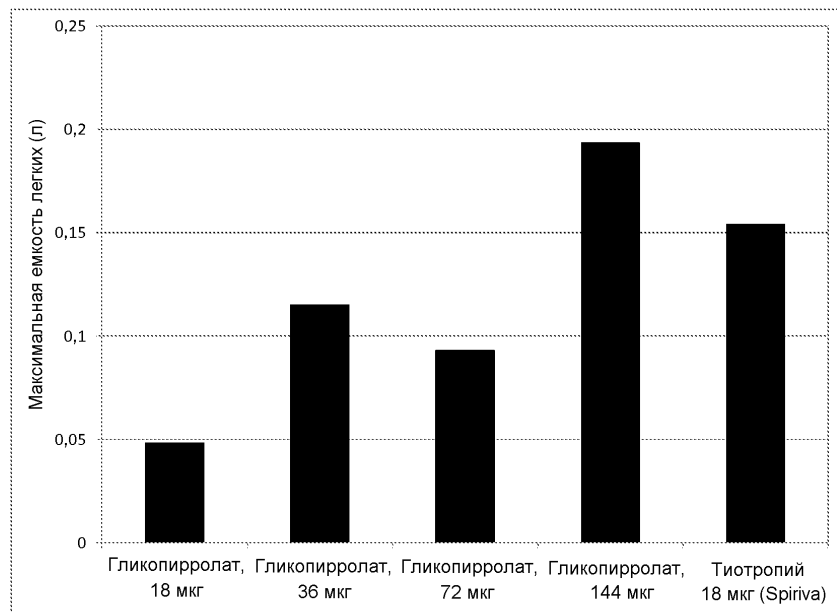
ФИГ. 7

8/30



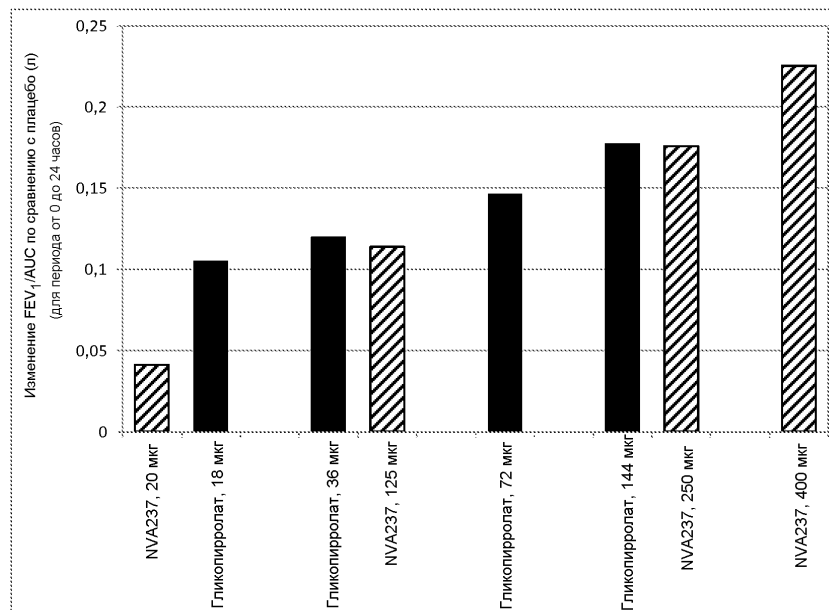
ФИГ. 8

9/30



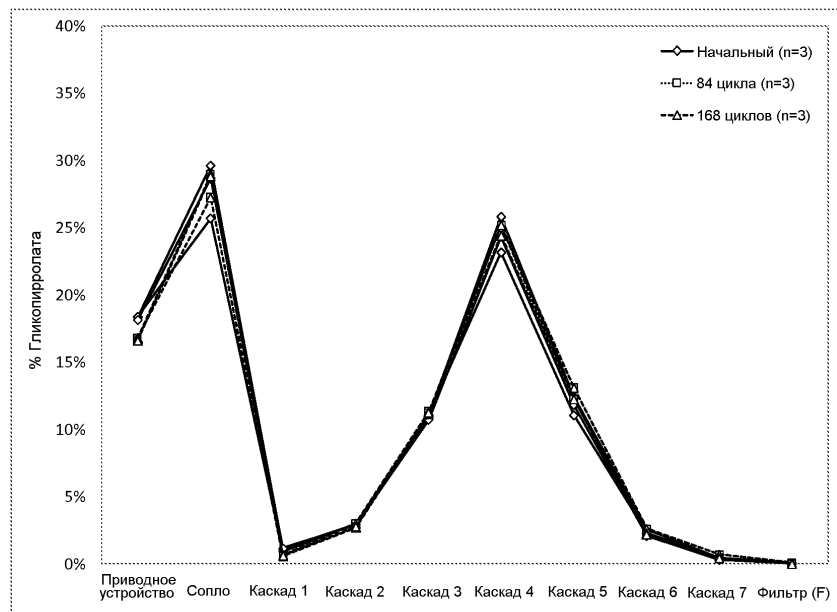
ФИГ. 9

10/30



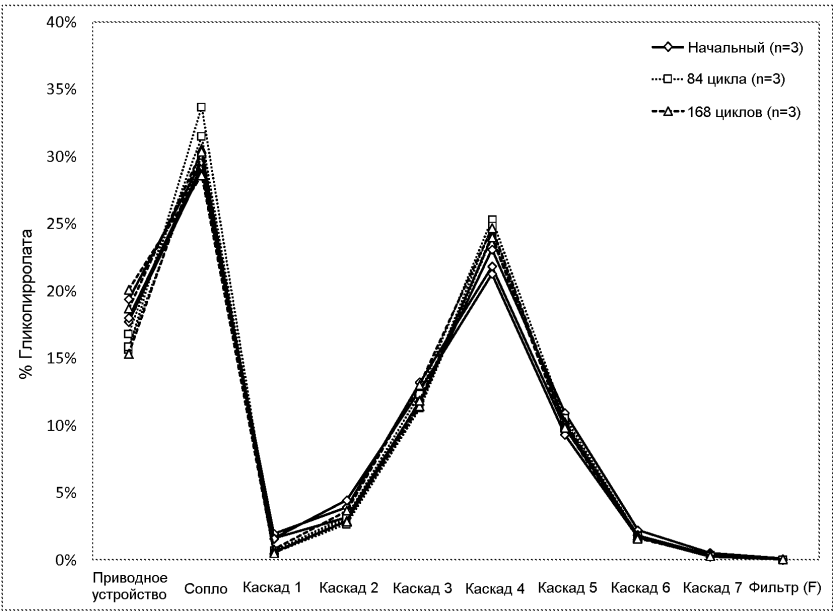
ФИГ. 10

11/30



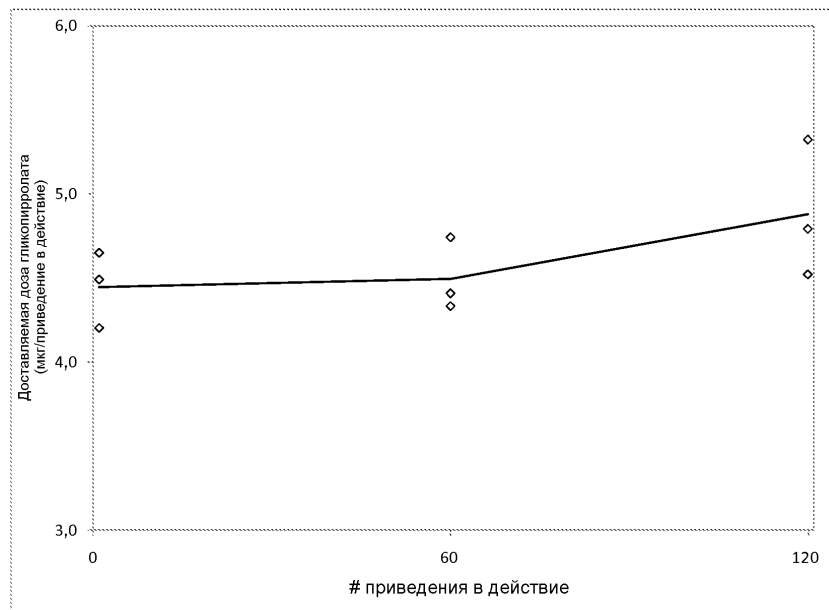
ФИГ. 11

12/30



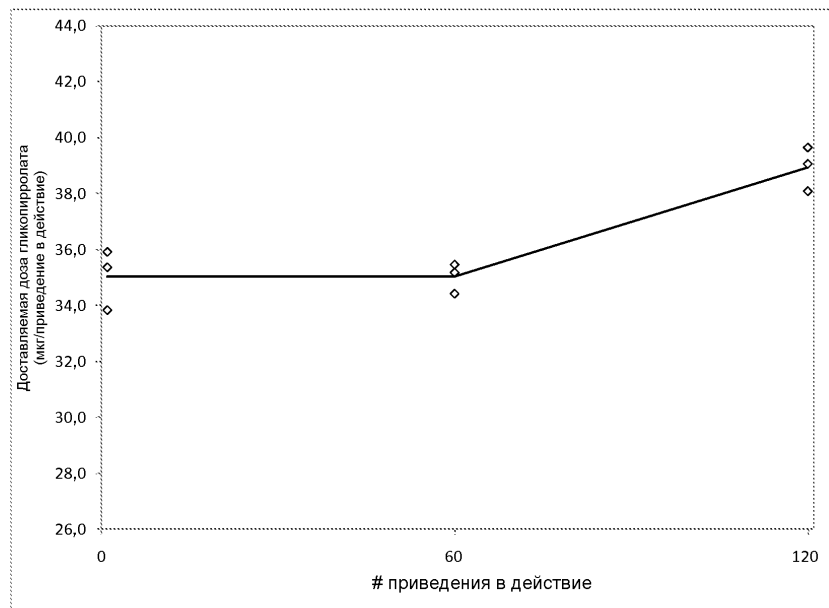
ФИГ. 12

13/30



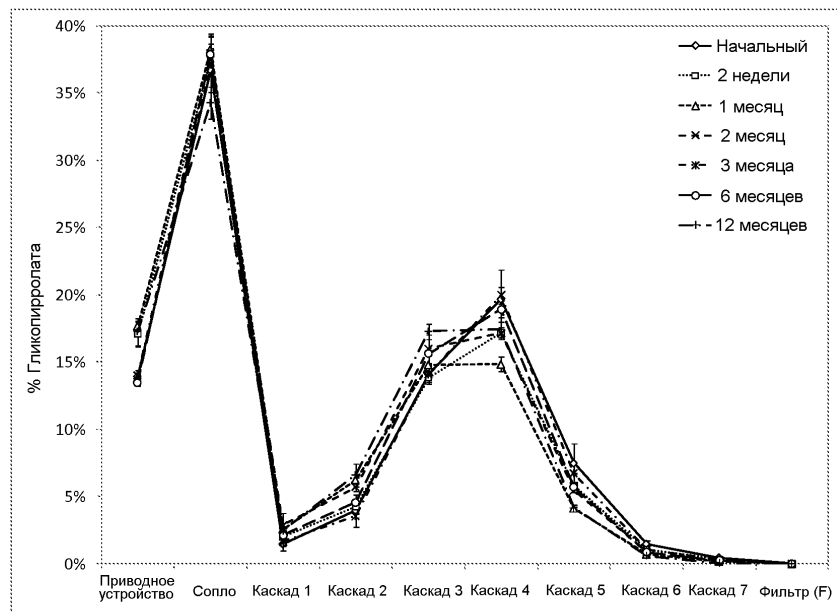
ФИГ. 13

14/30



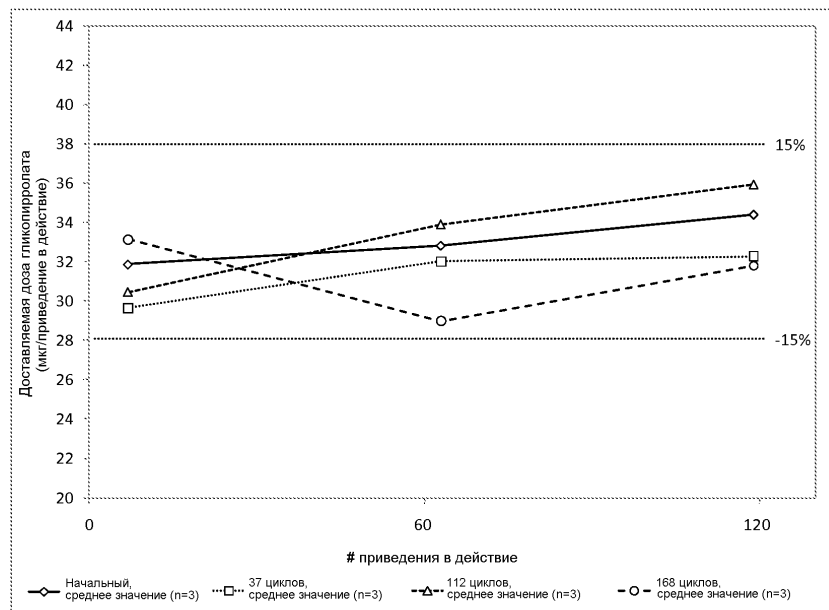
ФИГ. 14

15/30



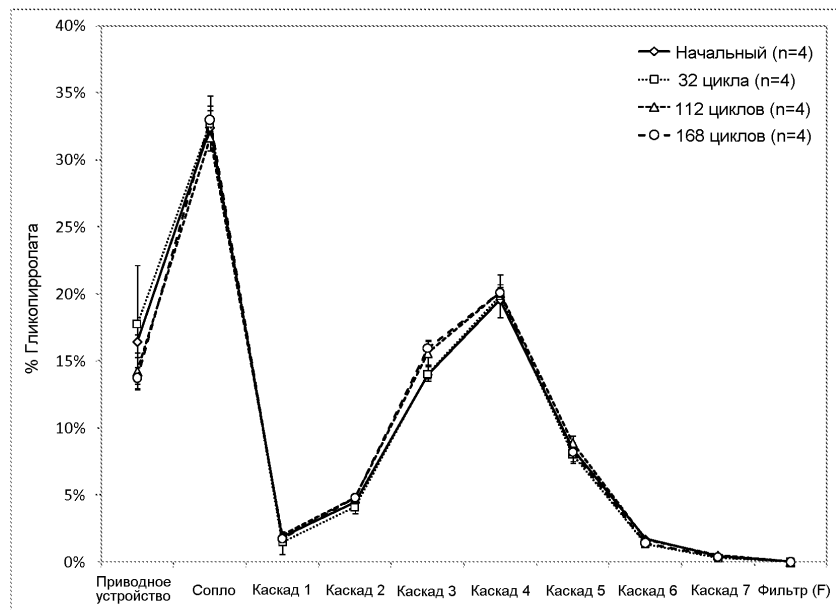
ФИГ. 15

16/30



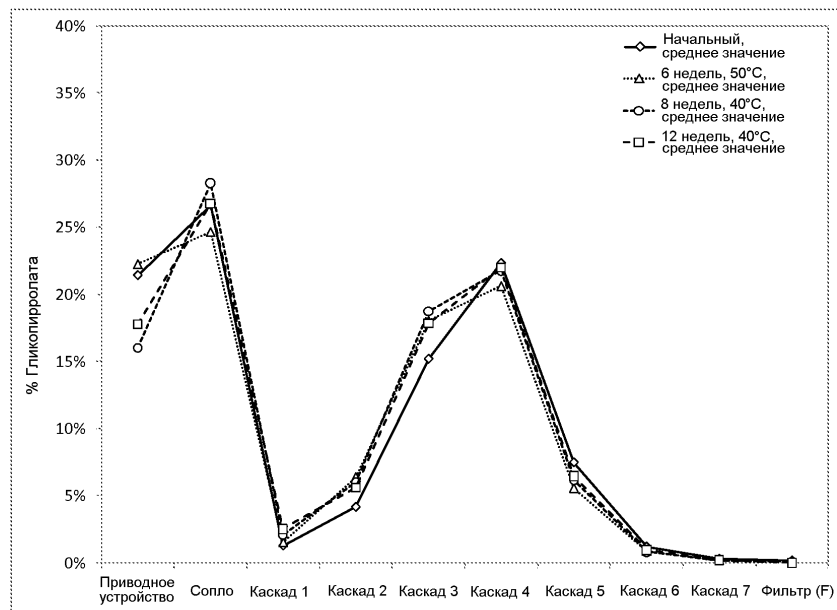
ФИГ. 16

17/30



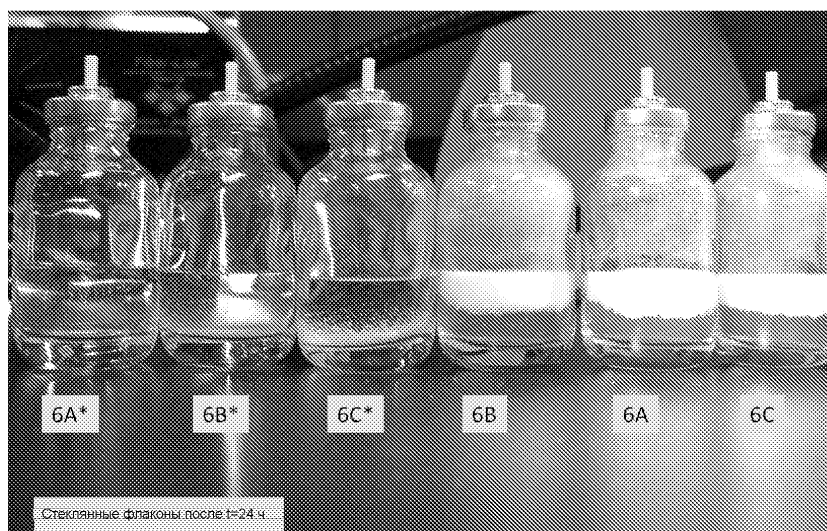
ФИГ. 17

18/30



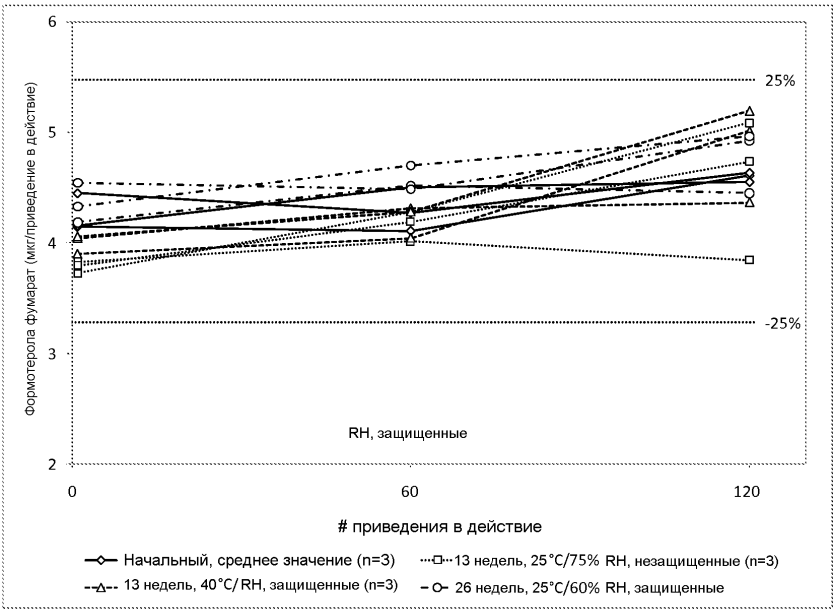
ФИГ. 18

19/30



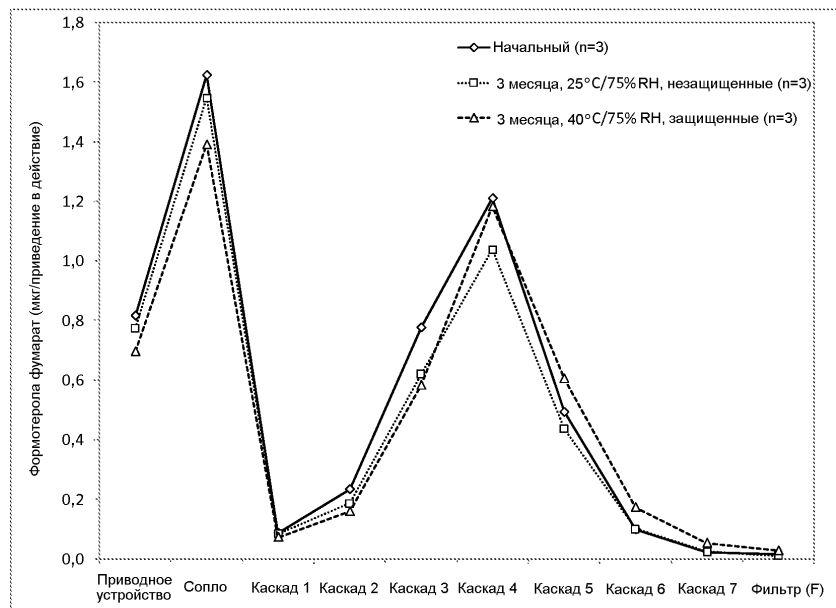
ФИГ. 19

20/30



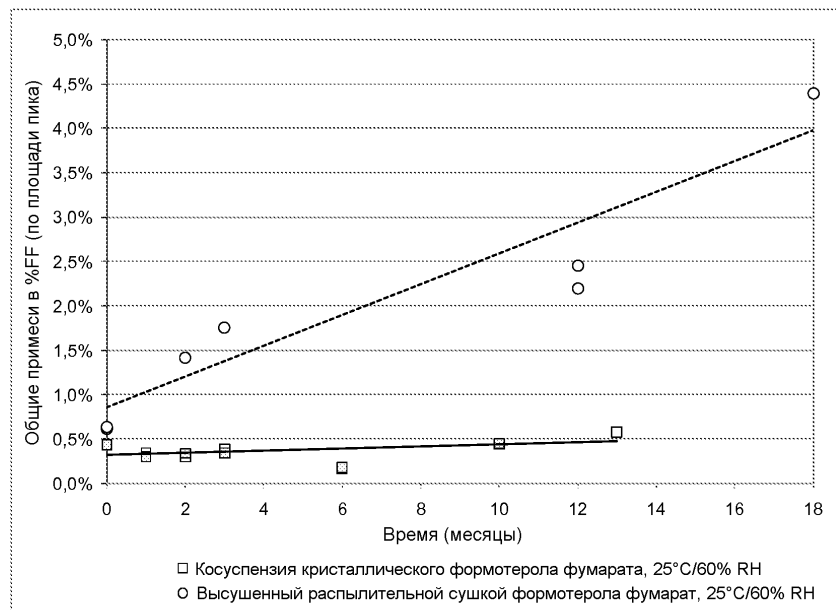
ФИГ. 20

21/30



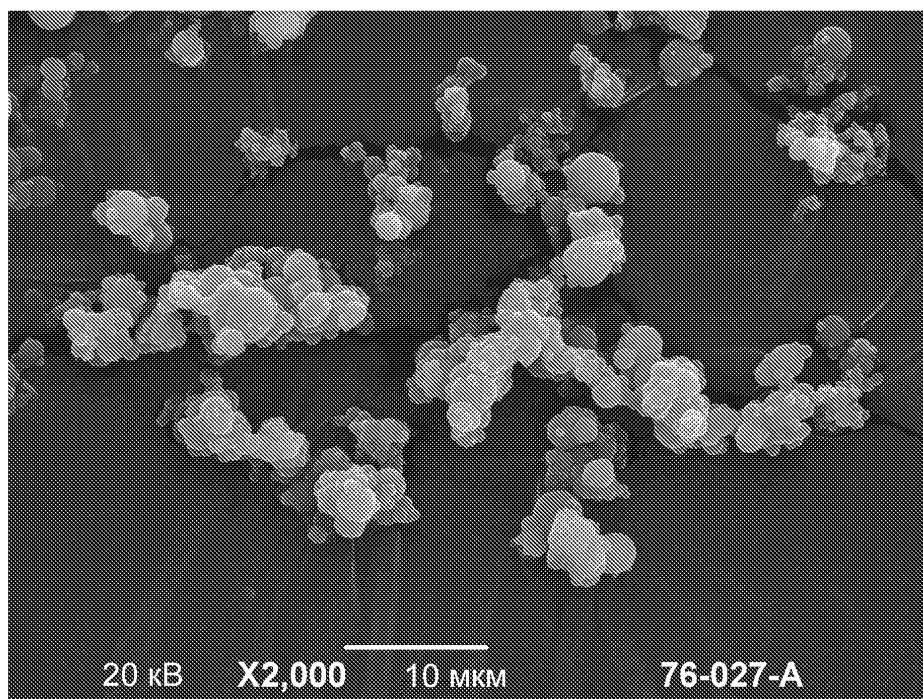
ФИГ. 21

22/30



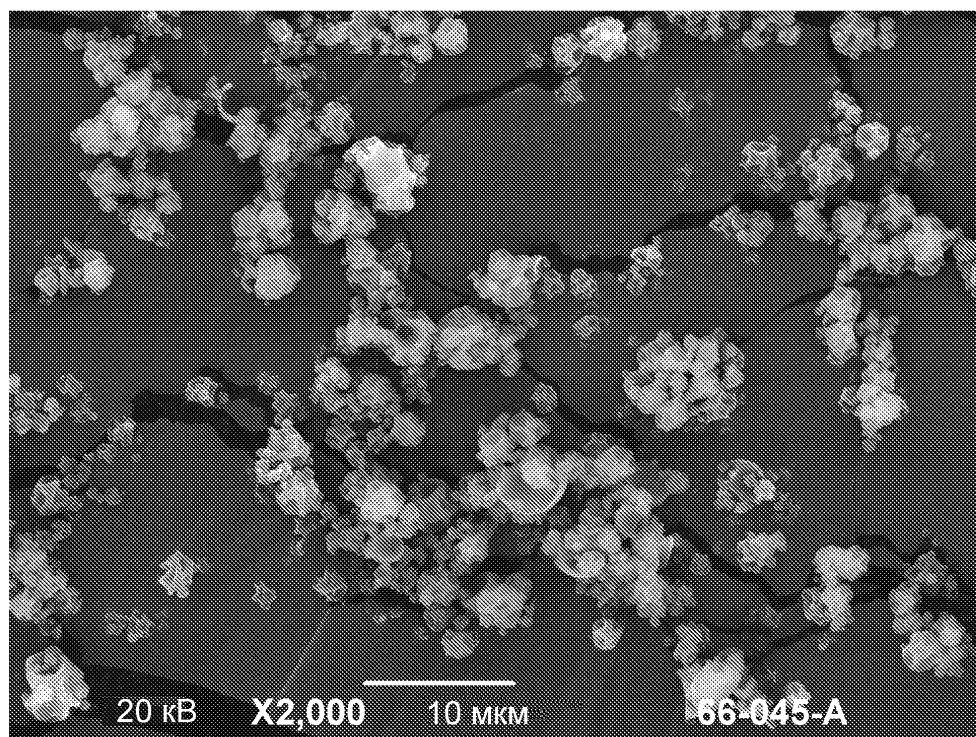
ФИГ. 22

23/30



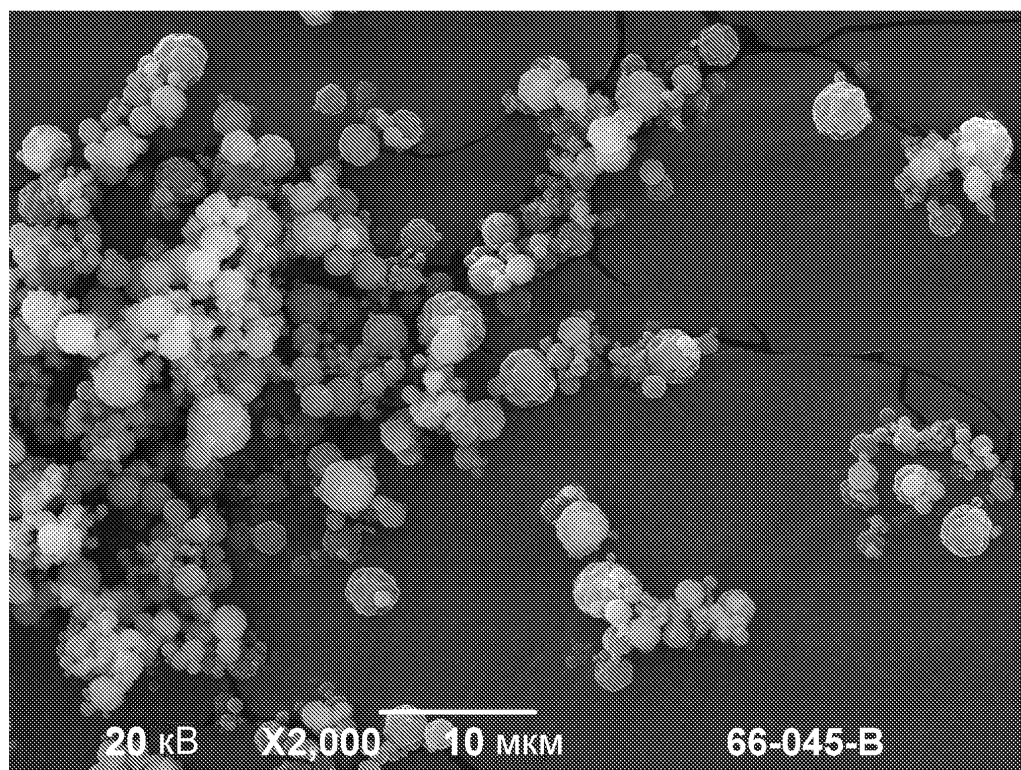
ФИГ. 23

24/30



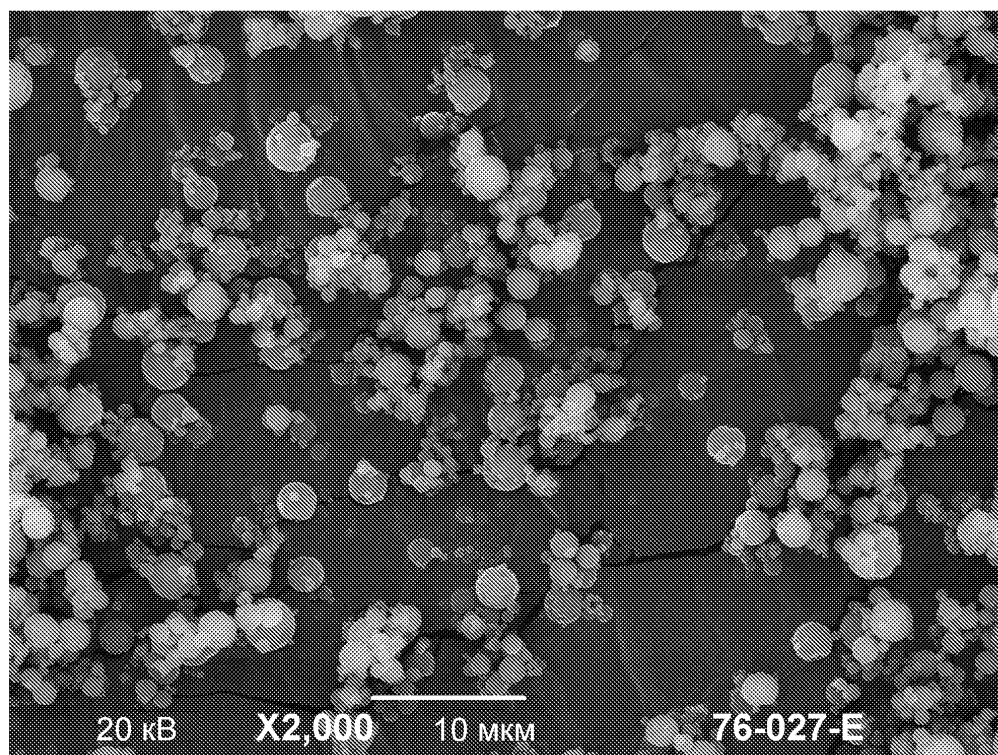
ФИГ. 24

25/30



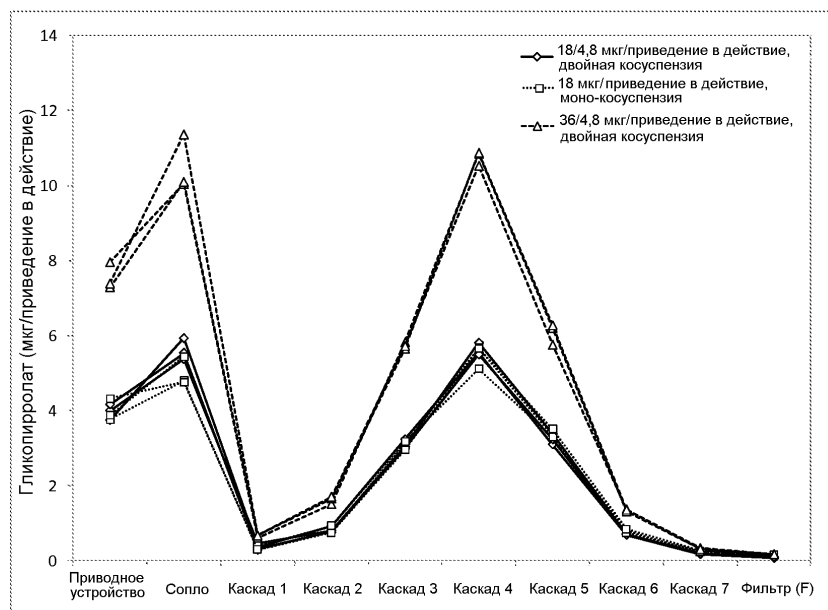
ФИГ. 25

26/30



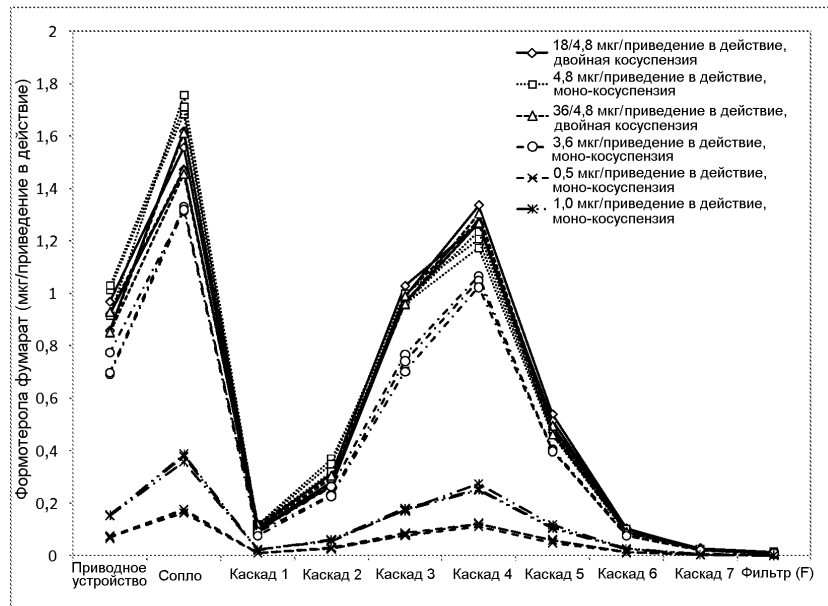
ФИГ. 26

27/30



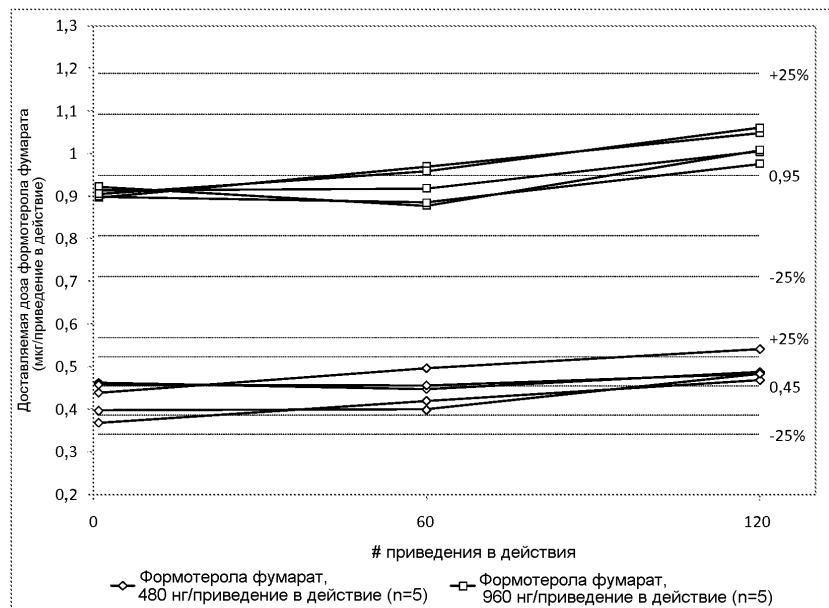
ФИГ. 27

28/30



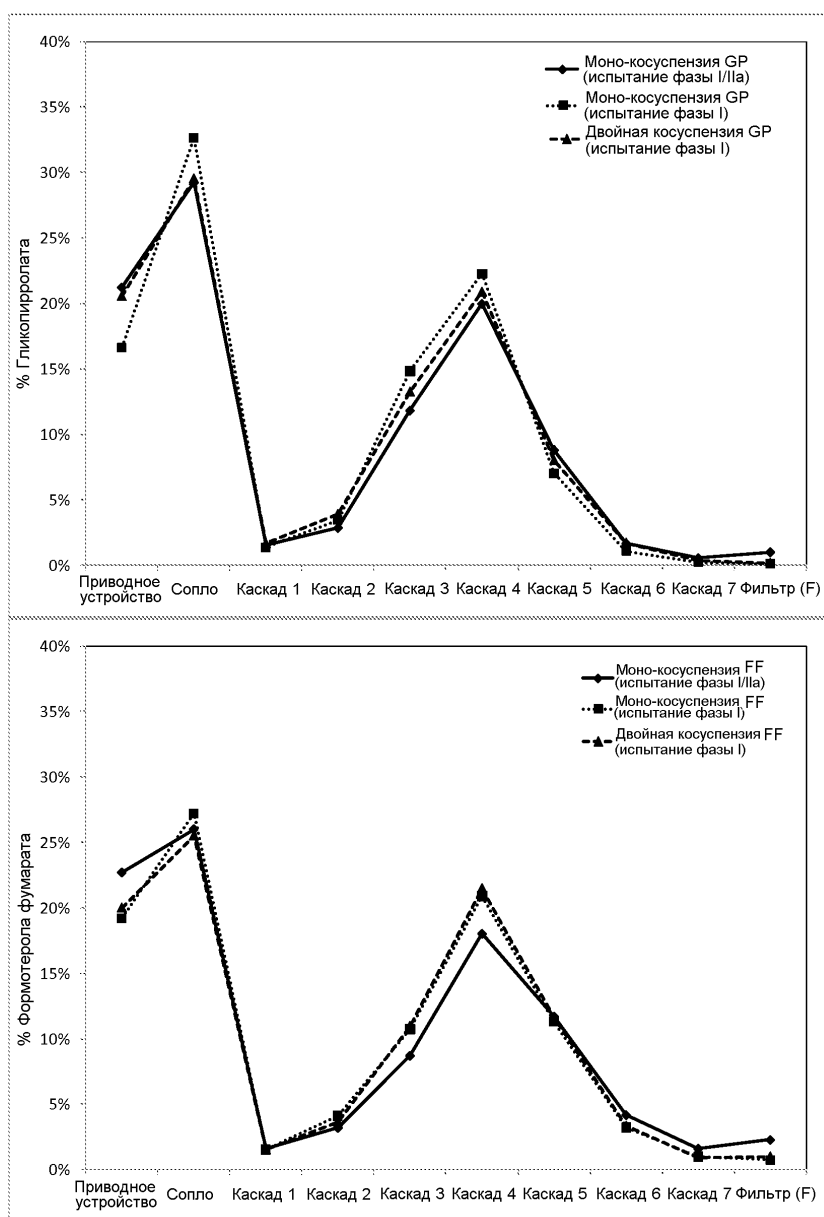
ФИГ. 28

29/30



ФИГ. 29

30/30



ФИГ. 30