



(51) МПК  
*A61K 9/12* (2006.01)  
*A61M 15/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011154083/15, 28.05.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 28.05.2010

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

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2013 Бюл. № 19

(45) Опубликовано: 10.04.2016 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2008063719 A1, 13.03.2008. **Guidance for Industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products - Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2002. EP 1019021 B1, 03.09.2003. Оксис** (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.12.2011

(86) Заявка РСТ:  
 US 2010/036650 (28.05.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2010/138862 (02.12.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
 ООО "Юридическая фирма Городиский 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)**

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ДОСТАВКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ И СИСТЕМЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой козуспензию для респираторной доставки активного вещества с

помощью ингалятора с отмеряемой дозой, причем козуспензия содержит: суспензионную среду, содержащую фармацевтически приемлемый пропеллент; множество твердых

микронизированных частиц активного вещества; и множество пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, иных, чем частицы активного вещества, и включающих сухие перфорированные микроструктуры частиц фосфолипида, которые по существу нерастворимы в пропелленте, и где частицы активного вещества присоединены к

суспендирующим частицам с образованием косуспензии путем диспергирования с суспендирующими частицами в суспензионной среде. Изобретение обеспечивает расширение ассортимента стабильных при хранении лекарственных препаратов, представляющих собой суспензию для ингаляции. 9 н. и 60 з.п. ф-лы, 39 ил., 27 табл., 26 пр.

(56) (продолжение):

Турбухалер Порошок для ингаляций дозированный. No. П N013937/01, 2007-05-31 от AstraZeneca AB (Швеция). РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ РЛС.

R U 2 5 8 0 3 1 5 C 2

R U 2 5 8 0 3 1 5 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 580 315**<sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/12* (2006.01)  
*A61M 15/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011154083/15, 28.05.2010**

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

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**

(43) Application published: **10.07.2013 Bull. № 19**

(45) Date of publication: **10.04.2016 Bull. № 10**

(85) Commencement of national phase: **29.12.2011**

(86) PCT application:  
**US 2010/036650 (28.05.2010)**

(87) PCT publication:  
**WO 2010/138862 (02.12.2010)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "JUridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

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

(73) Proprietor(s):

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

(54) **COMPOSITIONS FOR RESPIRATORY DELIVERY OF ACTIVE SUBSTANCES AND METHODS AND SYSTEMS CONNECTED THEREWITH**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention represents co-suspension for respiratory delivery of active substance by means of inhalator with measured dose, with co-suspension containing: suspension medium, which contains pharmaceutically acceptable propellant; multitude of solid micronized particles of active substance; and multitude of suitable for inhalation suspending particles, different from particles of active substance, and

including dry perforated microstructures of phospholipid particles, which in fact are insoluble in propellant, and where particles of active substance are bound to suspending particles with formation of co-suspension by dispersion with suspending particles in suspension medium.

EFFECT: extension of assortment of stable in storage medications, representing inhalation suspension.

69 cl, 39 dwg, 27 tbl, 26 ex

R U 2 5 8 0 3 1 5 C 2

R U 2 5 8 0 3 1 5 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

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 активных веществ 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 виде суспензии. Как правило, в MDI используется пропеллент с относительно высоким давлением пара для выталкивания аэрозольных 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 MDI, как правило, предоставляют в виде 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 может 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 может 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 единообразия 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 являлось включение частиц-носителей тонких частиц, таких как лактоза. Использование 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, суспендируют в пропелленте или пропеллентной системе, часто используют поверхностно-активные вещества для покрытия поверхностей активного средства, чтобы минимизировать или предупредить 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 показывают отличающиеся характеристики растворимости в не-CFC пропеллентах.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 представлен график, изображающий распределение размера частиц, которое проявляла иллюстративная косуспензионная композиция согласно настоящему изобретению, которая включала гликопирролат, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, в качестве активного вещества. MDI с косуспензией подвергали циклическому изменению температурных условий (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 изобретению, которая включала гликопирролат, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, в качестве активного вещества. MDI с косуспензией подвергали циклическому изменению температурных условий (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, изображающий распределение размера частиц иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему изобретению, содержащей 4,5 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой циклическому изменению температурных условий (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5 или 40°C).

На фиг.6 представлен график, изображающий распределение размера частиц

иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему изобретению, содержащей 36 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой циклическому изменению температурных условий (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5

5 или 40°C).

На фиг.7 представлен график, на котором изображена доставляемая доза на протяжении нахождения в емкости иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему изобретению, содержащей 4,5 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц.

10 На фиг.8 представлен график, на котором изображена доставляемая доза на протяжении нахождения в емкости иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему изобретению, содержащей 36 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц.

На фиг.9 представлен график, на котором изображено распределение размера частиц иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему изобретению, содержащей 36 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой хранению в течение 12 месяцев при 25°C/60% RH в отсутствие защиты.

На фиг.10 представлен график, на котором изображена доставляемая доза на протяжении нахождения в емкости иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему изобретению, содержащей 32 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой циклическому изменению температурных условий (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5 или 40°C).

25 На фиг.11 представлен график, на котором изображено распределение размера частиц иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему изобретению, содержащей 32 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой циклическому изменению температурных условий (чередование выдерживания в течение 6 ч при -5

30 или 40°C).

На фиг.12 представлен график, изображающий распределение размера частиц иллюстративной косуспензии гликопирролата, полученной согласно настоящему изобретению, содержащей 24 мкг гликопирролата на доставляемую при приведении в действие дозу и 6 мг/мл суспендирующих частиц и подвергнутой хранению в течение 6

35 недель при 50°C/относительной влажности окружающей среды и в течение 12 недель при 40°C.

На фиг.13 представлена фотография, которая дает возможность визуализации косуспензионных композиций, полученных согласно настоящему изобретению, которые включают частицы активного вещества формотеролфумарата.

40 На фиг.14 представлен график, на котором представлено единообразие доставляемой дозы, достигаемое с помощью косуспензионных композиций формотерола, полученных согласно настоящему изобретению.

На фиг.15 представлен график, на котором показано распределение аэродинамического размера частиц, определенное с помощью каскадного импактора иллюстративных косуспензионных композиций формотерола, полученных согласно настоящему изобретению и хранившихся в течение трех месяцев при 25°C/75% RH с защитной оберткой или при 40°C/75% RH с защитной оберткой.

На фиг.16 представлен график, на котором изображена химическая стабильность

иллюстративных косуспензионных композиций, включающих кристаллический формотерол в качестве активного вещества. Результаты, представленные на этой фигуре, дают возможность сравнить химическую стабильность формотерола, достигаемую в косуспензионной композиции, изготовленной с использованием 5 материала в виде кристаллического формотерола, с химической стабильностью суспензионных составов, полученных с использованием высушенного распылительной сушкой формотеролфумарата.

На фиг.17-20 представлены электронные микрофотографии суспендирующих частиц, полученных из различных материалов, причем на фиг.17 представлена микрофотография 10 суспендирующих частиц трегалозы, на фиг.18 представлена микрофотография суспендирующих частиц HP- $\beta$ -циклодекстрина, на фиг.19 представлена микрофотография суспендирующих частиц Ficoll MP70, и на фиг.20 представлена микрофотография суспендирующих частиц инулина.

На фиг.21 представлен график, на котором показано распределение 15 аэродинамического размера частиц, определенное путем последовательного сжатия иллюстративных косуспензионных композиций, полученных согласно настоящему изобретению и включающих частицы активного вещества гликопирролата.

На фиг.22 представлен график, на котором показано распределение 20 аэродинамического размера частиц, определенное путем последовательного сжатия иллюстративных косуспензионных композиций, полученных согласно настоящему изобретению и включающих частицы активного вещества формотерола.

На фиг.23 представлен график, на котором изображено единообразие доставляемой дозы, достигаемое с помощью косуспензионных композиций формотерола сверхнизкой 25 дозы, полученных согласно настоящему изобретению.

На фиг.24 представлен график, на котором изображено единообразие доставляемой дозы, достигаемое с помощью косуспензионного состава, содержащего гликопирролат и формотеролфумарат, полученного согласно настоящему изобретению.

На фиг.25 представлен график, на котором изображено соотношение доставляемой дозы для косуспензионного состава, описанного для фиг.24.

На фиг.26 представлен график, на котором изображено единообразие доставляемой 30 дозы второго косуспензионного состава, содержащего формотеролфумарат и гликопирролат, полученного согласно настоящему изобретению.

На фиг.27 представлен график, на котором изображено соотношение доставляемой дозы для второго косуспензионного состава, описанного для фиг.26.

На фиг.28 представлен график, на котором изображено единообразие доставляемой 35 дозы гликопирролата и формотеролфумарата в косуспензионном составе, полученном согласно настоящему изобретению, при хранении в различных условиях, как указано.

На фиг.29 представлен график, изображающий распределение размера частиц гликопирролата (сверху) и формотерола (снизу) в иллюстративных косуспензионных 40 составах, полученных согласно настоящему изобретению, при хранении в различных условиях, как указано.

На фиг.30 представлены графики, иллюстрирующие распределение размера частиц гликопирролата (сверху) и формотерола (снизу), достигаемое с помощью иллюстративной косуспензии при хранении в указанных условиях.

На фиг.31 представлены графики, иллюстрирующие распределение размера частиц гликопирролата (сверху) и формотерола (снизу), достигаемое с помощью иллюстративной двойной косуспензии, по сравнению с распределением размера частиц, достигаемым с помощью составов, включающих либо только гликопирролат, либо

только формотеролфумарат.

На фиг.32 представлен график, на котором изображено распределение размера частиц формотеролфумарата, достигаемое с помощью косуспензии, полученной согласно настоящему изобретению, которая включала частицы активного вещества, представляющего собой микрокристаллический формотеролфумарат и гликопирролат, по сравнению с косуспензией, содержащей только кристаллический формотеролфумарат.

На фиг.33 представлен график, на котором показано распределение размера частиц гликопирролата, достигаемое с помощью двойной косуспензии, полученной согласно настоящему изобретению, которая включала частицы активного вещества, представляющего собой микрокристаллический гликопирролат, и частицы активного вещества, представляющего собой микрокристаллический формотеролфумарат, с двумя различными распределениями размера частиц (обозначенных как "тонкие" и "грубые") или высушенный распылительной сушкой формотеролфумарат.

На фиг.34 представлен график, на котором изображено распределение размера частиц формотеролфумарата, достигаемое с помощью второй двойной косуспензии, полученной согласно настоящему изобретению, которая включала микрокристаллические частицы активного вещества формотеролфумарата и микрокристаллические частицы активного вещества гликопирролата, по сравнению с косуспензией, которая содержала микрокристаллические частицы активного вещества гликопирролата и высушенные распылительной сушкой частицы формотеролфумарата.

На фиг.35 представлен график, на котором изображено единообразие доставляемой дозы гликопирролата и формотеролфумарата в иллюстративном двойном косуспензионном составе, полученном согласно настоящему изобретению.

На фиг.36 представлено единообразие доставляемой дозы для каждого активного вещества, включенного в иллюстративную тройную косуспензионную композицию, которая включала частицы активного вещества, представляющего собой микрокристаллический гликопирролат, формотеролфумарат и мометазонфураат.

На фиг.37 представлен график, на котором изображено распределение аэродинамических размеров частиц формотеролфумарата, достигаемое в тройной косуспензии, полученной согласно настоящему изобретению, которая включала частицы активного вещества, представляющего собой микрокристаллический гликопирролат, формотеролфумарат и мометазонфураат, по сравнению с распределением аэродинамических размеров частиц, достигаемым в двойной косуспензии, которая включала гликопирролат и формотеролфумарат.

На фиг.38 представлен график, на котором изображено распределение аэродинамических размеров частиц гликопирролата, достигаемое в тройной косуспензии, полученной согласно настоящему изобретению, которая включала частицы активного вещества, представляющего собой микрокристаллический гликопирролат, формотеролфумарат и мометазонфураат, по сравнению с распределением аэродинамических размеров частиц, которые включали гликопирролат и формотеролфумарат.

На фиг.39 представлен график, на котором изображено распределение аэродинамических размеров частиц гликопирролата и тиотропийбромида, достигаемое с помощью тройной косуспензии, полученной согласно настоящему изобретению, которая, в дополнение к гликопирролату или тиотропийбромиду, включала частицы активного вещества, представляющего собой микрокристаллический формотеролфумарат и мометазонфураат.

Подробное описание



Настоящее изобретение относится к композициям, способам и системам для респираторной доставки одного или нескольких активных веществ. В конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, изготавливают для легочной доставки одного или нескольких активных веществ с помощью MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут быть изготовлены для назальной доставки с помощью MDI. Способы, описанные в данном описании, включают способы стабилизации составов, включающих одно или несколько активных веществ для респираторной доставки, а также способы легочной доставки активных веществ. В конкретных вариантах осуществления способы, описанные в данном описании, включают способы стабилизации составов, включающих одно или несколько активных веществ, имеющих конкретные характеристики, таких как сильнодействующие и высоко сильнодействующие активные вещества и активные вещества с конкретными характеристиками в отношении растворимости. В других вариантах осуществления способы, описанные в данном описании, включают способы обеспечения доставки таких активных веществ пациенту. Также в данном описании описаны системы легочной доставки одного или нескольких активных веществ, причем конкретные варианты осуществления таких систем включают систему MDI, в которой используют композиция, как описано в данном описании.

В конкретных вариантах осуществления способы, описанные в данном описании, включают способы лечения легочного заболевания или нарушения, поддающихся лечению путем респираторной доставки козуспензионной композиции, как описано в данном описании. Например, композиции, способы и системы, описанные в данном описании, можно использовать для лечения воспалительных или обструктивных легочных заболеваний или состояний. В определенных вариантах осуществления композиции, способы и системы, описанные в данном описании, 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, например, LAMA, LABA, кортикостероида или другого активного вещества, как описано в данном описании, либо отдельно, либо в комбинации с другими способами терапии. В определенных вариантах осуществления композиции, системы и способы, описанные в данном описании, можно применять при лечении воспаления и обструкции легких, ассоциированных с кистозным фиброзом. Как используют в данном описании, термины "COPD" и "хроническое обструктивное заболевание легких" 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 данном описании, термин "астма" относится к астме любого типа или генеза, включая эндогенную (неаллергическую) астму 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.

Хорошо понятно, что варианты осуществления, как, главным образом, описано в

данном описании, являются иллюстративными. Представленное ниже более подробное описание различных вариантов осуществления не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, и является только конкретным примером различных вариантов осуществления. По существу, подробности, приведенные в данном описании, могут включать независимо патентоспособный объект. Более того, порядок стадий или действий в способах, описанных применительно к вариантам осуществления, описанным в данном описании, 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.

#### Определения

Если конкретно не определено иное, технические термины, как используют в данном описании, имеют их обычное подразумеваемое в данной области значение.

Представленные ниже термины определены конкретно для ясности.

Термин "активное вещество" используют в данном описании, как включающий любое вещество, лекарственное средство, соединение, композицию или другое вещество, которое может быть использовано на человеке или животном или введено человеку или животному для любой цели, включая терапевтические, фармацевтические, фармакологические, диагностические, косметические и профилактические средства и иммуномодуляторы. Термин "активное вещество" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "лекарственное средство", "фармацевтическое средство", "медикамент", "лекарственное вещество" или "терапевтическое средство". Как используют в данном описании, "активное вещество" также может охватывать природные или гомеопатические продукты, которые обычно не рассматриваются как терапевтические.

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, 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 контакта и поддержанию контакта частиц друг с другом, так чтобы по существу не было видимого разделения между частицами вследствие их различных 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 данном описании, частицы активного вещества могут ассоциировать с суспендирующими частицами с образованием косуспензии, где по существу отсутствует видимое разделение между суспендирующими частицами и частицами активного вещества или их осадком в виде хлопьев вследствие различий в выталкивающей силе в пропелленте.

"Суспендирующие частицы" относятся к материалу или комбинации материалов,

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

5 Суспендирующие частицы, описанные в данном описании, диспергированы в 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. Примеры суспендирующих частиц включают частицы,  
10 которые имеют размер частиц, который упрощает доставку в дыхательные пути активного вещества, и имеют физические конфигурации, подходящие для изготовления и доставки стабилизированных суспензий, как описано в данном описании.

Термин "косуспензия" относится к суспензии двух или более типов частиц, имеющей различные композиции в суспензионной среде, где частицы одного типа ассоциируют  
15 по меньшей мере частично с 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, модифицированные ассоциацией, могут включать, например,  
20 одно или несколько из скорости агрегации или оседания в виде хлопьев, скорости или 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.

Примеры способов оценки того, присутствует ли косуспензия, включают следующие: если один тип частиц имеет пикнометрическую плотность, превышающую  
25 пикнометрическую плотность пропеллента, и другой тип частиц имеет пикнометрическую плотность более низкую, чем пикнометрическая плотность пропеллента, для определения наличия косуспензии можно использовать визуальное исследование характера отслаивания или оседания. Термин "пикнометрическая плотность" относится к плотности материала, из которого состоит частица, за  
30 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 времени, достаточного для образования осадка или отслоившегося слоя, как правило, на 24 часа. Если осадок или отслоившийся слой  
35 наблюдают в виде полностью или по большей части однородного единого слоя, то присутствует косуспензия. Термин "косуспензия" включает частичные косуспензии, где большая часть по меньшей мере из двух типов частиц ассоциируют с друг с другом, однако может наблюдаться некоторое разделение (т.е. меньше чем большая часть) по меньшей мере двух типов частиц.

40 Пример теста косуспензии может быть проведен 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  
45 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 сравнения 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.

5 В контексте композиции, содержащей или обеспечивающей пригодные для вдыхания агрегаты, частицы, капли и т.д., такой как композиции, описанные в данном описании, 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 дает осадок за стадией  
10 сопла в каскадном импакторе, т.е. сумму дозы, доставляемой в 3 каскада через фильтр 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 данном описании, термин "фракция тонких частиц" или "FPF" относится к доле доставляемого материала  
15 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  
20 в 3 каскада через фильтр в импакторе Next Generation Impactor, работающем при скорости потока 30 л/мин.

Как используют в данном описании, термин "ингибирует" относится к поддающемуся измерению уменьшению тенденции к возникновению явления, симптома или состояния или степени, с которой возникают такие явления, симптомы или состояния. Термин  
25 "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 данном описании, относится к аэродинамическому диаметру аэрозоля, ниже которого  
30 50% массы аэрозоля состоит из частиц с аэродинамическим диаметром, меньшим, чем MMAD, где MMAD вычисляют согласно монографии 601 United States Pharmacopeia ("USP").

Когда используется в данном описании, термин "оптический диаметр" указывает на размер частиц при измерении с помощью режима дифракции Фраунгофера с  
35 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  
40 (движущая сила для оствальдовского созревания) или аморфный материал) растворяется и перекристаллизовывается в более стабильную кристаллическую форму, которая может сосуществовать в равновесии с ее насыщенным раствором пропеллента.

"Пациент" относится к животному, у которого одно или несколько активных веществ, как описано в данном описании, могут иметь терапевтический эффект. В одном варианте  
45 осуществления пациентом является человек.

"Перфорированные микроструктуры" относятся к суспендирующим частицам, которые включают структурную матрицу, которая проявляет, определяет или содержит пустоты, поры, дефекты, полости, пространства, внутриспоровые пространства, щели,

отверстия или углубления, которые дают возможность окружающей суспензионной среде проникать, заполнять или пропитывать микроструктуру, такие как материалы и препараты, описанные в патенте США 6309623, выданном Weers et al., который включен в данное описание посредством ссылки в полном объеме. Преимущественная форма перфорированной микроструктуры, главным образом, не является важной, и в данном описании, предусматривается любая конечная конфигурация, которая обеспечивает желаемые характеристики состава. Таким образом, в одном варианте осуществления перфорированные микроструктуры могут обладать приближенно сферической формой, такой как полые, пористые, высушенные распылительной сушкой микросферы. Однако также могут быть пригодными сплюсненные, рифленые, деформированные или имеющие трещины материалы в виде частиц с любой преобладающей формой или отношением размеров.

Как является справедливым для суспендирующих частиц, описанных в данном описании, 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, в суспендирующие частицы, может повысить стабильность респираторных дисперсий, увеличить отложение в легких и упростить получение суспензии.

Термин "суспензионная среда", как используют в данном описании, 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 данном описании, включает пропеллент.

Как используют в данном описании, 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 данном описании, 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 данном описании.

При указании на активные вещества термин "сильнодействующий" указывает на активные вещества, которые являются терапевтически эффективными при дозах или

ниже доз, составляющих диапазон приблизительно от 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг. Конкретные дозы сильнодействующих активных веществ, как правило, составляют диапазон приблизительно от 100 мкг до приблизительно 100 мг.

5 При указании на активные вещества термин "высоко сильнодействующий" указывает на активные вещества, которые являются терапевтически эффективными при или ниже дозы приблизительно 10 мкг/кг. Конкретные дозы высоко сильнодействующих активных веществ, как правило, составляют диапазон приблизительно вплоть до 100 мкг.

10 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 может быть измерена по единообразию доставляемой дозы, достигаемому с помощью косуспензионных композиций, описанных в данном описании.

15 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  
20 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.

25 Термин "поверхностно-активное вещество", как используют в данном описании, 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  
30 вещества, как правило, обладают гидрофильной частью и липофильной частью, так что при адсорбции к микрочастицам они имеют тенденцию к предоставлению непрерывной фазы 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  
35 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  
40 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  
45 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.

#### 5 Композиции

Композиции, описанные в данном описании, представляют собой косуспензии, которые включают суспензионную среду, содержащую пропеллент, частицы активного вещества и суспендирующие частицы. Безусловно, если желательно, композиции, описанные в данном описании, могут содержать один или несколько дополнительных  
10 компонентов. Более того, можно использовать модификации и комбинации компонентов композиций, описанных в данном описании. Например, частицы активного вещества, включенные в косуспензионные составы, могут содержать два или более активных веществ, или можно использовать два или более различных типов частиц активного  
15 вещества, причем каждый отличающийся тип частиц активного вещества включает одно или несколько отличающихся активных веществ. Альтернативно, два или несколько типов суспендирующих частиц можно использовать в композициях для доставки одного или нескольких активных веществ или частиц активного вещества. Более того, например, композиции могут содержать активное вещество, находящееся в материале, образующем суспендирующую частицу, и другое активное вещество(а), косуспендированное в  
20 качестве частиц активного вещества с суспендирующими частицами.

Было обнаружено, что в составах согласно настоящему изобретению 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  
25 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  
30 суспензиях, которые состоят из смесей различных типов частиц с различной плотностью и различной тенденцией к выпадению осадка в виде хлопьев, характер оседания или отслаивания будет определенным для каждого из различных типов частиц и, как ожидается, это приведет к разделению различных типов частиц в суспензионной среде.

Однако комбинации пропеллента, частиц активного вещества и суспендирующих  
35 частиц, описанных в данном описании, обеспечивают косуспензии, где частицы активного вещества и суспендирующие частицы, описанные в данном описании, 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  
40 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 данном описании, образуют косуспензии, где суспендирующие частицы остаются ассоциированными с частицами активного вещества  
45 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 данном описании, не определяются конкретной пороговой силой ассоциации. Например, можно успешно получать

косуспензию, как предоставлено в данном описании, 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, в конкретных условиях применения пациентом.

Косуспензии частиц активного вещества и суспендирующих частиц согласно настоящему изобретению обеспечивают желаемую химическую стабильность, стабильность суспензии и характеристики доставки активного вещества. Например, в определенных вариантах осуществления, когда косуспензии, как описано в данном описании, находятся в емкости MDI, они могут ингибировать или снижать одно или несколько из следующего: 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. Эффектом таких качеств является обеспечение и сохранение характеристик аэрозоля по мере доставки косуспензионного состава из MDI, чтобы обеспечивались желаемые характеристики фракции тонких частиц, дозы тонких частиц и единообразия доставляемой дозы и по существу сохранялись на протяжении опорожнения емкости MDI, в которой содержится косуспензионный состав. Кроме того, косуспензии согласно настоящему изобретению могут обеспечивать стабильный состав, который предоставляет соответствующие характеристики дозирования, даже для сильнодействующих и высоко сильнодействующих средств, при одновременном применении сравнительно с простой суспензионной средой HFA, которая не требует модификации путем добавления, например, соразтворителей, антирастворителей, солюбилизующих веществ или адьювантов.

Предоставление косуспензии согласно настоящему изобретению также может упростить изготовление, доставку и дозирование желаемых активных веществ. Без связи с конкретной теорией, полагают, что путем обеспечения косуспензии частиц активного вещества и суспендирующих частиц, доставку, физическую стабильность 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. Более того, в конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном описании, можно изготавливать с не-CFC пропеллентом или пропеллентной системой, по существу не содержащей антирастворителей, солюбилизующих веществ, соразтворителей или адьювантов.

Косуспензионные композиции, изготовленные согласно настоящим методикам, могут ингибировать физическую и химическую деградацию активных веществ, включенных в них. Например, в конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут ингибировать одно или несколько из химической деградации, оседания в виде хлопьев, агрегации и опосредуемого раствором преобразования активных веществ, включенных в композиции. Химическая стабильность и стабильность суспензии, обеспечиваемые косуспензионными композициями, описанными в данном описании, дают возможность распределения композиции таким образом, чтобы обеспечивалось желаемое единообразие доставляемой дозы при опорожении емкости MDI ("DDU"), даже когда активные вещества, подлежащие доставке, являются высоко сильнодействующими и доставляются в очень низких дозах.



Косуспензионные композиции, как описано в данном описании, могут обеспечивать DDU  $\pm 30\%$  или лучше для каждого из активных веществ, включенных в них. В одном таком варианте осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают DDU  $\pm 25\%$  или лучше для каждого из активных веществ, включенных в них. В другом таком варианте осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают DDU  $\pm 20\%$  или лучше для каждого из активных веществ, включенных в них. Более того, косуспензионные композиции согласно настоящему изобретению действуют, по существу сохраняя характеристики FPF и FPD на протяжении опорожнения емкости MDI, даже после воздействия условий ускоренной деградации. Например, композиции согласно настоящему изобретению сохраняют вплоть до 80%, 90%, 95% или более исходных характеристик FPF или FPD, даже после воздействия условий ускоренной деградации.

Косуспензионные композиции, описанные в данном описании, обеспечивают дополнительную пользу для достижения таких характеристик при изготовлении с использованием не-CFC-пропеллентов. В конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают одно или несколько из заданных DDU, FPF или FPD при изготовлении с суспензионной средой, содержащей только один или несколько не-CFC пропеллентов и не требующей модификации характеристик не-CFC пропеллента, таких как модификации путем добавления, например, одного или нескольких соразработителей, антирастворителей, солюбилизирующих средств, адъювантов или других модифицирующих пропеллент материалов.

#### Суспензионная среда

Суспензионная среда, включенная в композицию, описанную в данном описании, включает один или несколько пропеллентов. Как правило, пригодные пропелленты для использования 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. Примеры совместимых пропеллентов включают гидрофторалканы (HFA), перфторированные соединения (PFC) и хлорфторуглероды (CFC).

Конкретные примеры пропеллентов, которые можно использовать для образования суспензионной среды косуспензий, описанных в данном описании, 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 ( $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ) (HFA-227), перфторэтан, моноклорфторметан, 1,1-дифторэтан и их комбинации. Более того, пригодные пропелленты включают, например: углеводороды короткой цепи; водородсодержащие  $\text{C}_{1-4}$  хлорфторуглероды, такие как  $\text{CH}_2\text{ClF}$ ,  $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$ ,  $\text{CF}_3\text{CHClF}$ ,  $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$ ,  $\text{HClFCHF}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$  и  $\text{CClF}_2\text{CH}_3$ ; водородсодержащие  $\text{C}_{1-4}$  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  $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ; 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, фторциклогептан, фторметилциклогептан, фторгексан, фторциклогексан, фторпентан, фторциклопентан, фторметилциклопентан, фтордиметилциклопентаны, фторметилциклобутан, фтордиметилциклобутан, фтортриметилциклобутан, фторбутан, фторциклобутан, фторпропан, простые фторсодержащие эфиры, простые

фторсодержащие полиэферы и фтортриэтиламины. Эти соединения можно использовать отдельно или в комбинации с более летучими пропеллентами.

В дополнение к указанным выше фторуглеродам и гидрофторалканам в качестве суспензионной среды также можно использовать различные примеры хлорфторуглеродов и замещенных фторированных соединений. В этом отношении также 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-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. Таким образом, для образования стабилизированных суспензий, описанных в данном описании, может быть использовано 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. В некоторых вариантах осуществления относительно летучие соединения можно смешивать с компонентами с более низким давлением пара для обеспечения 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 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 вариантах осуществления эти соединения с более низким давлением пара присутствуют на относительно низком уровне. Такие соединения могут быть добавлены непосредственно в суспензионную среду или они могут быть ассоциированы с суспендирующими частицами.

В некоторых вариантах осуществления суспензионная среда может быть образована из пропеллента или пропеллентной системы, которые по существу не содержат дополнительных материалов, включая, например, антирастворители, солюбилизующие вещества, соразтворители или адьюванты. Однако в других вариантах осуществления, в зависимости от выбора пропеллента, свойств суспендирующих частиц или природы активных веществ, подлежащих доставке, можно добавлять дополнительные материалы, например, такие как один или несколько из подходящих антирастворителей, солюбилизующих средств, соразтворителей или адьювантов, например, для коррекции давления пара, стабильности или растворимости суспендированных частиц. Например, в суспензионную среду с пропеллентом могут быть включены пропан, этанол, изопропиловый спирт, бутан, изобутан, пентан, изопентан или простой диалкиловый эфир, такой как диметилловый 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 используется пропеллент может содержать приблизительно вплоть до 1% масс./масс. летучего сорастворителя или адьюванта, такого как углеводород или фторуглерод. В других вариантах осуществления суспензионная среда может содержать приблизительно менее чем 0,01%, 0,1% или 0,5% масс./масс. сорастворителя или адьюванта. Когда в суспензионную среду включен PVP или PEG, такие компоненты могут быть включены в количестве приблизительно вплоть до 1% масс./масс. или они могут составлять приблизительно менее чем 0,01%, 0,1% или 0,5% масс./масс. суспензионной среды.

#### Частицы активного вещества

Частицы активного вещества, включенные в косуспензии, описанные в данном описании, образованы из материала, который может быть диспергирован или суспендирован 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 виде микронизированного материала, где по меньшей мере 90% частиц активного вещества по объему показывают оптический диаметр 7 мкм или менее. В других вариантах осуществления частицы активного вещества предоставляют в виде микронизированного материала, где по меньшей мере 90% частиц активного вещества по объему показывают оптический диаметр, выбранный из диапазона приблизительно от 7 мкм до приблизительно 1 мкм, приблизительно от 5 мкм до приблизительно 2 мкм и приблизительно от 3 мкм до приблизительно 2 мкм. В следующих вариантах осуществления частицы активного вещества предоставляют в виде микронизированного материала, где по меньшей мере 90% частиц активного вещества по объему показывают оптический диаметр, выбранный из 6 мкм или менее, 5 мкм или менее, 4 мкм или менее или 3 мкм или менее. В другом варианте осуществления частицы активного вещества предоставляют в виде микронизированного материала, где по меньшей мере 50% материала частиц активного вещества по объему показывает оптический диаметр приблизительно 4 мкм или менее. В следующих вариантах осуществления частицы активного вещества предоставляют в виде микронизированного материала, где по меньшей мере 50% материала частиц активного вещества по объему показывает оптический диаметр, выбранный из приблизительно от 3 мкм или менее, приблизительно 2 мкм или менее, приблизительно 1,5 мкм или менее и приблизительно 1 мкм или менее. В следующих вариантах осуществления частицы активного вещества предоставляют в виде микронизированного материала, где по меньшей мере 50% частиц активного вещества по объему показывает оптический диаметр, выбранный из диапазона приблизительно от 4 мкм до приблизительно 1 мкм, приблизительно от 3 мкм до приблизительно 1 мкм, приблизительно от 2 мкм до приблизительно 1 мкм, приблизительно 1,3 мкм и приблизительно 1,9 мкм.

Частицы активного вещества могут быть образованы полностью из активного вещества или они могут быть изготовлены таким образом, чтобы включать одно или несколько активных веществ в комбинации с одним или несколькими эксципиентами или адьювантами. В конкретных вариантах осуществления активное вещество, присутствующее в частицах активного вещества, может быть полностью или по существу кристаллическим. В другом варианте осуществления частицы активного вещества могут содержать активное вещество, присутствующее как в кристаллическом, так и в аморфном

состояниях. В другом варианте осуществления частицы активного вещества могут содержать активное вещество, присутствующее по существу в аморфном состоянии. В следующем варианте осуществления, где в частицах активного вещества присутствует два или более активных веществ, по меньшей мере одно такое активное вещество может присутствовать в кристаллической или по существу кристаллической форме, и по меньшей мере другое активное вещество может присутствовать в аморфном состоянии. В другом варианте осуществления, где в частицах активного вещества присутствует два или более активных веществ, каждое такое активное вещество может присутствовать в кристаллической или по существу кристаллической форме. Когда частицы активного вещества, описанные в данном описании, включают одно или несколько активных веществ в комбинации с одним или несколькими эксципиентами или адьювантами, причем эксципиенты и адьюванты могут быть выбраны, исходя из химических и физических свойств используемого активного вещества. Более того, пригодные эксципиенты для изготовления частиц активного вещества включают эксципиенты, описанные в данном описании, применительно к суспендирующим частицам. В конкретных вариантах осуществления, например, частицы 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, включающих два или более активных веществ, по меньшей мере одно из активных веществ включено в частицы активного вещества, косуспендированные с суспендирующими частицами, при этом в суспендирующие частицы, используемые в косуспензии, может быть включено по меньшей мере одно другое активное вещество. Например, одно или несколько активных веществ могут быть добавлены в раствор одного или нескольких из липидов, фосфолипидов, углеводов, аминокислот, органических солей, пептидов, белков, альдитов, синтетических или природных полимеров или поверхностно-активных веществ и сушить распылительной сушкой, с получением одного или нескольких различных типов суспендирующих частиц, которые содержат активное вещество в материале, образующем суспендирующую частицу.

Для получения материала микронизированного активного вещества для включения в композиции, описанные в данном описании, можно использовать любой подходящий способ. Для получения частиц активного вещества, пригодных для использования в косуспензионных составах, описанных в данном описании, можно применять множество способов, включая, но не ограничиваясь ими, микронизацию с помощью методов перемалывания или растирания, методы кристаллизации или перекристаллизации, и способы с использованием осаждения из сверхкритических или практически сверхкритических растворителей, распылительную сушку, распылительную сушку вымораживанием или лиофилизацию. Патентные ссылки, в которых описаны подходящие способы получения микронизированных частиц активного вещества, включают, например, патент США 6063138, патент США 5858410, патент США 5851453, патент США 5833891, патент США 5707634 и международную публикацию патента 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 способов, и такие способы можно использовать для получения частиц активного вещества, имеющих желаемое

распределение размера частиц и конфигурацию частиц.

Частицы активного вещества могут быть предоставлены в любой подходящей концентрации в суспензионной среде. Активное вещество, включенное в частицы активного вещества, является по существу нерастворимым в суспензионной среде. В некоторых вариантах осуществления активное вещество, несмотря на то, что оно является по существу нерастворимым, проявляет поддающуюся измерению растворимость в суспензионной среде. Однако даже когда активное вещество проявляет поддающуюся измерению растворимость в суспензионной среде, композиции, описанные в данном описании, действуют, сохраняя физическую стабильность таких активных веществ. В частности, в конкретных вариантах осуществления активное вещество, включенное в композиции, описанные в данном описании, может проявлять достаточную растворимость в суспензионной среде, так что вплоть до 5% общей массы активного вещества растворяется в суспензионной среде. Альтернативно, растворимость активного вещества может приводить к растворению до 1% от общей массы активного вещества в суспензионной среде. В другом варианте осуществления растворимость активного вещества может приводить к растворению до 0,5% общей массы активного вещества в суспензионной среде. В другом варианте осуществления растворимость активного вещества может приводить к растворению до 0,05% общей массы активного вещества в суспензионной среде. В другом варианте осуществления растворимость активного вещества может приводить к растворению до 0,025% общей массы активного вещества в суспензионной среде.

В косуспензионные композиции, описанные в данном описании, можно включать множество терапевтических или профилактических средств. Примеры активных веществ включают активные вещества, которые можно вводить в форме аэрозолитованных лекарственных средств, и активные вещества, пригодные для применения в композициях, описанных в данном описании, включают активные вещества, которые могут присутствовать в такой форме или изготовлены таким образом, что они являются диспергируемыми в выбранной суспензионной среде (например, являются по существу нерастворимыми или проявляют растворимость в суспензионной среде, которая по существу сохраняет косуспензионный состав), являются способными образовывать косуспензию с суспендирующими частицами и могут быть использованы пригодным для вдыхания образом в физиологически эффективных количествах. Активные вещества, которые можно использовать для образования частиц активного вещества, описанных в данном описании, могут иметь различные виды биологической активности.

Примеры конкретных активных веществ, которые могут быть включены в композицию согласно настоящему изобретению, могут представлять собой, например, бета-агонисты короткого действия, например, битолтерол, карбутерол, фенотерол, гексопреналин, изопреналин (изопротеренол), левосальбутамол, орципреналин (метапротеренол), пербутерол, прокатерол, римитерол, сальбутамол (альбутерол), тербуталин, тулобутерол, репротерол, ипратропий и адреналин; агонисты  $\beta_2$ -адренергических рецепторов длительного действия ("LABA"), например, бамбутерол, кленбутерол, формотерол и сальметерол; агонисты  $\beta_2$ -адренергических рецепторов сверхдлительного действия, например, кармотерол, милветерол, индакатерол и салигенин- или индолсодержащие  $\beta_2$ -агонисты и  $\beta_2$ -агонисты, являющиеся производными адамантила; кортикостероиды, например, беклометазон, будезонид, циклезонид, флунизолит, флутиказон, метил-преднизолон, мометазон, преднизон и тримацинолон; противовоспалительные средства, например, флутиказонпропионат,

беклометазондипропионат, флунизолид, будезонид, трипедан, кортизон, преднизон, преднисилон, дексаметазон, бетаметазон или триамцинолона ацетонид; средства против кашля, например, носкапин; бронхолитические средства, например, эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, сальбутамол, альбутерол, сальметерол, тербуталин; и антагонисты мускариновых рецепторов, включая антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия ("LAMA"), например, гликопирролат, дексипирроний, скополамин, тропикамид, пирензепин, дименгидринат, тиотропий, даротропий, аклидиний, троспий, ипатропий, атропин, бензатропин или окситропий.

Когда это целесообразно, активные вещества, предоставленные в композиции, включая, но, не ограничиваясь ими, активные вещества, конкретно описанные в данном описании, можно использовать в форме солей (например, солей щелочных металлов или аминов или в форме кислотно-аддитивных солей) или в форме сложных эфиров, сольватов (гидратов), производных или их свободного основания. Кроме того, активные вещества могут быть в любой кристаллической форме или изомерной форме или смеси изомерных форм, например, в форме чистых энантиомеров, смеси энантиомеров, в форме рацематов или в виде их смесей. В этом отношении форму активных веществ может быть выбрана таким образом, чтобы оптимизировать активность и/или стабильность активного вещества и/или чтобы минимизировать растворимость активного вещества в суспензионной среде.

Поскольку описанные композиции обеспечивают воспроизводимую доставку очень низких доз активных веществ, в определенных вариантах осуществления активное вещество, включенное в композиции, описанные в данном описании, может быть выбрано из одного или нескольких сильнодействующих или высоко сильнодействующих активных веществ. Например, в определенных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать одно или несколько сильнодействующих активных веществ, которые подлежат доставке в дозе, выбранной приблизительно от 100 мкг до приблизительно 100 мг, приблизительно от 100 мкг до приблизительно 10 мг и приблизительно от 100 мкг до 1 мг при приведении в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать одно или несколько сильнодействующих или высоко сильнодействующих активных веществ, которые подлежат доставке в дозе, выбранной приблизительно вплоть до 80 мкг, приблизительно вплоть до 40 мкг, приблизительно вплоть до 20 мкг или приблизительно от 10 мкг до приблизительно 100 мкг при приведении в действие MDI. Кроме того, в определенных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать одно или несколько высоко сильнодействующих активных веществ, которые подлежат доставке в дозе, выбранной приблизительно от 0,1 до приблизительно 2 мкг, приблизительно от 0,1 до приблизительно 1 мкг и приблизительно от 0,1 до приблизительно 0,5 мкг при приведении в действие MDI.

Композиция, как описано в данном описании, может, если желательно, содержать комбинацию двух или более активных веществ. Например, комбинацию двух или более типов частиц активных веществ можно косуспендировать с одним типом суспендирующих частиц. Альтернативно, композиция может содержать два или более типа частиц активного вещества, косуспендированных с двумя или более различными видами суспендирующих частиц. Более того, композиция, как описано в данном описании, может содержать два или более активных веществ, комбинированных в одном типе частиц активного вещества. Например, когда частицы активного вещества изготавливают с использованием одного или нескольких эксципиентов или адьювантов

в дополнение к материалу активного вещества, такие частицы активного вещества могут включать отдельные частицы, которые включают два или более различных активных веществ.

5 В определенных вариантах осуществления активное вещество, включенное в композиции, описанные в данном описании, 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, троспия, аклидиния, даротропия, включая их любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты.

10 Гликопирролат можно использовать для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний и нарушений легких, например, заболеваний и нарушений легких, описанных в данном описании. В качестве антихолинергического средства, гликопирролат действует в качестве бронхолитического средства и обеспечивает антисекреторный эффект, который является полезным для применения в терапии  
15 заболеваний и нарушений легких, 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 форме кислотно-аддитивных солей) или в форме сложных эфиров или сольватов (гидратов). Кроме того, гликопирролат может быть в  
20 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 гликопирролата может быть выбрана таким образом, чтобы оптимизировать активность и/или стабильность гликопирролата и/или минимизировать растворимость гликопирролата в суспензионной среде. Пригодные противоионы  
25 представляют собой фармацевтически 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-  
30 карбоксилат, метансульфонат и бензолсульфонат. В конкретных вариантах осуществления композиций, описанных в данном описании, используют бромид гликопирролата, а именно 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидинийбромид, и его можно получать способами, описанными в патенте США 2956062.

35 Когда композиции, описанные в данном описании, содержат гликопирролат, в определенных вариантах осуществления композиции могут содержать достаточное количество гликопирролата для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной приблизительно от 10 мкг до приблизительно 200 мкг при приведении в действие MDI, приблизительно от 15 мкг до приблизительно 150 мкг при приведении в действие MDI  
40 и приблизительно от 18 мкг до приблизительно 144 мкг при приведении в действие MDI. В других таких вариантах осуществления составы содержат достаточное количество гликопирролата для обеспечения дозы, выбранной приблизительно вплоть до 200 мкг, приблизительно вплоть до 150 мкг, приблизительно вплоть до 75 мкг, приблизительно вплоть до 40 мкг или приблизительно вплоть до 20 мкг при приведении в действие. В  
45 других вариантах осуществления составы содержат достаточное количество гликопирролата для обеспечения дозы, выбранной приблизительно из 18 мкг при приведении в действие, 36 мкг при приведении в действие или приблизительно 72 мкг при приведении в действие. Для достижения заданных доставляемых доз, как описано

в данном описании, где композиции, описанные в данном описании, содержат гликопирролат в качестве активного вещества, в конкретных вариантах осуществления количество гликопирролата, включаемого в композиции, может быть выбрано, например, приблизительно от 0,04 мг/мл до приблизительно 2,25 мг/мл.

5 В других вариантах осуществления в качестве активного вещества LAMA для включения в композицию, как описано в данном описании, 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  
10 заболеваний или нарушений, ассоциированных с воспалением или обструкцией легких, таких как заболевания или нарушения, описанные в данном описании. Тиотропий, включая кристаллические формы и формы фармацевтически приемлемых солей тиотропия, описаны, например, в патенте США 5610163, патенте США RE39820, патенте США 6777423 и патенте США 6908928. Когда композиции, описанные в данном  
15 описании, содержат тиотропий, в определенных вариантах осуществления композиции могут содержать достаточное количество тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной приблизительно от 2,5 мкг до приблизительно 50 мкг, приблизительно от 4 мкг до приблизительно 25 мкг при приведении в действие и приблизительно от 2,5 мкг до приблизительно 20 мкг, приблизительно от 10 мкг до приблизительно 20 мкг и  
20 приблизительно от 2,5 мкг до приблизительно 10 мкг при приведении в действие MDI. В других таких вариантах осуществления составы включают достаточное количество тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной приблизительно вплоть до 50 мкг, приблизительно вплоть до приблизительно 20 мкг, приблизительно вплоть до 10 мкг, приблизительно вплоть до 5 мкг или приблизительно вплоть до 2,5 мкг при  
25 приведении в действие MDI. В других вариантах осуществления составы включают достаточное количество тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной приблизительно из 3 мкг, 6 мкг, 9 мкг, 18 мкг и 36 мкг при приведении в действие MDI. Для обеспечения доставляемых доз, как описано в данном описании, где композиции, описанные в данном описании, содержат тиотропий в качестве активного вещества, в  
30 конкретных вариантах осуществления количество тиотропия, включенного в композиции, может быть выбрано, например, приблизительно от 0,01 мг/мл до приблизительно 0,5 мг/мл.

В определенных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, содержат активное вещество LABA. В таких вариантах осуществления активное вещество  
35 LABA может быть выбрано, например, из бамбутерола, кленбутерола, формотерола, сальметерола, кармотерола, милветерола, индакатерола и салигенин- или индолсодержащих  $\beta_2$ -агонистов и  $\beta_2$ -агонистов, являющихся производными адамантила, и их любых фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, изомеров или сольватов. В таких определенных вариантах осуществления в качестве активного  
40 вещества LABA выбран формотерол. Формотерол можно использовать для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний или нарушений легких, например, таких как заболевания и нарушения, описанные в данном описании. 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  
45 композициях в качестве рацемического дигидрата соли fumarata. Когда это целесообразно, формотерол можно использовать в форме солей (например, солей щелочных металлов или аминов или в форме кислотно-аддитивных солей) или в форме сложных эфиров или 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 таким образом, 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-гидроксибензойная, п-хлорбензойная, метансульфоновая, п-толуолсульфоновая и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновая кислоты.

Гидраты формотерола описаны, например, в патенте США 3994974 и патенте США 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 6040344.

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

Когда фармацевтические косуспензионные композиции, описанные в данном описании, содержат 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 данном описании. Сальметерол, фармацевтически приемлемые соли сальметерола и способы их получения описаны, например, в патенте США 4992474, патенте США 5126375 и патенте США 5225445.

Когда в качестве активного вещества LABA включен сальметерол, в определенных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать

сальметерол в концентрации, которая обеспечивает доставляемую дозу, выбранную приблизительно от 2 мкг до приблизительно 120 мкг, приблизительно от 4 мкг до приблизительно 40 мкг, приблизительно от 8 мкг до приблизительно 20 мкг, приблизительно от 8 мкг до приблизительно 40 мкг, приблизительно от 20 мкг до 5 приблизительно 40 мкг и от 12 мкг до приблизительно 120 мкг при приведении в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать сальметерол в количестве, достаточном для обеспечения доставляемой дозы, выбранной приблизительно вплоть до 120 мкг, приблизительно вплоть до 40 мкг, 10 приблизительно вплоть до 20 мкг, приблизительно вплоть до 10 мкг, приблизительно вплоть до 8 мкг или приблизительно вплоть до 6 мкг при приведении в действие MDI. Для достижения заданных доставляемых доз, как описано в данном описании, где композиции, описанные в данном описании, содержат сальметерол в качестве активного вещества, в конкретных вариантах осуществления количество сальметерола, 15 включаемого в композиции, может быть выбрано, например, приблизительно от 0,04 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл, приблизительно от 0,04 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл, приблизительно от 0,12 мг/мл до приблизительно 0,8 мг/мл. Например, композиции, описанные в данном описании, могут содержать достаточное количество сальметерола для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной приблизительно от 4 мкг до приблизительно 120 мкг, приблизительно от 20 мкг до приблизительно 100 20 мкг, приблизительно от 40 мкг до приблизительно 120 мкг при приведении в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать достаточное количество сальметерола для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной приблизительно вплоть до 100 мкг, приблизительно вплоть до 40 мкг или приблизительно вплоть до 15 мкг при приведении в действие MDI. 25 В других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, содержат кортикостероид. Такие активные вещества могут быть выбраны, например, из беклометазона, будезонида, циклезонида, флунизолида, флутиказона, метилпреднизолона, мометазона, преднизона и тримацинолона. Когда композиции содержат кортикостероидное активное вещество, в конкретных вариантах 30 осуществления может быть выбран мометазон. Мометазон, фармацевтически приемлемые соли мометазона, такие как мометазонфуроат, и получение таких материалов известны и описаны, например, в патенте США 4472393, патенте США 5886200 и патенте США 6177560. Мометазон пригоден для применения при лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с воспалением или обструкцией легких, 35 таких как заболевания или нарушения, описанные в данном описании, (см., например, патент США 5889015, патент США 6057307, патент США 6057581, патент США 6677322, патент США 6677323 и патент США 6365581).

Когда композиции, описанные в данном описании, содержат мометазон, в конкретных вариантах осуществления композиции содержат мометазон, включая его любые 40 фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной приблизительно от 20 мкг до приблизительно 400 мкг, приблизительно от 20 мкг до приблизительно 200 мкг, приблизительно от 50 мкг до приблизительно 200 мкг, приблизительно от 100 мкг до приблизительно 200 мкг, приблизительно от 20 мкг до 45 приблизительно 100 мкг и приблизительно от 50 мкг до приблизительно 100 мкг при приведении в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать мометазон, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном

для обеспечения доставляемой дозы, выбранной приблизительно вплоть до 400 мкг, приблизительно вплоть до 200 мкг или приблизительно вплоть до 100 мкг при приведении в действие MDI.

5 В других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, содержат кортикостероид, выбранный из флутиказона и будезонида. Как флутиказон, так и будезонид, пригодны для применения при лечении состояний, ассоциированных с воспалением или обструкцией легких, таких как состояния, описанные в данном описании. Флутиказон, фармацевтически приемлемые соли флутиказона, такие как флутиказонпропионат, и получение таких материалов известны и описаны, например, 10 в патенте США 4335121, патенте США 4187301 и патентной публикации США 2008125407. Будезонид также хорошо известен и описан, например, в патенте США 3929768. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать флутиказон, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном 15 для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной приблизительно от 20 мкг до приблизительно 200 мкг, приблизительно от 50 мкг до приблизительно 175 мкг и приблизительно от 80 мкг до приблизительно 160 мкг при приведении в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать флутиказон, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные 20 эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной приблизительно вплоть до 175 мкг, приблизительно вплоть до 160 мкг, приблизительно вплоть до 100 мкг или приблизительно вплоть до 80 мкг при приведении в действие MDI. В конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать будезонид, включая 25 любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной приблизительно от 30 мкг до приблизительно 240 мкг, приблизительно от 30 мкг до приблизительно 120 мкг и приблизительно от 30 мкг до приблизительно 50 мкг при приведении в действие MDI. В других вариантах осуществления композиции, описанные 30 в данном описании, могут содержать будезонид, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения заданной доставляемой дозы, выбранной приблизительно вплоть до 240 мкг, приблизительно вплоть до 120 мкг или приблизительно вплоть до 50 мкг при приведении в действие MDI.

35 Косуспензионные композиции, описанные в данном описании, могут быть изготовлены таким образом, чтобы они содержали (и доставляли) одно активное вещество. Альтернативно, косуспензионные композиции, описанные в данном описании, могут содержать два или более активных веществ. В конкретных вариантах осуществления, где включены два или более активных вещества, композиции, описанные 40 в данном описании, могут содержать комбинацию активных веществ, выбранных из комбинации активных веществ LAMA и LABA, комбинации активного вещества LAMA и кортикостероидного активного вещества, и комбинации активного вещества LABA и кортикостероидного активного вещества. В других вариантах осуществления косуспензионные композиции, описанные в данном описании, могут содержать три 45 или более активных веществ. В таких определенных вариантах осуществления композиция содержит комбинацию активных веществ, выбранных из LAMA, LABA и кортикостероидных активных веществ. Например, косуспензионная композиция, как описано в данном описании, может содержать комбинацию активных веществ,

выбранных из комбинации формотерола и будезонида, комбинации гликопирролата и формотерола, комбинации циклезонида и формотерола, комбинации будезонида и мометазона, комбинации сальметерола и флутиказона, комбинации гликопирролата, формотерола и будезонида, и комбинации гликопирролата, формотерола и мометазона.

5 Специалистам в данной области будет понятно, что с помощью настоящего изобретения в суспензии, описанные в данном описании, можно включать широкое множество активных веществ. Представленный выше список активных веществ представлен в качестве примера, но не для ограничения.

#### Суспендирующие частицы

10 Суспендирующие частицы, включенные в косуспензионные композиции, описанные в данном описании, 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  
15 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  
20 составляет приблизительно от 5 мкм до приблизительно 750 нм. В другом варианте осуществления MMAD суспендирующих частиц составляет приблизительно от 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.

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

Концентрацию суспендирующих частиц, включенных в композицию согласно  
35 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 приблизительно от 1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл, приблизительно от 3 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл, приблизительно от 5 мг/мл до  
40 приблизительно 8 мг/мл и приблизительно 6 мг/мл. В другом варианте осуществления суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации приблизительно вплоть до 30 мг/мл. В другом варианте осуществления суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации приблизительно вплоть до 25 мг/мл.

45 Относительное количество суспендирующих частиц по отношению к частицам активного вещества выбирают таким образом, чтобы обеспечивать косуспензию, как предоставлено в настоящем изобретении. Можно обеспечить 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 приблизительно от 3:1 до приблизительно 15:1 или, альтернативно, приблизительно от 2:1 до приблизительно 8:1. Альтернативно, соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества может составлять приблизительно 1, например, приблизительно вплоть до 1,5, приблизительно вплоть до 5, приблизительно вплоть до 10, приблизительно вплоть до 15, приблизительно вплоть до 17, приблизительно вплоть до 20, приблизительно вплоть до 30, приблизительно вплоть до 40, приблизительно вплоть до 50, приблизительно вплоть до 60, приблизительно вплоть до 75, приблизительно вплоть до 100, приблизительно вплоть до 150 и приблизительно вплоть до 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 приблизительно от 10 до приблизительно 200, приблизительно от 60 до приблизительно 200, приблизительно от 15 до приблизительно 60, приблизительно от 15 до приблизительно 170, приблизительно от 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 данном описании, 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 данном описании. Примеры эксципиентов, которые можно использовать в составе суспендирующих частиц, описанных в данном описании, включают, но не ограничиваются ими, (a) 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.; (e) альдиты, такие как маннит, ксилит и т.п.; (f) синтетические или природные полимеры или их комбинации, такие как полилактоиды, 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.

Кроме того, при получении суспендирующих частиц, пригодных для применения в композициях, описанных в данном описании, 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. Примерами фосфолипидов являются насыщенные липиды с относительно длинной цепью (т.е. C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub>), и они могут включать насыщенные фосфолипиды, такие как насыщенные фосфатидилхолины, имеющие длину ацильной цепи 16C или 18C (пальмитоил и стеароил). Примеры фосфолипидов включают фосфоглицериды, такие как дипальмитоилфосфатидилхолин, дистероилфосфатидилхолин, диарахидоилфосфатидилхолин, дибегеноилфосфатидилхолин, дифосфатидилглицерин, фосфатидилхолины короткой цепи, насыщенные фосфатидилэтанолламины длинной цепи, насыщенные фосфатидилсерины длинной цепи, насыщенные фосфатидилглицерины длинной цепи и насыщенные фосфатидилинозиты длинной цепи. Дополнительные эксципиенты описаны в международной публикации патента WO 96/32149 и в патентах США 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 данном описании. 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 данном описании, например, такие как суспендирующие частицы, образованные с использованием одного или нескольких липидов, могут быть образованы таким образом, чтобы они проявляли желаемую неровность поверхности (шероховатость), которая может далее снизить взаимодействия между частицами и увеличить аэрозолирование 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, обеспечивая, таким образом, длительное контролируемое высвобождение частиц в легком.

В другом аспекте суспендирующие частицы, используемые в композициях, описанных в данном описании, могут быть выбраны для увеличения стабильности при хранении выбранного активного вещества, аналогично суспендирующим частицам, описанным в международной публикации патента WO 2005/000267. Например, в одном варианте осуществления суспендирующие частицы могут содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, стабилизирующие стеклообразное состояние, имеющие T<sub>g</sub> по меньшей мере 55°C, по меньшей мере 75°C или по меньшей мере 100°C. Стеклообразователи, пригодные для применения в композициях, описанных в данном описании, 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 RE 37872, 5928469, 6258341 и 6309671. В конкретных вариантах осуществления суспендирующие частицы могут

включать соль кальция, такую как хлорид кальция, как описано, например, в патенте США 7442388.

Суспендирующие частицы могут быть разработаны, им придан размер и форма, если желательно, для обеспечения желаемой стабильности и характеристик доставки 5 активного вещества. В одном иллюстративном варианте осуществления суспендирующие частицы содержат перфорированные микроструктуры, как описано в данном описании. Когда в качестве суспендирующих частиц в композициях, описанных в данном описании, используют перфорированные микроструктуры, они могут быть образованы с использованием одного или нескольких эксципиентов, как описано в данном описании. 10 Например, в конкретных вариантах осуществления, перфорированные микроструктуры могут включать по меньшей мере одно 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 15 поверхностно-активные вещества, которые можно использовать при получении перфорированных микроструктур, включают полоксамер 188, полоксамер 407 и полоксамер 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. 20 поверхностно-активного вещества.

В некоторых вариантах осуществления суспендирующие частицы могут быть получены путем формирования эмульсии типа "масло-в-воде" с использованием фторуглеродного масла (например, перфтороктилбромида, перфтордекалина), которое может быть эмульгировано с использованием поверхностно-активного вещества, такого 25 как насыщенный фосфолипид длинной цепи. Затем полученную эмульсию перфторуглерода в воде можно обработать 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 30 микроструктур. Как хорошо известно, распылительная сушка представляет собой одностадийный процесс, который превращает жидкое сырье в высушенную форму частиц. Распылительную сушку используют для получения порошкового фармацевтического материала для различных путей введения, включая ингаляцию. Рабочие условия распылительной сушилки (такие как температура на входе и выходе, 35 скорость подачи, давление распыления, скорость потока осушающего воздуха и конфигурация насадки) можно корректировать для получения желаемого размера частиц, с получением выхода конечных сухих микроструктур. Такие способы получения примеров перфорированных микроструктур описаны в патенте США 6309623, выданном Weers et al.

Перфорированные микроструктуры, как описано в данном описании, также могут быть сформированы путем лиофилизации и последующего измельчения или микронизации. Лيوфилизация представляет собой процесс сушки вымораживанием, в 40 котором вода сублимируется из композиции после ее замораживания. Такой способ позволяет высушивание без повышения температур. В других вариантах осуществления суспендирующие частицы можно получать с использованием способа распылительной сушки вымораживанием, такого, как описано в патенте США 5727333.

Более того, суспендирующие частицы, как описано в данном описании, 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 образовывать аэродинамически легкие частицы, такие как функционализированные сополимеры со сложным привитым 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 (PLA) или их сополимеры. Сложный полиэфир может содержать 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.

Другие потенциальные полимеры-кандидаты для применения в суспендирующих частицах могут включать полиамиды, поликарбонаты, полиалкилены, такие как полиэтилен, полипропилен, полиэтиленгликоль, поли(окись этилена), поли(терефталат этилена), поливиниловые соединения, такие как поливиниловые спирты, простые поливиниловые эфиры и сложные поливиниловые эфиры, полимеры акриловой и метакриловой кислот, целлюлозы и другие полисахариды, и пептиды или белки, или их сополимеры или смеси. Полимеры можно выбрать или модифицировать, чтобы они имели подходящую стабильность и скорости деградации *in vivo* для различных применений для контролируемой доставки лекарственных средств.

В одном варианте осуществления композиции, как описано в данном описании, которая содержит один или несколько из гликопирролата, флутиказона, мометазона и будезонида в качестве активного вещества, при этом соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества может быть выбрано приблизительно от 1 до приблизительно 20, приблизительно от 2,5 до приблизительно 15 и приблизительно от 2,5 до приблизительно 10. В одном варианте осуществления композиции, как описано в данном описании, которая содержит один или несколько из флутиказона, мометазона и будезонида в качестве активного вещества, соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества может быть выбрано приблизительно от 1 до приблизительно 15, приблизительно от 1,5 до приблизительно 10, приблизительно от 2,5 до приблизительно 8. В другом варианте осуществления композиции, как описано, где композиция содержит сальметерол в качестве активного вещества, соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества может быть выбрано приблизительно от 10 до приблизительно 30, приблизительно от 15 до приблизительно 25 и приблизительно 20. В другом варианте осуществления, где композиция, как описано в данном описании, включает формотерол в качестве активного вещества, соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества может быть выбрано приблизительно от 10 до приблизительно 200, приблизительно от 50 до приблизительно 125, приблизительно от 5 до приблизительно 50, приблизительно от 1 до приблизительно 15, приблизительно от 1,5 до приблизительно 10, приблизительно от 2,5 до приблизительно 8.

Композиции, описанные в данном описании, могут содержать два или более типов суспендирующих частиц. Например, композиции, описанные в данном описании, могут содержать один тип частиц активного вещества и два или более типов суспендирующих частиц. Альтернативно, в других вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, могут содержать два или более типов частиц активного вещества в



комбинации с двумя или более типами суспендирующих частиц. Более того, композиции согласно настоящему изобретению могут содержать суспендирующие частицы, которые включают одно или несколько активных веществ, включенных в суспендирующие частицы. Когда активное вещество включено в суспендирующие частицы, суспендирующие частицы могут иметь пригодный для вдыхания размер, и они могут быть изготовлены и произведены с использованием, например, способов и материалов, описанных в данном описании, применительно к частицам активного вещества, суспендирующим частицам и предоставленным экспериментальным примерам.

Композиции, изготовленные согласно указаниям настоящего описания, могут ингибировать деградацию активного вещества, включенного в них. Например, в конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, ингибируют одно или несколько из оседания в виде хлопьев, агрегации и опосредуемого раствором преобразования материала активного вещества, включенного в композиции. Фармацевтические композиции, описанные в данном описании, пригодны для респираторной доставки через MDI таким образом, чтобы обеспечивалось единообразие доставляемой дозы ("DDU") каждого активного вещества, включенного в комбинацию двух или более активных веществ, даже в случае комбинаций, включающих сильнодействующие и высоко сильнодействующие активные вещества. Как подробно проиллюстрировано в примерах, включенных в данное описание, даже в случае доставки очень низких доз двух или более активных веществ, композиции, описанные в данном описании, могут обеспечить DDU  $\pm 30\%$  или лучше, для каждого активного вещества на протяжении опорожнения емкости MDI. В одном таком варианте осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают DDU  $\pm 25\%$  или лучше, для каждого активного вещества на протяжении опорожнения емкости MDI. В другом таком варианте осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают DDU для активного вещества  $\pm 20\%$  или лучше, для каждого активного вещества на протяжении опорожнения емкости MDI.

Фармацевтические композиции, описанные в данном описании, также служат по существу для сохранения характеристик FPF и FPD на протяжении опорожнения емкости MDI, даже после воздействия условий ускоренной деградации. Например, композиции согласно настоящему изобретению сохраняют вплоть до 80%, 90%, 95% или более исходных характеристик FPF и FPD на протяжении опорожнения емкости MDI даже после воздействия условий ускоренной деградации. Композиции, описанные в данном описании, обеспечивают дополнительную пользу, заключающуюся в достижении таких характеристик при изготовлении с использованием не-CFC пропеллентов и устранении или по существу избегания эффектов комбинации, часто возникающих в случае композиций, включающих несколько активных веществ. В конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, 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 не требующей модификации характеристик не-CFC пропеллента, такой как путем добавления, например, одного или нескольких соразтворителей, антирастворителей, солюбилизующих средств, адъювантов или других модифицирующих пропеллент материалов.

#### 45 Способы

Композиции, изготовленные согласно методикам настоящего изобретения, могут ингибировать деградацию активного вещества, включенного в них. Например, в конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании,

ингибируют одно или несколько из выпадения осадка в виде хлопьев, агрегации и оствальдовского созревания активного вещества(веществ), включенного в композиции. Стабильность, обеспечиваемая композициями, описанными в данном описании, дает возможность распределения композиций таким образом, чтобы достигать желаемого единообразия доставляемой дозы на протяжении опорожнения емкости MDI ("DDU"), даже когда активное вещество, подлежащее доставке, является высоко сильнодействующим, и доставляемая доза активного вещества выбрана, например, из одного из менее чем 100 мкг, 80 мкг, 40 мкг, 20 мкг, 10 мкг, 9 мкг, 8 мкг, 7 мкг, 6 мкг, 5 мкг, 4 мкг, 3 мкг, 2 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг и 0,1 мкг при приведении в действие MDI. Как подробно описано в примерах, включенных в данное описание, даже при низких дозах высоко сильнодействующих активных веществ, композиции, описанные в данном описании, могут обеспечивать DDU  $\pm 30\%$  или лучше, для каждого из активных веществ, включенных в композицию. В альтернативном варианте осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают DDU  $\pm 25\%$  или лучше для каждого из активных веществ, включенных в композицию. В другом варианте осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают DDU  $\pm 20\%$  или лучше для каждого из активных веществ, включенных в композицию.

Более того, композиции согласно настоящему изобретению действуют, по существу сохраняя характеристики FPF и FPD на протяжении опорожнения емкости MDI, даже после воздействия условий ускоренной деградации. Например, композиции согласно настоящему изобретению сохраняют вплоть до 80%, 90%, 95% или более исходных характеристик FPF и FPD, даже когда они содержат несколько активных вещества. Композиции, описанные в данном описании, обеспечивают дополнительную пользу в виде обеспечения таких характеристик при изготовлении с использованием не-CFC пропеллентов. В конкретных вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают желаемую одну или все из заданных характеристик DDU, FPF и FPD при изготовлении с суспензионной средой, содержащей только один или несколько не-CFC пропеллентов и не требующей модификации характеристик не-CFC пропеллента, такой как путем добавления, например, одного или нескольких соразтворителей, антирастворителей, солюбилизующих средств, адьювантов или других модифицирующих пропеллент материалов.

Стабильность и физические характеристики композиций, описанных в данном описании, поддерживаются несколькими способами. Например, в одном варианте осуществления предоставлен способ изготовления фармацевтической композиции для респираторной доставки активного вещества. Способ включает стадии предоставления суспензионной среды, одного или нескольких типов частиц активного вещества и одного или нескольких типов суспендирующих частиц, как описано в данном описании, и комбинирование таких составляющих с образованием композиции, где частицы активного вещества ассоциируют с суспендирующими частицами и находятся совместно с суспендирующими частицами в суспензионной среде таким образом, чтобы образовывалась косуспензия, как описано в данном описании. В одном таком варианте осуществления ассоциация частиц активного вещества и суспендирующих частиц является такой, что они не разделяются вследствие их различных выталкивающих сил в пропелленте. Как будет понятно, способ изготовления фармацевтической композиции, как описано в данном описании, может включать предоставление двух или более типов частиц активного вещества в комбинации с одним или несколькими типами суспендирующих частиц. Альтернативно, способ может включать предоставление двух или более суспендирующих частиц в комбинации с одним или несколькими типами

частиц активного вещества.

В следующих вариантах осуществления композиции, описанные в данном описании, обеспечивают, например, способы формирования стабилизированных составов активных веществ для легочной доставки, способы сохранения FPF и/или FPD на протяжении опорожнения емкости MDI, способы легочной доставки сильнодействующих или высоко  
5 сильнодействующих активных веществ и способы достижения DDU, выбранного из  $\pm 30\%$  или лучше,  $\pm 25\%$  или лучше и  $\pm 20\%$  или лучше, для введения сильнодействующих и высоко сильнодействующих лекарственных средств путем легочной доставки.

В способах, включающих легочную доставку активных веществ с использованием  
10 композиций, описанных в данном описании, композиции можно доставлять с помощью MDI. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления таких способов изготавливают MDI, заполненный композицией, описанной в данном описании, и желаемое активное вещество вводят пациенту посредством легочной доставки путем приведения в действие MDI. Например, в одном варианте осуществления после  
15 встряхивания устройства MDI, мундштук помещают в полость рта пациента между губами и зубами. Пациент, как правило, глубоко выдыхает для освобождения легких, а затем делает медленный глубокий вдох при одновременном приведении в действие кассеты MDI. При приведении в действие конкретный объем состава проходит в расширительную камеру, выходит из насадки приводного устройства и преобразуется  
20 в аэрозоль с высокой скоростью, который втягивается в легкие пациента. В одном варианте осуществления доза активного вещества, доставляемая на протяжении опорожнения емкости MDI, не более чем на 20% превышает среднюю доставляемую дозу и не менее чем на 20% меньше, чем средняя доставляемая доза.

В конкретных вариантах осуществления способов предоставления  
25 стабилизированного состава активного вещества для легочной доставки, настоящее изобретение 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 данном описании, такую как суспензионная среда, образованная пропеллентом HFA.  
30 Суспендирующие частицы также получают или изготавливают, как описано в данном описании. Также получают один или несколько типов частиц 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  
35 непрерывной фазе, образованной суспензионной средой. По сравнению с активным веществом, содержащимся в той же суспензионной среде в отсутствие суспендирующих частиц, было обнаружено, что косуспензии согласно настоящему изобретению проявляют более высокую устойчивость к опосредуемому раствором преобразованию и необратимой агрегации кристаллов и, таким образом, могут приводить к увеличенной  
40 стабильности и единообразию дозировки, дающим возможность изготовления активных веществ, которые являются в некоторой степени физически нестабильными в суспензионной среде отдельно.

В конкретных вариантах осуществления способов сохранения FPF и/или FPD, обеспечиваемых фармацевтическим составом для легочной доставки, предоставлена  
45 пригодная для вдыхания косуспензия, как описано в данном описании, 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 опорожнения емкости MDI. Такие характеристики могут быть обеспечены даже после воздействия на косуспензию условий

ускоренной деградации. В одном варианте осуществления получают суспензионную среду, как описано в данном описании, такую как суспензионная среда, образованная НФА-пропеллентом. Суспендирующие частицы также получают или изготавливают, как описано в данном описании. Также получают один или несколько типов частиц  
5 активного вещества, как описано в данном описании, 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  
10 изменения температуры, 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.

В данном описании предоставлены способы лечения пациентов, страдающих воспалительным или обструктивным заболеванием или состоянием легких. В конкретных  
15 вариантах осуществления такие способы включают легочную доставку терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном описании, и в некоторых таких вариантах осуществления легочное введение фармацевтической композиции проводят путем доставки композиции с использованием MDI. В определенных вариантах осуществления композиции, способы и системы, описанные  
20 в данном описании, можно использовать для лечения пациентов, страдающих заболеванием или нарушением, выбранным 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  
25 гипертензии, сужения сосудов легких и любого другого респираторного заболевания, состояния, признака, генотипа или фенотипа, которые могут отвечать на введение, например, LAMA, LABA, кортикостероида или другого активного вещества, как описано в данном описании, либо отдельно, либо в комбинации с другими способами терапии. В определенных вариантах осуществления композиции, системы и способы, описанные  
30 в данном описании, можно использовать для лечения воспаления и обструкции легких, ассоциированных с кистозным фиброзом. В конкретных вариантах осуществления способов лечения пациентов, страдающих воспалительным или обструктивным легочным заболеванием или состоянием, легочное заболевание или состояние выбрано из заболеваний или состояний, конкретно описанных в данном описании, и способ  
35 включает легочную доставку косуспензионной композиции согласно настоящему изобретению пациенту с помощью MDI, где легочная доставка такой композиции включает введение одного или нескольких активных веществ в дозе или в диапазоне доз, как описано применительно к косуспензионным композициям, описанным в данном описании.

#### 40 Ингаляционные системы с отмеряемой дозой

Как описано применительно к способам, предоставленным в данном описании, композиции, описанные в данном описании, 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,  
45 заполненную составом в жидкой фазе под давлением, помещенную в приводное устройство, изготовленное с мундштуком. Система MDI может включать составы, описанные в данном описании, которые содержат суспензионную среду, по меньшей мере один тип частиц активного вещества 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 приблизительно от 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 освобождения легких, и 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, а также может включать отверстие с насадкой приводного устройства для размещения 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.

Конкретные примеры, включенные в данное описание, предоставлены только для иллюстративных целей и их не следует считать ограничивающими настоящее изобретение. Более того, композиции, системы и способы, описанные в данном описании, описаны применительно к их определенным вариантам осуществления, и многие детали указаны для целей иллюстрации, при этом специалистам в данной области будет понятно, что возможны дополнительные варианты осуществления изобретения, и что определенные детали, описанные в данном описании, 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 преимущественно методиками, представленными в данном описании, могут быть получены специалистами в данной области согласно стандартным описанным в литературе способам. Полное содержание всех публикаций, патентов и патентных заявок, приведенных в данном описании, включено в данное описание посредством 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 показали оптический диаметр менее 2,1 мкм, 90% по объему были меньше 5 мкм.

Суспендирующие частицы изготавливали следующим образом: получали 500 мл эмульсии фторуглерода PFOB (перфтороктилбромид) 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 дополнительно 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 атмосфере азота 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% нахождение в приводном устройстве, приведены в таблице 1 для пяти различных конфигураций (конфигурации 1A-1C, 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 запястно-шарнирного 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/ем-кость)	Суспендирующие частицы (мг/ем-кость)	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 загружали 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 распределенным по объему растворителем. Растворы образцов анализировали с использованием хроматографического способа, специфического для данного лекарственного средства. Фракцию тонких частиц определяли с использованием суммы 3 каскадов через фильтр. Тестирование единообразия доставляемой дозы в ходе использования проводили с использованием устройства взятия образцов на единообразии дозы, как описано в USP <601>. Ингаляторы загружали и заполняли, как описано выше. Образцы двух приведений в действие собирали и анализировали в начале, в середине и в конце использования.

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 35g в течение 20 минут. Тот же результат наблюдали (т.е. отсутствие отделения частиц GP) при центрифугировании при вплоть до 200g. Конфигурация 1C (низкая концентрация суспендирующих частиц) продемонстрировала небольшое количество кристаллов GP, выпавших в осадок после центрифугирования при 35g 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. Единообразно доставляемой дозы в ходе использования 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 обнаружено, 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 показали оптический диаметр менее 1,7 мкм, 90% по объему показали оптический диаметр менее 4,1 мкм. Изготавливали пять различных партий ингаляторов с отмеряемой дозой. Для конфигураций 2A, 2B и 2C общая концентрация DSPC, CaCl<sub>2</sub> и GP в сырьевом материале составляла 40 мг/мл, для конфигурации 2D и 2E эта концентрация была увеличена в два раза.

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 2C и 2E. Пропеллент и укупорочная система контейнера были такими, как описано в примере 1.

Кристаллы GP загружали в HFA 134a в емкость под давлением и уравновешивали 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±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 в 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.

#	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 в ходе использования тестировали в моменты времени 1, 2 и 6 месяцев. Все отдельные доставляемые дозы находились в пределах ±20% от среднего значения. На фиг.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 адаптера. Полученные массы выражают в виде процента от номинальной дозы. Для конфигурации 2А отдельные повторы 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 данные 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 составляла диапазон 0,32-0,45 мг/мл, и концентрация в суспензии суспендирующих частиц составляла диапазон 5,8-6,1 мг/мл. Конфигурации считали достаточно сходными для объединения данных для мета-анализа, представленного в данном примере.

Заполненные ингаляторы с отмеряемой дозой хранили клапаном вниз без внешней обертки в 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 описано 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 столбцах показаны  $d_{90}$  и  $d_{50}$  микронизированного материала, использованного для изготовления косуспензий. Результаты отсортированы по величине  $d_{90}$  от грубых к тонким. В последних двух столбцах представлены средние MMAD и стандартное отклонение.

ID партии	Количество партий	Число 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
3F	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.

5 **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.

10 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, составлял диапазон от 20 мг/мл до 160 мг/мл и от 20% до 40%, соответственно. Различные конфигурации описаны в таблице 4.

15 Ингаляторы с отмеряемой дозой изготавливали 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 запястно-шарнирного типа в течение 30 минут.

25 Как описано в примере 1, частицы микронизированного GP, изготовленные отдельно, быстро образовывали осадок в виде хлопьев и оседали. Стеклянные флаконы в данном 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.

35 **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		
40	20	40	1,8	3,8	Частично
	20	40	7,2	15	Да
	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
45	40	40	9,0	5,6	Да
	40	40	3,0	7,5	Да
	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
	4С	80	20	3,0	1,9	Частично
		80	20	3,0	3,8	Частично
5		80	20	6,0	3,8	Да
		80	20	9,0	5,6	Да
		80	20	3,0	7,5	Да
		80	20	6,0	7,5	Да
		80	20	9,0	11,3	Да
		80	20	6,0	15	Да
10		80	20	9,0	22,5	Да
	4D	80	40	1,8	3,8	Частично
		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 показывали оптический диаметр менее 1,7 мкм, 90% по объему показывали оптический диаметр менее 4,4 мкм.

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

# 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)
5А	93,5% DSPC 6,5% CaCl <sub>2</sub>	80% H <sub>2</sub> O 20% PFOB	40	2,4	95	72	526
5В	92,9% DPPC 7,1% CaCl <sub>2</sub>	70% H <sub>2</sub> O 30% PFOB	60	2,4	95	67	525
5С	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
5F	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.

# партии	VMD (мкм)	GSD	Разделение	Косуспензия	Комментарий
5А	3,6	1,8	Отслаивание	Да	Нет или немного видимых кристаллов на дне флаконов
5В	3,6	1,8	Отслаивание	Да	
5С	1,2	1,9	Отслаивание	Частично	
5D	1,7	2,3	Осадки	Да	Вызывает оседание кристаллов GP с суспендирующими частицами
5E	0,9	1,7	Осадки	Да	
5F	1,7	2,4	Осадки	Да	

Электронные микрофотографии суспендирующих частиц продемонстрировали различную морфологию, обобщенно представленную на фиг.3. Частицы, которые сушили распылительной сушкой из эмульсии, 5А и 5В, имели высокую пористость и низкую плотность. Частицы DSPC, высушенные распылительной сушкой из раствора в этаноле, 5С, продемонстрировали значительно меньший размер частиц с заметной пористостью, указывающей на высокую плотность. Все сахарады образовывали гладкие частицы без заметной пористости. Конфигурация 5Е 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 запястно-шарнирного типа в течение 30 минут. Дополнительные ингаляторы только с суспендирующими частицами изготавливали в качестве контроля для каждой конфигурации.

Суспендирующие частицы с примерах 5А, 5В и 5С 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 5А и 5В. Конфигурация 5С образовывала частичную косуспензию.

Частицы сахарады оседали, поскольку они имели 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, 5Е 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 фиг.4 представлен пример такого 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.

#### 35 Пример 6

Гликопирролат (GP) микронизировали с использованием струйной мельницы до объемно-срединного 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 примеру 1. Емкости MDI изготавливали с использованием покрытых FEP емкостей (Presspart, Blackburn, Великобритания) для получения продуктов с отмеряемой дозой 5,5 мкг GP при приведении в действие и 44 мкг GP при приведении в действие, которая коррелирует приблизительно с доставляемой дозой 4,5 мкг GP при приведении в действие и 36 мкг GP при приведении в действие из 50-мкл клапанов EPDM (Bespak, King's Lynn, Великобритания). Составы содержали 6 мг/мл суспендирующих частиц. Изготовление MDI проводили с использованием емкости для добавления лекарственного средства (DAV), сначала добавляя половину количества суспендирующих частиц, затем заполняя ее микрокристаллическим GP, и затем добавляя вторую половину суспендирующих

частиц доверху. Материалы добавляли в емкость в условиях контролируемой влажности <math><10\% RH</math>. Затем DAV соединяли с 4-л емкостью для суспензии, обрабатывали струей пропеллента HFA 134a и 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 клапан. Затем емкости с образцами произвольно отбирали для общего анализа емкости, чтобы убедиться в правильных количествах в составе. Затем свежизготовленные партии косуспензии в MDI изолировали на одну неделю, и затем проводили анализ исходных характеристик продукта. Кроме того, емкости из каждой партии подвергали исследованию на стабильность при циклическом изменении температур. Емкости подвергали чередованию температур от -5°C до 40°C каждые 6 часов в течение общей продолжительности 84 циклов (3 недели) и 168 циклов (6 недель).

Каждую партию тестировали на единообразие доставляемой дозы на протяжении нахождения в емкости и распределения аэродинамического размера частиц с помощью импактора Next Generation Impactor (NGI) согласно USP <601>. Исходное распределение аэродинамического размера частиц и распределение размера частиц после циклического изменения температур, измеренное с помощью NGI, представлено на фиг.5 и 6. Также показаны количества лекарственного средства, извлеченные из ствола клапана и приводного устройства (обозначенных как приводное устройство), и из впускного отверстия (сопла) и его мундштучного адаптера. Извлеченные массы выражены в качестве процента номинальной дозы. После 168 циклов % FPF (после приводного устройства) не отличался значительно от начального. Обобщение стабильности фракции тонких частиц представлено в таблице 6. Фракция тонких частиц оставалась неизменной на протяжении 168 циклов, что указывает на стабильность косуспензий GP, описанных в данном описании, в диапазоне доз GP.

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 при приведении в действие (% FPF после приводного устройства)	36 мкг при приведении в действие (% FPF после приводного устройства)	
Исходное	60,9	57,4	
3 недели (84 цикла)	61,9	58,0	
6 недель (168 циклов)	60,6	59,0	

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

#### Пример 7

Емкости MDI изготавливали таким образом, чтобы они содержали концентрацию суспендирующих частиц 6 мг/мл и обеспечивали отмеряемую дозу 36 мкг при приведении 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 хранили без защитной упаковки при 25°C и 60% RH и хранили в течение 12 месяцев. Каждую партию тестировали на единообразие доставляемой дозы на протяжении срока службы емкости и распределения аэродинамического размера частиц с помощью импактора Next

Generation Impactor (NGI) согласно USP <601>. Распределение аэродинамического размера частиц определяли с помощью импактора Next Generation Impactor через 2 недели, 1, 2, 3, 6 или 12 месяцев. Фракция тонких частиц как процент GP после приводного устройства при первоначальном взятии образца составляла 50,2%. Не было выявлено значимых изменений во фракции тонких частиц на любом из 12 месяцев хранения при 25°C и 60% RH без обертки из алюминиевой фольги, причем через 12 месяцев FPF составляла 47,7%. На фиг.9 представлено изображение полного распределения аэродинамического размера частиц для каждого из образцов для исследования стабильности, демонстрирующее желаемое постоянство при доставке в аэрозоле. Обобщенные данные для фракции тонких частиц представлены в таблице 7.

Таблица 7 Стабильность фракции тонких частиц кристаллического GP, косуспендированного с суспендирующими частицами в MDI, содержащей HFA 134a, хранившейся 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 8

Емкости MDI с гликопирролатом, содержащие 36 мкг при приведении в действие, получали, как описано в примере 6, 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 гликопирролата в ходе использования тестировали в моменты времени 0, 2, 4 и 6 недель. Средняя доставляемая доза гликопирролата каждой партии каждый период времени составляла  $\pm 15\%$  от среднего значения, с одним исключением, как продемонстрировано на фиг.10. Распределение аэродинамического размера частиц при измерении с помощью NGI оставалось неизменным после 168 циклов изменения температуры, как показано на фиг.11.

#### Пример 9

Емкости MDI с гликопирролатом, содержащие 24 мкг при приведении в действие, получали, как описано в примере 6, и 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%. Первоначальная фракция тонких частиц (FPF) составила 59,3%. FPF, составляющая 58,4%, из емкости, хранившейся в течение 6 недель при 50°C, оставалась неизменной по сравнению с исходной. Исходная FPF партии, хранившейся при 40°C, оставалась неизменной после 8 и 12 недель, с FPF 56,8 и 57,6%, соответственно. Распределение аэродинамического размера частиц при измерении посредством NGI показано на фиг.12. 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 количество гликопирролата, извлекаемые 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, как показано на фиг.12.

#### Пример 10

Изготавливали ингаляторы с отмеряемой дозой, включающие фармацевтические композиции формотеролфумарата, как описано в данном описании.

Формотеролфумарат, фумарат ( $\pm$ )-2-гидрокси-5-[(1RS)-1-гидрокси-2-[[[(1RS)-2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]форманилида, также известный как дигидрат фумарата ( $\pm$ )-2'-гидрокси-5'-[(RS)-1-гидрокси-2-[[[(RS)-п-метокси- $\alpha$ -метилфенетил]амин]этил]форманилида, микронизировали, формируя частицы активного вещества. Распределение размера частиц микронизированного формотеролфумарата (FF) определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц показали оптический диаметр менее 1,6 мкм, и 90% по объему показали оптический диаметр менее 3,9 мкм.

Суспендирующие частицы изготавливали следующим образом: получали 503 мл эмульсии фторуглерода PFOB (перфтороктилбромид) в воде, стабилизированной фосфолипидом. 20,6 г фосфолипида DSPC (1,2-дистероил-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 ходе гомогенизации медленно добавляли 100 мл PFOB. Затем полученную грубую эмульсию гомогенизировали с использованием гомогенизатора высокого давления (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) при различном давлении вплоть до 170 мПа в течение 5 циклов обработки.

Эмульсию подвергали распылительной сушке в атмосфере азота 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) посредством избыточного давления через стержень клапана. После инъекции пропеллента, емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания запястно-шарнирного типа в течение 30 минут.

# 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
6C	3010		16,5	16,6

Визуальное обследование 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 фиг.13. Флаконы оставляли для оседания в течение 24 ч без встряхивания. Не было видно каких-либо кристаллов FF на дне флаконов с косуспензиями.

5 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.

#### 10 Пример 11

Получали композиции формотеролфумарата для MDI согласно настоящему изобретению. Микронизированный формотеролфумарат 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, 15 соответственно, и размах 2,0. Использованные суспендирующие частицы получали по методике, аналогично описанной в примере 1. Изготовление MDI проводили с использованием емкости для добавления лекарственных средств (DVA), сначала добавляя половину количества суспендированных частиц, затем заполняя ее микрокристаллическим FF и затем добавляя остальную половину суспендирующих 20 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 25 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 30 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 произвольно отбирали для общего анализа емкости, чтобы убедиться в правильных количествах в составе.

Затем свежизготовленную партию косуспензии в MDI изолировали на одну неделю, и затем проводили анализ исходных характеристик продукта. Характеристики аэрозоля 35 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 загружали в приводное устройство с двумя приведениями в действие сбросов и двумя 40 дополнительными предварительными приведениями в действие сбросов. Результаты пяти приведений в действие объединяли в NGI с присоединенным к нему соплом USP. Клапан, приводное устройство, сопло, чашки NGI, пластины и фильтр промывали распределенным по объему растворителем. Растворы образцов анализировали с использованием хроматографического метода, специфического для данного 45 лекарственного средства. Фракцию тонких частиц определяли с использованием суммы для 3 каскадов через фильтр. Тестирование единообразия доставляемой дозы проводили с использованием устройства взятия образцов на единообразии дозы, как описано в USP <601>. Отбирали образцы двух приведений в действие и анализировали в начале, в середине и в конце использования.



На фиг.14 представлено единообразие доставляемой дозы для косуспензии FF при заданной дозе 4,8 мкг при приведении в действие. Индивидуальная доставляемая доза при приведении в действие для приведений в действие в начале, в середине и в конце составляла  $\pm 25\%$  от средней доставляемой дозы, как продемонстрировано на фиг.14.

#### 5 Пример 12

Получали композиции формотеролфумарата для MDI согласно настоящему изобретению. Микронизированный формотеролфумарат 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,

10 соответственно, и размах 2,0. Используемые суспендирующие частицы получали по методике, аналогично описанной в примере 1. Изготовление MDI проводили по методике, аналогично описанной в примере 11.

Характеристики аэрозоля оценивали согласно <601>. Для определения распределения размера частиц использовали импактор Next Generation Impactor (NGI), действующий 15 при скорости потока 30 л/мин. Емкости с образцами загружали в приводное устройство с двумя приведениями в действие сбросов и двумя дополнительными предварительными приведениями в действие сбросов. Результаты пяти приведений в действие объединяли в NGI с присоединенным к нему соплом USP. Клапан, приводное устройство, сопло, чашки NGI, пластины и фильтр промывали распределенным по объему растворителем. 20 Растворы образцов анализировали с использованием хроматографического метода, специфического для данного лекарственного средства. Фракцию тонких частиц определяли с использованием суммы для 3 каскадов через фильтр. Распределение аэродинамического размера частиц косуспензионного состава FF оценивали после изготовления и после хранения в течение трех месяцев при 25°C и 75%RH (незащищенные 25 емкости) и 40°C и 75 %RH (защищенные емкости, завернутые в мешок из алюминиевой фольги). Распределение аэродинамического размера частиц, представленное на фиг.15, демонстрирует, что описанные композиции проявляли желаемые характеристики в отношении стабильности даже в ускоренных условиях.

#### 30 Пример 13

Оценивали химическую стабильность формотеролфумарата (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 35 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 ВЭЖХ с обращенной 40 фазой следующим образом: каждую емкость охлаждали, открывали надрезом и содержимое емкостей переносили в центрифужную пробирку; содержимое растворяли в органическом растворителе, и затем добавляли водный растворитель для осаждения эксципиента (DSPC) из раствора; раствор центрифугировали, получая прозрачный раствор супернатанта; и каждый раствор образца анализировали с использованием 45 колонки C18, 4,6×150 мм и с размером частиц 3,0 мкм. Температуру колонки поддерживали при 30°C. Объем инъекции составлял 20 мкл, скорость потока устанавливали 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, и затем 75% ацетонитрила в течение 6,5 минут и 17% ацетонитрила в течение 8 минут. Примеси были описаны как процент площади от площади пика для формотерола (скорректированной по коэффициентам относительной чувствительности, когда это доступно). Как показано на фиг.16 (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 в тех же условиях хранения. Аналогично, частицы активного вещества, представляющего собой кристаллический FF, образовывали химически стабильную косуспензию в HFA 227a, как показано в таблице 11.

15

Таблица 9 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					

20

Таблица 10 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%		

25

30

Таблица 11 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
Общее 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
Общее содержание примесей (%)	0,40	0,39	0,53	1,13	1,56

35

#### Пример 14

40 Микронизированный формотеролфумарата дигидрат (FF) (Inke, S.A., Barcelona, Испания), использованный в настоящем примере, имел следующее распределение размера частиц, определенное лазерной дифракцией: 50% по объему микронизированных частиц показали оптический диаметр менее 1,9 мкм, 90% по объему показали оптический диаметр менее 4,1 мкм. Четыре партии суспендирующих частиц получали 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.

45

Таблица 12  
Конфигурации суспендирующих частиц, использованных в примере 14

#	Состав порошка	C <sub>f</sub> в мг/мл	Параметры распределительной сушишки				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 станд. л/мин	VMD в мкм	GSD
ХА	100% трегалоза	80	10	150	82	385	1,62	2,20
ХВ	100% HP-β-циклодекстрин	80	10	100	68	885	1,61	2,21
ХС	100% Ficoll PM 70	80	10	100	70	885	1,19	2,27
ХД	100% инулин	80	10	100	70	885	1,23	2,20

Распределение размера суспендирующих частиц определяли лазерной дифракцией. Объемно-срединный оптический диаметр (VMD) и геометрическое стандартное отклонение (GSD) приведены в таблице 12.

Электронные микрофотографии суспендирующих частиц показали различную морфологию и они представлены на фиг.17-20, где на фиг.17 представлена микрофотография суспендирующих частиц трегалозы, на фиг.18 представлена микрофотография суспендирующих частиц HP-β-циклодекстрина, на фиг.19 представлена микрофотография суспендирующих частиц Ficoll MP 70, и на фиг.20 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 полостью 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 12. Емкости укупоривали 50-мкл клапанами (Valois DF31/50 RCU, Les Vaudreuil, Франция) и заполняли 10 мл пропеллента HFA 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания) посредством избыточного давления через стержень клапана. После инъекции пропеллента, емкости обрабатывали ультразвуком в течение 30 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания запястно-шарнирного 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 таких ингаляторов в отношении взаимодействия активное вещество-суспендирующие частицы, указывающего на коагуляцию, ингаляторы погружали на баню с этанолом при  $\leq -10^{\circ}\text{C}$  (что приводило к увеличенной плотности пропеллента) и давали им возможность уравниваться в течение по меньшей мере 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-β-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-β-циклодекстрина, в пропелленте присутствовала некоторая мутность, аналогично

5 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 по отношению к контрольному флакону, указывая на то, что некоторые, если не все частицы FF, взаимодействовали с частицами суспендирующего вещества. Частицы FF

10 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,

15 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.

20 Таблица 13  
Обобщение протестированных конфигураций и результаты наблюдений

ID контейнера	Содержание в 10 мл р134а	Соотношение суспендирующих частиц и частиц активного вещества	Результаты наблюдений, ≤10°C	Косуспензия
0-FF	0,9 мг FF	n/a	Образовывал пену сверху	n/a
T	60 мг трегалозы	n/a	Оседал на дне	n/a
25 T-FF	60 мг трегалозы, 0,9 мг FF	67	Слой осадка, без образующих пену частиц	Да
C	60 мг HP-β-циклодекстрина	n/a	Оседание на дне, некоторая мутность	n/a
C-FF	60 мг HP-β-циклодекстрина, 0,9 мг FF	67	Твердые вещества в основном в слое осадка на дне; некоторая мутность; присутствие некоторых плавающих хлопьев	частично
30 I	60 мг инулина	n/a	Оседание на дне; некоторая мутность	n/a
I-FF	60 мг инулина, 0,9 мг FF	67	Слой осадка; без образующих пену частиц; некоторая мутность	Да
F	60 мг Ficoll PM70	n/a	Оседание на дне с некоторыми плавающими хлопьями	n/a
35 F-FF	60 мг Ficoll PM70, 0,9 мг FF	67	Слой осадка; очень мало плавающих хлопьев	Да

### Пример 15

Получали косуспензионные композиции, содержащие частицы активного вещества, представляющего собой гликопирролат (GP) и формотеролфумарат (FF), и

40 изготавливали MDI, включавшие такие косуспензионные композиции. Полученные косуспензионные композиции содержали 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 виде микронизированного кристаллического материала с распределением размера частиц, представленным в

45 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 ходе получения 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 ( $80\pm 3^\circ\text{C}$ ), 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 устанавливали на 72 SCFM с температурой на входе  $135^\circ\text{C}$ , температурой на выходе  $70^\circ\text{C}$  и скоростью потока эмульсии 58 мл/мин.

Получали косуспензии, 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 ( $\text{RH} < 5\%$ ). В настоящем примере суспендирующие частицы добавляли тремя равными порциями, чередующимися 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 в ходе процесса заполнения. 50-мкл клапаны EPDM (Bespak, King's Lynn, Великобритания) загружали 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 обжата, емкости заполняли через клапан соответствующим количеством суспензии, корректируемым с помощью отмеряющего цилиндра.

30

Таблица 14 Распределение размера частиц гликопирролата и формотеролфумарата				
Обозначение	$d_{10}$ (мкм)	$d_{50}$ (мкм)	$d_{90}$ (мкм)	Размах
FF API	0,6	1,9	4,1	1,8
GP API	0,5	1,3	3,0	1,9

35 MDI, содержащие двойные косуспензии, описанные в данном примере, получали таким образом, чтобы они содержали две различные дозы GP и FF. В частности, первую партию двойных косуспензионных композиций получали для обеспечения 18 мкг GP при приведении в действие и 4,8 мкг FF при приведении в действие ("низкая доза"), и вторую партию двойных косуспензионных композиций получали для обеспечения 36 мкг GP при приведении в действие и 4,8 мкг FF при приведении в действие ("высокая доза"). В дополнение к двойным косуспензионным композициям получали косуспензии, содержащие единичные типы частиц активного вещества. Эти композиции содержали либо частицы активного вещества GP, либо частицы активного вещества FF, и они были обозначены как "моно"-косуспензии или косуспензии для "монотерапии".

45 Косуспензионные композиции для монотерапии получали, как описано для двойных косуспензий, за исключением того, что они содержали только один тип частиц активного вещества (либо GP, либо FF). Получали косуспензии для монотерапии и MDI для монотерапии изготавливали таким образом, чтобы они обеспечивали следующие

заданные доставляемые дозы: 18 мкг GP при приведении в действие, и 0,5, 1,0, 3,6 или 4,8 мкг FF при приведении в действие. Композиции и MDI, обеспечивающие 0,5 мкг FF и 1 мкг FF при приведении в действие, называют композициями со "сверхнизкой дозой" и их изготавливали аналогичным образом в масштабе 4 л.

5 Специфические для лекарственных средств аэродинамические распределения размера, обеспечиваемые MDI, содержащими косуспензионные композиции, полученные согласно данному 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  
10 косуспензиями для монотерапии, продемонстрирована на фиг.21. Аналогично, пропорциональность аэродинамических распределений размера FF, полученных для двойных косуспензий и косуспензий для монотерапии, включая композиции сверхнизкой, низкой и высокой дозы, продемонстрирована на фиг.22.

Единообразие доставляемой дозы из MDI для монотерапии сверхнизкой дозой FF  
15 также измеряли, как описано в примере 1. DDU для MDI с FF, содержавшего 0,5 мкг при приведении в действие и 1,0 мкг при приведении в действие, представлено на фиг.23. Желаемое единообразие доставляемой дозы достигается даже при сверхнизких дозах.

#### Пример 16

Микронизированный сальметеролксинафоат (1-гидрокси-2-нафталинкарбоксилат  
20 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 сальметеролксинафоата (SX) определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц показали оптический диаметр менее 2 мкм, 90% по объему показали оптический диаметр менее  
25 3,9 мкм.

Суспендирующие частицы изготавливали следующим образом: получали 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  
30 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 различном давлении вплоть до 140 МПа в течение 3 циклов обработки.

Эмульсию сушили распылительной сушкой в атмосфере азота с использованием  
35 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,  
40 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 различие между аэродинамическим диаметром частиц и оптическим диаметром частиц указывает на то, что суспендирующие частицы имели низкую плотность частиц <0,5 кг/л.

45 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 нахождение 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) посредством избыточного давления через стержень клапана. После инъекции пропеллента, емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания запястно-шарнирного 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 сальметеролксинафоат, косуспендировали путем ассоциации с суспендирующими частицами низкой плотности, которые были изготовлены согласно методике, представленной в данном описании. Ассоциация между кристаллами сальметерола и суспендирующими частицами была достаточно сильной для преодоления выталкивающих сил, поскольку наблюдали, что оседание кристаллов ингибировалось.

#### Пример 17

Микронизированный флутиказонпропионат (17-пропионат S-(фторметил)-6<sup>α</sup>,9-дифтор-11<sup>β</sup>-17-дигидрокси-16<sup>α</sup>-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17<sup>β</sup>-карботиоата) получали в микронизированном виде от изготовителя (Novione FarmaCiencia SA, Loures, Португалия) и использовали в качестве частиц активного вещества. Распределение размера частиц флутиказонпропионата (FP) определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц показали оптический диаметр менее 2,6 мкм, 90% по объему показало оптический диаметр менее 6,6 мкм.

Суспендирующие частицы были из той же партии, которую использовали в примере 16, и изготовление и характеристики суспендирующих частиц описаны в данном примере.

Ингаляторы с отмеряемой дозой изготавливали, как описано в примере 16. Тип пропеллента, масса для заполнения, соотношение суспендирующих частиц и частиц активного вещества и заданная доза после приводного устройства для шести конфигураций приведены в таблице 15. Дополнительные ингаляторы для визуального исследования качества суспензии получали с использованием 15-мл стеклянных флаконов. Два сравнительных стеклянных флакона заполняли микронизированным FP только либо в HFA 134a, либо в HFA 227ea.

Таблица 15  
Конфигурации согласно примеру 17 и характеристики аэрозоля

#	HFA	Масса FP для заполнения в мг	Соотношение суспендирующих частиц и частиц активного вещества	Заданная доза после приводного устройства в мкг	FPF в %	MMAD в мкм
9A	134a	8	7,5	40	34	4,1
9B	227ea				31	4,6
9C	134a	16	3,75	80	33	4,5

9D	227ea				36	4,5
9E	134a	30	2	150	30	4,9
9F	227ea				31	4,9

Характеристики аэрозоля оценивали, как описано в примере 1. Результаты  
 5 представлены в таблице 15. Эти косуспензии изготавливали с микронизированным FP,  
 который имел относительно крупное распределение размера частиц. MMAD являлся  
 сравнительно большим и имел тенденцию к увеличению при увеличении концентрации  
 FP, однако все еще находился в диапазоне, пригодном для респираторной доставки  
 лекарственного средства. Не было выявлено значимых отличий между типами  
 10 пропеллентов.

Визуальное исследование конфигураций косуспензий в HFA134a 9A, 9C и 9E показало  
 отсутствие оседания кристаллов лекарственного средства, образующих частицы  
 активного вещества. Суспензия медленно оседала в виде хлопьев и образовывала  
 гомогенный единый отслоившийся слой. Напротив, микронизированный FP в HFA134a  
 15 выпадал в осадок. Тест для конфигураций в HFA227ea проводили при 35-40°C, как  
 описано в примере 16, поскольку плотность FP практически совпадала с плотностью  
 пропеллента при комнатной температуре. При повышенной температуре частицы  
 активного вещества, представляющего собой микронизированный FP, оседали в  
 HFA227ea, но не наблюдали оседания частиц активного вещества в конфигурациях 9B,  
 20 9D и 9F. Результаты показывают, что флутиказонпропионат образует косуспензии с  
 суспендирующими частицами в обоих протестированных пропеллентах при изготовлении  
 согласно методике, представленной в данном описании.

#### Пример 18

Описан состав комбинированного продукта из частиц активного вещества  
 25 сальметеролксинафоата (SX) и частиц активного вещества флутиказонпропионата (FP)  
 в формате косуспензии. Как FP, так и SX, присутствуют в пропелленте в виде  
 микронизированных кристаллических частиц. Два типа микронизированных частиц  
 активного вещества косуспендировали с высушенными распылительной сушкой  
 суспендирующими частицами.

30 И использованные флутиказонпропионат и сальметеролксинафоат были такими, как  
 описано в примерах 16 и 17, соответственно.

Суспендирующие частицы были из той же партии, которую использовали в примере  
 16, и изготовление и характеристики суспендирующих частиц описаны в данном примере.

Ингаляторы с отмеряемой дозой изготавливали отвешиванием заданных масс  
 35 микронизированных частиц флутиказонпропионата и сальметеролксинафоата и  
 суспендирующих частиц в алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного  
 этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, Великобритания) с объемом 19 мл. Емкости  
 укупоривали с помощью 63-мкл клапанов (# BK 357, Bepak, King's Lynn,  
 Великобритания) и заполняли 10 мл HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) (Ineos Fluor,  
 40 Lyndhurst, Великобритания) посредством избыточного давления через стержень клапана.  
 После инъекции пропеллента, емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд  
 и встряхивали на устройстве для встряхивания запястно-шарнирного типа в течение  
 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с  
 отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Великобритания). Характеристики  
 45 аэрозоля оценивали сразу после изготовления согласно USP 601, как описано выше в  
 примере 1. Результаты представлены ниже в таблице 16.

Таблица 16  
 Результаты для косуспензии флутиказонпропионата (FP) и сальметеролксинафоата (SX) согласно примеру 18



Концентрация суспендирующих частиц	Заданная доставляемая доза FP	Заданная доставляемая доза SX	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
5,9 мг/мл	12 мкг	25 мкг	6,1% RSD*	6,1% RSD*	27%	49%	4,1 мкм	3,4 мкм

\* тенденции не наблюдали

5 MMAD частиц активного вещества флутиказонпропионата и частиц активного вещества сальметеролксинафоата был приемлемым и сходным с эффективностью аэрозоля соответствующих косуспензий для монотерапии, описанных в примерах 16 и 17, соответственно. Единообразие доставляемой дозы в ходе использования тестировали и все отдельные доставляемые дозы составляли  $\pm 20\%$  от среднего значения при относительном стандартном отклонении 6,1%.

10 Визуальное исследование косуспензии проводили в стеклянных флаконах, как описано в примере 16. Не наблюдали оседания частиц активного вещества. Суспензия медленно образовывала осадок в виде хлопьев и формировала гомогенный единый отслоившийся слой.

#### 15 Пример 19

Изготовление комбинированного продукта частиц активного вещества сальметеролксинафоата (SX) и суспендирующих частиц с флутиказонпропионатом (FP) в формате косуспензии описано. SX присутствует в пропелленте в качестве микронизированных кристаллических частиц активного вещества. Его косуспендируют с высушенными распылительной сушкой суспендирующими частицами, которые включают микронизированный FP. Для достижения этого кристаллы FP суспендируют в сырье, используемом для изготовления суспендирующих частиц на основе липидов.

20 Флутиказонпропионат и сальметеролксинафоат, используемые для формирования частиц активного вещества и суспендирующих частиц, приведенных в данном примере, были такими, как описано в примерах 16 и 17, соответственно.

25 Содержащие флутиказонпропионат суспендирующие частицы изготавливали следующим образом: получали 200 мл эмульсии фторуглерода PFOB в воде, стабилизированной фосфолипидом. 3,3 г фосфолипида (DSPC) и 0,8 г микронизированного флутиказонпропионата диспергировали и 0,3 г дигидрата хлорида кальция растворяли в 100 мл теплой воды (70°C) с использованием смесителя с высокой силой сдвига. В ходе диспергирования медленно добавляли 44 мл PFOB. Затем полученную грубую эмульсию дополнительно гомогенизировали с использованием гомогенизатора высокого давления при 140 МПа в течение 3 циклов обработки. Гомогенизация снижала размер частиц суспендированных кристаллов FP. Эмульсию сушили распылительной сушкой в атмосфере азота с использованием следующих условий распылительной сушки: температура на входе 95°C; температура на выходе 72°C; скорость подачи эмульсии 2,4 мл/мин; и общая скорость потока газа 525 л/мин.

35 Ингаляторы с отмеряемой дозой получали отвешиванием заданных масс частиц активного вещества, представляющего собой микронизированный сальметеролксинафоат, и содержащих флутиказонпропионат суспендирующих частиц в алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, Великобритания) объемом 19 мл. Емкости закупоривали с помощью 63-мкл клапанов (Valois, Les Vaudreuil, Франция) и заполняли 10 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 запястно-шарнирного типа в течение 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bepak,

King's Lynn, Великобритания). Характеристики аэрозоля оценивали сразу после изготовления согласно USP <601>, как описано выше в примере 1. Результаты представлены в таблице 17.

5

Таблица 17 Результаты для козуспензии частиц активного вещества сальметеролксинафата (SX) с содержащими флуказитонпропионат суспендирующими частицами								
Концентрация суспендирующих частиц с FP	Заданная доставляемая доза FP	Заданная доставляемая доза SX	FP DDU	SX DDU	FP PPF	SX PPF	FP MMAD	SX MMAD
4,2 мг/мл	60 мкг	13 мкг	9,0% RSD*	13% RSD*	55%	51%	2,8 мкм	3,0 мкм

10

\* с небольшой тенденцией к возрастанию

15

Тестировали единообразие доставляемой дозы в ходе использования и все отдельные доставляемые дозы находились в пределах  $\pm 25\%$  от среднего значения, при 9,0% RSD для FP и 13% RSD для SX. Визуальное исследование козуспензии проводили в стеклянных флаконах и не наблюдали оседания частиц активного вещества. Флаконы оставляли для осаждения на 24 часа без встряхивания. Суспензия медленно образовывала осадок в виде хлопьев и формировала гомогенный единый отслоившийся слой, демонстрируя отсутствие разделения SX и суспендирующих частиц.

#### Пример 20

20

Будезонид, 16,17-(бутилиденбис(окси))-11,21-дигидрокси-(11- $\beta$ ,16- $\alpha$ )-прегна-1,4-диен-3,20-дион, получали в микронизированном виде от изготовителя (AARTI, Mumbai, Индия) и использовали в качестве частиц активного вещества. Распределение размера частиц будезонида определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц показали оптический диаметр менее 1,9 мкм, 90% по объему показало оптический диаметр менее 4,3 мкм.

25

Мометазонфууроат, 17-(2-фууроат)-9 $\alpha$ ,21-дихлор-11 $\beta$ ,17-дигидрокси-16 $\alpha$ -метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион, получали в микронизированном виде от изготовителя (AARTI, Mumbai, Индия) и использовали в качестве частиц активного вещества. Распределение размера частиц будезонида определяли лазерной дифракцией. 50% по объему микронизированных частиц показали оптический диаметр менее 1,6 мкм, 90% по объему показало оптический диаметр менее 3,5 мкм.

30

Суспендирующие частицы изготавливали, как описано в примере 1. Эмульсию сушили распылительной сушкой в атмосфере азота с использованием следующих условий распылительной сушки: температура на входе 95°C, температура на выходе 72°C, скорость подачи эмульсии 2,4 мл/мин, общая скорость потока газа 498 л/мин.

35

Ингаляторы с отмеряемой дозой получали отвешиванием заданных масс микронизированного активного вещества и суспендирующих частиц в стеклянные емкости с покрытием объемом 15 мл. Емкости укупоривали с помощью 63-мкл клапанов (Valois, Les Vaudreuil, Франция) и заполняли 9,2 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 запястно-шарнирного типа в течение 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Великобритания). Характеристики аэрозоля оценивали сразу после изготовления согласно USP <601>, как описано выше в примере 1. Концентрации в суспензии составляли 0,8 мг/мл для частиц активного вещества будезонида, 1,1 мг/мл для частиц активного вещества мометазонфууроата и 6 мг/мл для суспендирующих частиц. Соотношение суспендирующих частиц и частиц активного вещества составляло 7,5 для будезонида и 5,5 для мометазонфууроата.

45

Заданные дозы после приводного устройства составляли 40 мкг для будезонида и 55 мкг для мометазонфуурата.

Визуальное исследование конфигураций косуспензий показало отсутствие оседания частиц активного вещества. Суспензии образовывали осадок в виде хлопьев и формировали отслоившийся слой. Флаконы оставляли для оседания на 16 ч без встряхивания. Не было видно частиц активного вещества на дне флаконов с косуспензией. Ассоциация между частицами активного вещества и суспендирующими частицами была достаточно сильной для преодоления выталкивающих сил, поскольку оседание частиц активного вещества успешно ингибировалось.

#### 10 Пример 21

Получали и оценивали иллюстративную косуспензионную композицию, как описано в данном описании. Композиция содержала комбинацию активных веществ гликопирролата (GP) и формотеролфумарата (FF). GP присутствовал в пропелленте в виде микронизированных кристаллических частиц активного вещества. Его 15 косуспендировали с высушенными распылением суспендирующими частицами, которые включали FF, расположенный в материале, образующем суспендирующую частицу. Для достижения этого, FF растворяли в сырье, использованном для изготовления суспендирующих частиц на основе липидов.

Частицы активного вещества GP формировали микронизацией гликопирролата с использованием струйной мельницы. Распределение размера частиц активного вещества гликопирролата определяли лазерной дифракцией. 50% по объему частиц активного вещества показали оптический диаметр менее 1,7 мкм, и 90% по объему показало оптический диаметр менее 3,5 мкм.

Содержащие FF суспендирующие частицы изготавливали следующим образом: 25 получали 654 мл эмульсии фторуглерода PFOB (перфтороктилбромид) в воде, стабилизированной фосфолипидом; 26,5 г фосфолипида DSPC (1,2-дистероил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и 2,4 г хлорида кальция гомогенизировали в 276 мл горячей воды (80°C) с использованием смесителя с высокой силой сдвига; и в ходе гомогенизации медленно добавляли 142 мл PFOB. Затем полученную грубую эмульсию дополнительно 30 гомогенизировали с использованием гомогенизатора высокого давления (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) при давлении вплоть до 170 МПа в течение 5 циклов обработки. 552 мг FF растворяли в 273 мл теплой воды (50°C) и большую часть раствора комбинировали с эмульсией с использованием смесителя с высокой силой сдвига. Эмульсию сушили распылительной сушкой в атмосфере азота с использованием 35 следующих условий распылительной сушки: температура на входе 95°C; температура на выходе 68°C; скорость подачи эмульсии 2,4 мл/мин; и общая скорость потока газа 498 л/мин. Конечная доля массы формотерола в высушенном распылительной сушкой порошке составила 2%.

Вторую партию содержащих FF суспендирующих частиц изготавливали сходным 40 образом. Доля массы FF в высушенном распылительной сушкой порошке составила 1% для данной партии. Третью партию суспендирующих частиц изготавливали без FF.

Распределение размера суспендирующих частиц (VMD) определяли лазерной дифракцией. Для обеих партий содержащих FF суспендирующих частиц, 50% по объему были меньше 3,5 мкм, и геометрическое стандартное отклонение распределения 45 составляло 1,7. Для суспендирующих частиц без FF, 50% по объему были меньше чем 3,2 мкм, и геометрическое стандартное отклонение распределения составляло 1,8.

MDI изготавливали отвешиванием заданных масс частиц активного вещества и суспендирующих частиц в алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного

этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, Великобритания) объемом 19 мл. Емкости укупоривали с помощью 63-мкл клапанов (Presspart, Blackburn, Великобритания) и заполняли 12,4 г HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Великобритания) посредством избыточного давления через стержень клапана.

Полученные концентрации в суспензии и заданная доставляемая доза, предполагая 20% осаждение в приводном устройстве, приведены в таблице 18a для трех различных конфигураций (конфигурации 1A-1C). После инъекции пропеллента, емкости обрабатывали ультразвуком в течение 15 секунд и встряхивали на устройстве для встряхивания запястно-шарнирного типа в течение 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Великобритания).

#	GP	Суспендирующие частицы 1		Суспендирующие частицы 2	Соотношение суспендирующих частиц и частиц активного вещества	Доза после приводного устройства	
		Содержание FF	C <sub>s</sub> [мг/мл]			C <sub>s</sub> [мг/мл]	GP [мкг]
1A	0,48	1,9%	3,2	-	6,7	24,0	3,2
1B		1,0%	6,4	-	13,3		
1C		1,9%	3,2	3,2	13,3		

Заполненные MDI хранили клапаном вниз в двух различных условиях: в замороженном виде при 5°C без обертки и при контролируемой комнатной температуре при 25°C/60% RH с оберткой из фольги. Тесты характеристик аэрозоля и единообразия доставляемой дозы проводили в различные моменты времени. Характеристики аэрозоля оценивали сразу после изготовления согласно USP <601>. Для определения распределения размера частиц использовали импактор Next Generation Impactor (NGI), действующий при скорости потока 30 л/мин. Емкости с образцами загружали в приводное устройство с двумя приведениями в действие сбросов и двумя дополнительными предварительными приведениями в действие сбросов. 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 метода, специфического для данного лекарственного средства. Фракцию тонких частиц определяли с использованием суммы для 3 каскадов через фильтр. Тестирование единообразия доставляемой дозы в ходе использования проводили с использованием устройства взятия образцов на единообразии дозы, как описано в USP <601>. Ингаляторы загружали и заполняли, как описано выше. Образцы двух приведений в действия собирали и анализировали в начале, в середине и в конце использования.

Не наблюдали изменения характеристик аэрозоля или единообразия доставляемой дозы в течение исследования (3 месяца) или в качестве функции температуры хранения. Таким образом, все результаты теста характеристик аэрозоля объединяли. В таблице 18b приведены средние характеристики для различных конфигураций. Доза тонких частиц представляет собой сумму собранной массы 3 каскадов через фильтр импактора, нормализованную к отмеренной дозе. Средние характеристики аэрозоля для всех трех конфигураций были эквивалентными.

#	MMAD в мкм	FPD в %
---	------------	---------

	FF	GP	FF	GP
1A	2,8	3,4	52	44
1B	2,9	3,6	51	45
1C	2,9	3,6	51	45

5 Единообразие содержания дозы тестировали на протяжении срока службы емкости для обоих активных веществ комбинированного продукта. На фиг.24 и 26 представлена доза после приводного устройства для конфигурации 1A и 1B, соответственно, нормализованная к истинным отмеряемым дозам емкости. Предполагая 20% нахождение в приводном устройстве заданные дозы после приводного устройства составляли 80%.  
 10 Отдельные дозы FF и GP представлены точками и треугольниками, соответственно. Сплошная линия обозначает среднее значение для доз формотерола, и пунктирная линия обозначает среднее значение для доз гликопирролата. На фиг.25 и 27 показано соотношение нормализованных доз после приводного устройства для конфигурации 1A и 1B, соответственно. Результат указывает на то, что соотношение доз оставалось  
 15 постоянным на протяжении срока службы емкости. Более того, вариабельность соотношения доз является значительно более низкой, чем вариабельность отдельных доз, указывая на то, что образовывалась козуспензия с постоянным соотношением носителя и активного вещества и сохранялась на протяжении срока службы контейнера.

Результаты показывают, что при изготовлении согласно настоящему изобретению, 20 представленному в данном описании, образуются комбинированные козуспензии продуктов с суспендирующими частицами, содержащими один из активных фармацевтических ингредиентов, в данном случае, FF. Соотношения суспендирующих частиц и частиц активного вещества можно корректировать для достижения единообразия содержания заданной дозы при сохранения сходных характеристик  
 25 аэрозоля.

#### Пример 22

MDI, содержащие FF и GP, изготавливали, чтобы они обеспечивали заданные доставляемые дозы 2,4 и 18 мкг FF и GP при приведении в действие, соответственно. Активное вещество GP микронизировали и оно имело  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$  и размах 0,6, 1,7, 3,6  
 30 и 1,9 мкм соответственно при измерении лазерной дифракцией, как описано в примере 21. FF включали в высушенные распылительной сушкой суспендирующие частицы и получали, как описано в примере 21, с композицией 2% FF, 91,5% DSPC и 6,5%  $\text{CaCl}_2$ . MDI с GP, FF и GP+FF изготавливали отвешиванием заданных масс частиц активного вещества и суспендирующих частиц в алюминиевые емкости, покрытые полимером  
 35 фторированного этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, Великобритания) с объемом 19 мл. Емкости укупоривали 50-мкл клапанами (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Великобритания) и заполняли 10,2 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  
 40 встряхивали на устройстве для встряхивания запястно-шарнирного типа в течение 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Великобритания).

Оценивали длительную стабильность и характеристики доставки указанных композиций MDI. В частности, распределение размера частиц аэрозоля и характеристики доставляемой дозы таких композиций оценивали согласно USP <601>, как описано в  
 45 примере 21, в различных условиях и, в некоторых случаях, в течение периодов времени, продолжающихся вплоть до 12 месяцев. Например, как показано на фиг.28, единообразие доставляемой дозы, обеспечиваемое композициями, полученными согласно примеру

21, по существу сохранялось даже после хранения таких композиций в течение 12 месяцев при 5°C или после хранения в течение 4,5 месяцев при 25°C и относительной влажности 60% (RH) для образцов, хранившихся внутри мешков из алюминиевой фольги для минимизации доступа воды в емкость MDI (т.е. "защищенное хранение").

5 Характеристики аэрозоля таких композиций также оценивали в условиях незащищенного хранения, длящихся вплоть до 12 месяцев, и в условиях защищенного хранения, длящихся вплоть до 6 месяцев. Как показано на фиг.29, распределение размера частиц GP и FF, обеспечиваемое такими косуспензионными композициями, по существу сохранялось после условий защищенного хранения в течение 12 месяцев при 5°C и  
10 незащищенного хранения при 25°C и 60% RH. Как показано на фиг.30, даже в условиях нагрузки (40°C, 75% RH), после шести месяцев композиции не продемонстрировали заметного ухудшения распределения размера частиц GP и FF, доставляемых из ингаляторов с отмеряемой дозой.

Как можно видеть на фиг.31, характеристики аэрозоля комбинированной  
15 косуспензионной композиции, включающей как активное вещество GP, так и активное вещество FF, не отличались от характеристик аэрозоля, обеспечиваемых суспензионной композицией, включающей FF отдельно, или косуспензионной композицией, содержащей GP отдельно, демонстрируя, тем самым, что свойства аэрозоля отдельных активных веществ являются по существу одинаковыми, когда они обеспечиваются  
20 однокомпонентными или двойными комбинированными суспензиями.

#### Пример 23

Получали иллюстративную двойную косуспензионную композицию согласно настоящему изобретению и изготавливали ингаляторы с отмеряемой дозой, включающие композицию. Композиция содержала комбинацию гликопирролата (GP) и  
25 формотеролфумарата (FF), причем каждый из них был предоставлен в виде микронизированного кристаллического материала. MDI с комбинированной кристаллической косуспензией изготавливали путем полуавтоматизированного заполнения суспензией. Двойная косуспензия состояла из комбинации двух в виде микрокристаллических активных фармацевтических ингредиентов (также обозначенных  
30 как "API"), GP и FF, косуспендированных с суспендирующими частицами в пропелленте HFA 134a. Двойную косуспензию изготавливали таким образом, чтобы она обеспечивала доставляемую дозу 18 мкг GP при приведении в действие и 4,8 мкг FF при приведении в действие. При приготовлении двойных косуспензионных композиций в определенных композициях использованный материал FF API обозначали как "грубый", в то время  
35 как в других композициях, использованный материал FF API обозначали как "тонкий". Независимо от того, включала ли композиция грубый или тонкий FF, композиции изготавливали таким образом, чтобы они обеспечивали доставляемую дозу FF 4,8 мкг при приведении в действие. Характеристики размера частиц для материалов грубого FF, тонкого FF и GP API, использованных при изготовлении косуспензионных  
40 композиций, описанных в данном примере, подробно представлены в таблице 19. В дополнение к двойным косуспензионным композициям, изготавливали косуспензионную композицию для монотерапии, включавшую только материал активного вещества FF. В косуспензии FF для монотерапии использовали грубый FF API. MDI для монотерапии изготавливали с использованием такой косуспензии FF для монотерапии, и MDI с FF  
45 для монотерапии получали и изготавливали для обеспечения доставляемой дозы 4,8 мкг FF при приведении в действие.

Суспендирующие частицы изготавливали распылительной сушкой эмульсии при концентрации сырья 80 мг/мл с композицией 93,44% DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-

3-фосфохолин) и 6,56% безводного хлорида кальция (эквивалентно соотношению 2:1 мол./мол. DSPC:CaCl<sub>2</sub>). В ходе получения 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 форсунке 18 SCFM. Скорость потока высушивающего газа устанавливали на 72 SCFM с температурой на входе 135°C, температурой на выходе 70°C и скоростью потока эмульсии 58 мл/мин.

Для изготовления MDI емкость для добавления лекарственного средства (DAV) получали для заполнения суспензией следующим образом: сначала добавляя половину количества суспендирующих частиц, затем заполняя ее микрокристаллическими материалами и затем добавляя остальную половину суспендирующих частиц сверху. 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, и затем тщательно смешивали для образования взвеси. Затем взвесь переносили обратно в емкость для смешения суспензии и разбавляли дополнительным HFA-134a, с получением конечной суспензии в заданной концентрации, осторожно перемешивая лопастной мешалкой. Температуру внутри емкости поддерживали при 21-23°C на протяжении всего изготовления партии. После рециркуляции партии в течение 30 мин суспензией заполняли 14-мл алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного этилена (Presspart, Blackburn, Великобритания) через 50-мкл клапаны (Bespak, King's Lynn, Великобритания). Емкости с образцами произвольно отбирали для общего анализа емкости, чтобы убедиться в правильных количествах в составе. Оптический диаметр и распределение размера частиц двух партий микронизированных частиц формотерола определяли лазерной дифракцией, как описано в примере 1. В таблице 19 приведены величины d<sub>10</sub>, d<sub>50</sub> и d<sub>90</sub> для различных партий использованного микронизированного материала, где d<sub>10</sub>, d<sub>50</sub> и d<sub>90</sub> обозначают размер частиц, при котором совокупное объемное распределение, определенное измерителем частиц, достигает 10%, 50% и 90%, соответственно.

Распределение размера частиц, обеспечиваемое обоими двойными косуспензионными составами, полученными согласно данному примеру, сравнивали с распределением размера частиц, обеспечиваемым косуспензионными композициями, полученными согласно примеру 21. Результаты данного сравнения представлены в таблице 20, где "%FPF FF" и "%FPF GP" представляет собой массу тонких частиц конкретного активного вещества для 3 каскадов через фильтр NGI, деленную на массу приводного устройства и умноженную на 100.

40

Таблица 19 Распределение размера частиц для микронизированного формотеролфумарата и гликопирролата, используемых для изготовления двойных косуспензий				
Обозначение	d <sub>10</sub> (мкм)	d <sub>50</sub> (мкм)	d <sub>90</sub> (мкм)	Размах
Грубые FF API	0,6	1,9	4,4	2,0
Тонкие FF API	0,5	1,3	2,3	1,5
GP API	0,5	1,3	3,0	1,9

45

Таблица 20 Распределение размера частиц для отличающихся иллюстративных косуспензий GP/FF						
	MMAD FF	% FPF FF	MMAD GP	% FPF GP	MMAD DSPC	% FPF DSPC

Двойная козуспензия 1 (FF грубые)	3,4	59%	2,9	65%	2,9	64%
Двойная козуспензия 2 (FF тонкие)	2,7	62%	3,0	62%	3,1	62%
Высушенный распылитель- ной сушкой FF	2,7	66%	2,9	65%	не тестировали	не тестировали

5

Характеристики аэрозоля двойных козуспензионных композиций, полученных согласно данному примеру, оценивали и сравнивали с козуспензионной композицией, приготовленной согласно примеру 21, где характеристики аэрозоля определяли согласно USP <601>, как описано в примере 1. Результаты таких сравнений представлены на

10 фиг.32-34. Как хорошо понятно с помощью указанных фигур, независимо от того, являлся ли кристаллический материал формотерола, использованный для предоставления двойной козуспензии, тонким или грубым, распределение размера частиц FF и GP для двойных козуспензионных композиций было по существу таким же, как распределение

15 размера частиц, достигаемое с помощью козуспензионной композиции, полученной согласно примеру 21, где FF включали в суспендирующие частицы распылительной сушкой.

Кроме того, единообразие доставляемой дозы для GP и FF, обеспечиваемое двойными козуспензионными композициями, как описано в данном примере, оценивали согласно USP <601>, как описано в примере 1. Результаты данной оценки проиллюстрированы

20 на фиг.35. Двойные козуспензионные составы обеспечивали желаемые характеристики DDU как для GP, так и для FF, поскольку все приведения в действие доставляли ожидаемую дозу в пределах  $\pm 25\%$  от среднего значения.

#### Пример 24

Двойные козуспензионные композиции получали с суспендирующими частицами,

25 включавшими либо мометазонфууроат (MF), либо будезонид (BD), и изготавливали MDI, включавшие композицию. Тройная козуспензионная композиция включала комбинацию частиц активного вещества кристаллического гликопирролата (GP) и формотеролфумарата (FF), козуспендированные с суспендирующими частицами,

30 включавшими либо MF, либо BD. Каждый из API был предоставлен в виде микронизированного кристаллического материала.

Суспендирующие частицы, содержащие 50% (масс./масс.) либо BD, либо MF, изготавливали следующим образом: проводили гомогенизацию с высокой силой сдвига дисперсии, содержащей 2,8 г DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и 0,26 г

35 хлорида кальция в 400 мл горячей воды (75°C) с использованием смесителя с высокой силой сдвига, при одновременном медленном добавлении 56,6 г PFOB. К полученной грубой суспензии добавляли микронизированный MF или BD (в соотношении 1:1 по массе с DSPC), и ее дополнительно гомогенизировали с использованием гомогенизатора высокого давления (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) при различном давлении вплоть до 170 МПа в течение 3-5 циклов обработки. Эмульсию сушили распылительной сушкой

40 с использованием следующих условий распылительной сушки: температура на входе 90-95°C; температура на выходе 95-72°C; скорость подачи эмульсии 2-8 мл/мин; общий поток сухого азота 525-850 л/мин. Распределение размера частиц полученных порошков определяли лазерной дифракцией, 50% по объему суспендирующих частиц были меньше 1,8 мкм, размах распределения составлял 1,6 мкм.

Изготавливали емкости MDI, содержащие суспендирующие частицы, содержащие 50% (масс./масс.) либо MF, либо BD, доставляющих 50 или 100 мкг MF или BD при

45 приведении в действие, соответственно. Ингаляторы с отмеряемой дозой изготавливали отвешиванием заданных масс содержащих активное вещество суспендирующих частиц и, в некоторых случаях, дополнительных суспендирующих частиц, для достижения



общей концентрации в суспензии 5,5 мг/мл, в алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного этилена (FEP) (Presspart, Blackburn, Великобритания) объемом 14 мл. Емкости укупоривали 50-мкл клапанами (Bespak, King's Lynn, Великобритания) и заполняли 10 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 запястно-шарнирного типа в течение 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bespak, King's Lynn, Великобритания).

Распределение размера частиц аэрозоля в указанных выше MDI определяли согласно USP <601>, как описано в примере 1, и результаты представлены в таблице 21. Изготавливали серию емкостей для сравнения, содержащих суспендирующие частицы, содержащие MF или BD, в комбинации с частицами активного вещества GP и FF. Достаточно микронизированный материал GP и FF API добавляли в такие емкости в количествах, достаточных для обеспечения заданных доставляемых доз 36 мкг при приведении в действие и 6 мкг при приведении в действие для GP и FF, соответственно. В некоторых случаях, добавляли дополнительные суспендирующие частицы, полученные, как описано в примере 1, для достижения общей концентрации в суспензии 5,5 мг/мл.

Распределение размера частиц аэрозоля в указанных выше MDI с тройными косуспензиями определяли согласно USP <601>, как описано в примере 1, и результаты представлены в таблице 22. Сравнение результатов в таблице 21 и таблице 22 демонстрирует, что массовый средний аэродинамический диаметр кортикостероида в однокомпонентных суспензиях эквивалентен массовому среднему аэродинамическому диаметру, полученному для соответствующих тройных комбинированных композиций. Как справедливо для косуспензионных композиций, содержащих комбинацию двух различных активных веществ, у тройных косуспензионных композиций, полученных согласно настоящему изобретению, отсутствует комбинированный эффект. Кроме того, фракции тонких частиц микрокристаллических активных веществ, главным образом, зависят от типа кортикостероида в композициях для монотерапии или тройных комбинированных композициях, даже, несмотря на то, что дозы MF или BD при приведении в действие существенно отличаются.

35

Таблица 21 Суспензия MDI в пропелленте HFA 134a, содержащая суспендирующие частицы с кортикостероидом. Свойства аэрозоля, масс-аэродинамический диаметр и фракцию тонких частиц определяли с помощью специфического для лекарственного средства каскадного импактора			
	Концентрация суспензии (мг/мл)	MMAD (мкм)	FPF (%)
Мометазонфуоат	5,5	2,88	61,0
Буденозид	5,6	3,20	61,7

40

Таблица 22 MDI с тройной комбинированной суспензией в пропелленте HFA 134a, включающей содержащие кортикостероид суспендирующие частицы (мометазонфуоат или будезонид), LAMA (гликопирролат) и LABA (формотеролфумарат). Масс-средний аэродинамический диаметр и фракцию тонких частиц определяли с помощью специфического для лекарственного средства каскадного импактора				
	Концентрация суспензии (мг/мл)	Лекарственное средство	MMAD (мкм)	FPF (%)
Тройная А	2,3	Формотерол	3,96	44,4
		Гликопирролат	3,71	49,0
		Мометазон	2,90	61,6
Тройная В* (* с добавленными суспендирующими частицами)	5,6	Формотерол	3,52	44,4
		Гликопирролат	3,34	49,0
		Мометазон	2,54	61,6
Тройная С	5,5	Формотерол	3,89	47,1

45

		Гликопирролат	3,74	50,0
		Буденозид	3,12	63,1

### Пример 25

Ингаляторы с отмеряемой дозой, содержащие тройную косуспензионную композицию, изготавливали согласно следующей методике. Композиция содержала комбинацию частиц активного вещества гликопирролата (GP), формотеролфумарата (FF) и мометазонфууроата (MF), каждый из которых был предоставлен в виде микронизированного кристаллического материала API.

MDI с тройной косуспензией изготавливали путем полуавтоматизированного заполнения суспензией. Тройная косуспензия состояла из комбинации трех микрокристаллических активных фармацевтических ингредиентов, образующих три различных типа частиц активного вещества: MF (кортикостероид); GP (LAMA) и FF (LABA). Эти три различных типа частиц активного вещества косуспендировали с суспендирующими частицами в пропелленте HFA 134a. Тройную косуспензию изготавливали для следующих заданных доставляемых доз: 50 мкг MF при приведении в действие; 36 мкг GP при приведении в действие и 4,8 мкг FF при приведении в действие. В дополнение к тройной косуспензии изготавливали косуспензию для монотерапии, содержащую только MF. Косуспензия MF для монотерапии включала частицы активного вещества MF, косуспендированные в пропелленте с суспендирующими частицами, как описано в данном примере, и она была изготовлена для обеспечения заданной доставляемой дозы 50 мкг MF при приведении в действие.

Суспендирующие частицы изготавливали распылительной сушкой эмульсии при концентрации сырья 80 мг/мл с композицией 93,44% DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и 6,56% безводного хлорида кальция (эквивалентно соотношению 2:1 мол./мол. DSPC:CaCl<sub>2</sub>). В процессе получения 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 5 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 устанавливали на 72 SCFM с температурой на входе 135°C, температурой на выходе 70°C и скоростью потока эмульсии 58 мл/мин.

Для изготовления MDI емкость для добавления лекарственного средства (DAV) получали для заполнения суспензией следующим образом: сначала добавляя половину количества суспендирующих частиц, затем заполняя ее микрокристаллическими материалами и затем добавляя вторую половину суспендирующих частиц сверху. 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, и затем тщательно перемешивали с помощью магнитной мешалки. Температуру внутри емкости поддерживали при 21-23°C на протяжении всего изготовления партии. После рециркуляции партии в течение 30 мин суспензией заполняли емкости через 50-мкл клапаны EPDM. Емкости с образцами произвольно отбирали для общего анализа емкости, чтобы убедиться в правильных количествах в составе. Затем осуществляли изоляцию свежизготовленной партии тройной косуспензии в MDI на одну неделю, и затем проводили анализ исходных характеристик продукта. MDI только с мометазонфууроатом изготавливали заполнением суспензии аналогичным образом. Использовали алюминиевые емкости, покрытые полимером фторированного этилена

(Presspart, Blackburn, Великобритания). Емкости укупоривали 50-мл клапанами (Bespak, King's Lynn, Великобритания) и заполняли 10 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 запястно-шарнирного типа в течение 30 минут. Емкости оборудовали полипропиленовыми приводными устройствами с отверстием 0,3 мм (# BK 636, Bespak, King's Lynn, Великобритания).

Первичное распределение размера частиц всех микрокристаллических API определяли лазерной дифракцией, как описано в примере 1, результаты представлены в таблице 23. Распределение аэродинамического размера частиц и массовый средний аэродинамический диаметр всех компонентов MDI с суспензиями при приведении в действие определяли с помощью специфического для лекарственного средства каскадного импактора согласно USP <601>, как описано в примере 1 и как показано в таблице 24.

Таблица 23  
MDI с тройной косуспензией микрокристаллических веществ в пропелленте HFA 134a. Первичное распределение размера частиц, определенное лазерной дифракцией (Sympatec)

Материалы	×10 (мкм)	×50 (мкм)	×90 (мкм)	Размах
Микронизированный мометазонфуоат (MF)	0,4	1,1	2,8	2,2
Микронизированный гликопирролат (GP)	0,5	1,3	3,0	1,8
Микронизированный дигидрат формотеролфумарата (FF)	0,6	1,9	4,1	1,8

Таблица 24  
MDI с тройной косуспензией в пропелленте HFA 134a, содержащей микрокристаллический кортикостероид (мометазонфуоат), LABA (формотеролфумарат) и LAMA (гликопирролат). Свойства аэрозоля, масс-аэродинамический диаметр и фракцию тонких частиц определяли с помощью специфического для лекарственного средства каскадного импактора

	Концентрация суспензии (мг/мл)	Лекарственное средство	MMAD (мкм)	FPF (%)
Тройная		Мометазон	3,18	62,6
(Кортикостероид, LABA, LAMA)	6	Формотерол	3,50	59,5
		Гликопирролат	2,97	64,1
Моно(кортикостероид)	6	Мометазон	3,36	58,9

Единообразие доставляемой дозы и характеристики аэрозоля, обеспечиваемые тройными косуспензиями, изготовленными согласно данному примеру, оценивали в соответствии с USP <601>, как описано в примере 1. На фиг.36 проиллюстрировано DDU для GP, FF и MF, обеспечиваемое двумя емкостями, содержащими только MF, и двумя емкостями, содержащими MF, GP и FF, изготовленными согласно данному примеру. DDU для MF, доставляемого с помощью конфигурации для монотерапии MF, эквивалентно DDU, достигаемому с помощью тройной косуспензионной композиции. Распределение размера частиц аэрозоля, достигаемое для FF и GP из тройной косуспензионной композиции по данному примеру, сравнивали с распределением размера частиц аэрозоля, достигаемым с помощью косуспензии, содержащей два активных вещества, FF и GP, полученной согласно примеру 15. Распределение аэродинамического размера частиц FF и GP является эквивалентным, независимо от того, доставлялись ли они из композиций, содержащих два активных вещества или три активных вещества, как показано на фиг.37 и 38, соответственно, таким образом, у тройных косуспензионных композиций, полученных согласно настоящему изобретению, отсутствует комбинированный эффект.

#### Пример 26

Изготавливали иллюстративные косуспензионные композиции согласно настоящему изобретению и ингаляторы с отмеряемой дозой, включающие композиции. Тройные

косуспензии включали гликопирролат (GP) или тиотропийбромид (ТВ) в комбинации с активными веществами формотеролфумаратом (FF) и мометазонфуроатом (MF), где каждый API использовали в виде микронизированного кристаллического материала.

Получали две отдельных партии суспензии MDI, содержащие три активных фармацевтических ингредиента (API), кортикостероид, LAMA и LABA. API были предоставлены в виде микрокристаллических материалов, которые служили в качестве частиц активного вещества, косуспендированных с суспендирующими частицами, полученными как описано в данном описании. Тройные косуспензионные композиции, полученные, как описано в данном примере, получали добавлением частиц активного вещества и суспендирующих частиц к пропелленту HFA 134a.

Тройную косуспензию, содержащую гликопирролат (тройная GFM), изготавливали для доставки 40 мкг MF при приведении в действие; 13 мкг GP при приведении в действие и 4,8 мкг FF при приведении в действие. Частицы активного вещества косуспендировали с суспендирующими частицами, изготовленными с использованием эмульсии, состоящей из 93,44% DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и 6,56% безводного хлорида кальция, высушенных распылительной сушкой при концентрации сырья 80 мг/мл. Молярное соотношение DSPC:CaCl<sub>2</sub> в суспендирующих частицах составляло 2:1.

Суспендирующие частицы комбинировали с частицами активного вещества в пропелленте для заданной концентрации суспендирующих частиц в составе 6 мг/мл. Первичные размеры частиц микрокристаллического активного вещества, определенные измерениями с помощью лазерной дифракцией на Sympatec, как описано в примере 1, представлены ниже в таблице 25.

Тройную косуспензию, содержащую тиотропийбромид (тройная TFM) получали с использованием безводного тиотропийбромида (ТВ). Тройную косуспензию TFM изготавливали для доставки 50 мкг MF при приведении в действие; 9 мкг ТВ при приведении в действие и 4,8 мкг FF при приведении в действие. Суспендирующие частицы получали, как описано в отношении тройной косуспензии GFM, и частицы активного вещества косуспендировали с суспендирующими частицами при заданной концентрации суспендирующих частиц 6 мг/мл. Первичные размеры частиц микрокристаллического активного вещества, определенные измерениями с помощью лазерной дифракцией на Sympatec, как описано в примере 1, представлены ниже в таблице 26.

Распределение размера частиц аэрозоля, фракцию тонких частиц и массовый средний диаметр определяли для тройных косуспензионных композиций, описанных в данном примере в соответствии с USP <601>, как описано в примере 1. В таблице 27 указаны характеристики MMAD и FPF для тройной GFM и тройной TFM, в то время как желаемые свойства аэрозоля, обеспечиваемые тройными косуспензиями GFM и TFM, представлены на фиг.39 (демонстрирующей распределение аэродинамического размера частиц GP и ТВ, полученное для тройной GFM и тройной TFM, соответственно). Фракции тонких частиц отдельных микрокристаллических активных веществ, достигаемые в тройных составах, являются в значительной степени сходными, несмотря на различия в размере частиц активного вещества, что демонстрирует пользу композиций, описанных настоящим изобретении.

Материалы	d <sub>10</sub> (мкм)	d <sub>50</sub> (мкм)	d <sub>90</sub> (мкм)	Размах
Микронизированный мометазонфуроат	0,4	1,0	2,3	1,9
Микронизированный гликопирролат	0,5	1,4	3,4	2,1
Микронизированный дигидрат формотерол-	0,5	1,4	2,7	1,9

фумарата				
----------	--	--	--	--

5

Таблица 26  
Первичное распределение размера частиц в тройной TFM, определенное лазерной дифракцией (Sympatec)

Материалы	d <sub>10</sub> (мкм)	d <sub>50</sub> (мкм)	d <sub>90</sub> (мкм)	Размах
Микронизированный мометазонфууроат	0,4	1,1	2,8	2,2
Микронизированный безводный тиотропий-бромид	0,5	1,3	3,9	2,7
Микронизированный дигидрат формотерол-фумарата	0,6	1,9	4,1	1,9

10

Таблица 27  
Свойства аэрозолей тройной GFM и тройной TFM, масс-средний аэродинамический диаметр и фракция тонких частиц, определенные с помощью специфического для лекарственного средства каскадного импактора

	Концентрация суспензии (мг/мл)	Лекарственное средство	MMAD (мкм)	FFP (%)
Тройная GFM	6	Формотерол	2,80	65,3
		Гликопирролат	2,90	49,5
		Мометазон	3,10	49,2
Тройная TFM	6	Формотерол	3,82	42,4
		Тиотропий	3,79	42,0
		Мометазон	4,00	43,6

15

### Формула изобретения

- 20 1. Косуспензия для респираторной доставки активного вещества с помощью ингалятора с отмеряемой дозой, причем косуспензия содержит:
- суспензионную среду, содержащую фармацевтически приемлемый пропеллент; множество твердых микронизированных частиц активного вещества; и множество пригодных для вдыхания суспендирующих частиц, иных, чем частицы
- 25 активного вещества, и включающих сухие перфорированные микроструктуры частиц фосфолипида, которые по существу нерастворимы в пропелленте,
- и где частицы активного вещества присоединены к суспендирующим частицам с образованием косуспензии путем диспергирования с суспендирующими частицами в суспензионной среде.
- 30 2. Косуспензия по п. 1, в которой по меньшей мере 90% частиц активного вещества по объему обладают оптическим диаметром 7 мкм или менее.
3. Косуспензия по п. 1, в которой по меньшей мере 50% частиц активного вещества по объему обладают оптическим диаметром 5 мкм или менее.
4. Косуспензия по любому из пп. 1-3, в которой частицы активного вещества
- 35 включают частицы активного вещества в кристаллической форме.
5. Косуспензия по любому из пп. 1-3, в которой частицы активного вещества включают частицы активного вещества в аморфной форме.
6. Косуспензия по п. 1, в которой активное вещество обладает поддающейся измерению растворимостью, которая приводит к растворению, выбранному из вплоть
- 40 до 1% от общей массы активного вещества в суспензионной среде, вплоть до 0,5% от общей массы активного вещества в суспензионной среде, вплоть до 0,05% от общей массы активного вещества в суспензионной среде и вплоть до 0,025% от общей массы активного вещества в суспензионной среде.
7. Косуспензия по п. 1, в которой общая масса активного вещества, которое
- 45 растворяется в суспензионной среде, составляет менее 5% от общей массы активного вещества в суспензионной среде.
8. Косуспензия по п. 1, в которой множество частиц активного вещества включает два или более различных активных вещества.

9. Косуспензия по п. 1, в которой частицы активного вещества содержат активное вещество, выбранное из бета-агонистов короткого действия, таких как битолтерол, карбутерол, фенотерол, гексопреналин, изопреналин (изопротеренол), левосальбутамол, орципреналин (метапротеренол), пербутерол, прокатерол, римитерол, сальбутамол (альбутерол), тербуталин, тулобутерол, репротерол и адреналин, бета-агонистов длительного действия, таких как бамбутерол, кленбутерол, формотерол и сальметерол, бета-агонистов сверхдлительного действия, таких как кармотерол, милветерол, индакатерол, и салигенин- или индолсодержащих  $\beta_2$ -агонистов и  $\beta_2$ -агонистов, являющихся производными адамантила; кортикостероидов, таких как беклометазон, будезонид, циклезонид, флунизолид, флутиказон, метил-преднизолон, мометазон, преднизон и тримацинолон, противовоспалительных средств, таких как флутиказонпропионат, беклометазондипропионат, флунизолид, будезонид, трипедан, кортизон, преднизон, преднисилон, дексаметазон, бетаметазон или триамцинолонацетонид; средств против кашля, таких как носкапин, бронхолитических средств, таких как эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, сальбутамол, альбутерол, сальметерол, тербуталин, антихолинэргических средств, таких как гликопирролат, скополамин, тропикамид, пирензепин, дименгидринат, тиотропий, даротропий, аклидиний, троспий, ипатропий, атропин, бензатропин или окситропий, включая их любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или сольваты.

10. Косуспензия по п. 1, в которой в частицы активного вещества включены два или более активных вещества, и два или более активных вещества выбраны из комбинации формотерола и будезонида, комбинации гликопирролата и формотерола, комбинации циклезонида и формотерола, комбинации сальметерола и флутиказона, комбинации гликопирролата, формотерола и будезонида, и комбинации гликопирролата, формотерола и мометазона, включая любые их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или сольваты.

11. Косуспензия по п. 1, в которой активное вещество выбрано из сильнодействующих и высокосильнодействующих активных веществ.

12. Косуспензия по п. 1, где косуспензия приготовлена в форме для доставки активного вещества из ингалятора с отмеряемой дозой, и где заданная доставляемая доза выбрана из приблизительно от 100 мкг до приблизительно 100 мг на дозу, приблизительно от 100 мкг до приблизительно 10 мг на дозу и приблизительно от 100 мкг до 1 мг на дозу.

13. Косуспензия по п. 1, где косуспензия приготовлена в форме для доставки активного вещества из ингалятора с отмеряемой дозой, и где заданная доставляемая доза выбрана приблизительно вплоть до 80 мкг на дозу, приблизительно вплоть до 40 мкг на дозу, приблизительно вплоть до 20 мкг на дозу или приблизительно от 10 мкг до приблизительно 100 мкг на дозу.

14. Косуспензия по п. 1, где косуспензия приготовлена в форме для доставки активного вещества из ингалятора с отмеряемой дозой, и где заданная доставляемая доза выбрана приблизительно от 0,1 до приблизительно 2 мкг на дозу, приблизительно от 0,1 до приблизительно 1 мкг на дозу и приблизительно от 0,1 до приблизительно 0,5 мкг на дозу.

15. Косуспензия по п. 1, в которой суспендирующие частицы обладают MMAD, выбранным приблизительно от 10 мкм до приблизительно 500 нм, приблизительно от 5 мкм до приблизительно 750 нм и приблизительно от 1 мкм до приблизительно 3 мкм.

16. Косуспензия по п. 1, в которой суспендирующие частицы обладают объемным

срединным оптическим диаметром, выбранным приблизительно от 0,2 мкм до приблизительно 50 мкм, приблизительно от 0,5 мкм до приблизительно 15 мкм, приблизительно от 1,5 мкм до приблизительно 10 мкм и приблизительно от 2 мкм до приблизительно 5 мкм.

5 17. Косуспензия по п. 1, в которой суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации вплоть до 30 мг/мл.

18. Косуспензия по п. 17, в которой суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной приблизительно от 1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл, приблизительно от 3 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл,  
10 приблизительно от 1,5 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл.

19. Косуспензия по п. 17, в которой частицы активного вещества содержат гликопирролат, и суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной из приблизительно 6 мг/мл, приблизительно от 3 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл и приблизительно от 1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл.

15 20. Косуспензия по п. 17, в которой частицы активного вещества содержат формотерол, и суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной из приблизительно 3 мг/мл, приблизительно от 1,5 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл и приблизительно от 0,5 мг/мл до приблизительно 7,5 мг/мл.

21. Косуспензия по п. 17, в которой частицы активного вещества содержат формотерол, и суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной из приблизительно 6 мг/мл, приблизительно от 3 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл и приблизительно от 1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл.

22. Косуспензия по п. 17, в которой частицы активного вещества содержат сальметерол, и суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной из приблизительно 5 мг/мл, приблизительно от 3 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл и приблизительно от 1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл.

23. Косуспензия по п. 17, в которой частицы активного вещества содержат будезонид, и суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной из приблизительно 8 мг/мл, приблизительно от 5 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, приблизительно от 0,5 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл.

24. Косуспензия по п. 17, в которой частицы активного вещества содержат флутиказон, и суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной из приблизительно 6 мг/мл, приблизительно от 3 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл и приблизительно от 1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл.

35 25. Косуспензия по п. 1, в которой весовое соотношение общей масса суспендирующих частиц к общей массе частиц активного вещества находится в диапазоне от 1 вплоть до 200.

26. Косуспензия по п. 25, в которой соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано из более чем приблизительно 1,5, приблизительно вплоть до 5, приблизительно вплоть до 10, приблизительно вплоть до 15, приблизительно вплоть до 20, приблизительно вплоть до 30, приблизительно вплоть до 50, приблизительно вплоть до 75, приблизительно вплоть до 100, приблизительно вплоть до 150 и приблизительно вплоть до 200.

45 27. Косуспензия по п. 25, в которой по меньшей мере одно из активных веществ, включенных в частицы активного вещества, представляет собой высокосильнодействующее активное вещество, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано приблизительно от 5 до приблизительно 175, приблизительно от 10 до приблизительно

150, приблизительно от 15 до приблизительно 125 и приблизительно от 25 до приблизительно 75.

28. Косуспензия по п. 25, в которой частицы активного вещества включают один или несколько из гликопирролата, флутиказона, мометазона и будезонида, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано приблизительно от 1 до приблизительно 20, приблизительно от 5 до приблизительно 15 и приблизительно 10.

29. Косуспензия по п. 25, в которой частицы активного вещества включают один или несколько из флутиказона, мометазона и будезонида, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано приблизительно от 1 до приблизительно 15, приблизительно от 1,5 до приблизительно 10 и приблизительно от 2,5 до приблизительно 5.

30. Косуспензия по п. 25, в которой частицы активного вещества включают сальметерол, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано приблизительно от 10 до приблизительно 30, приблизительно от 15 до приблизительно 25 и приблизительно 20.

31. Косуспензия по п. 25, в которой частицы активного вещества включают формотерол, и соотношение общей массы суспендирующих частиц и общей массы частиц активного вещества выбрано приблизительно от 10 до приблизительно 200, приблизительно от 50 до приблизительно 125 и приблизительно 75.

32. Косуспензия по п. 1, в которой множество частиц активного вещества присоединено к множеству суспендирующих частиц в суспензионной среде, и при этом визуально не наблюдается разделения частиц активного вещества и суспендирующих частиц.

33. Косуспензия по п. 32, где частицы активного вещества присоединены к суспендирующим частицам в суспензионной среде даже когда косуспензия подвергается действию выталкивающих сил, усиливающих вследствие центрифугирования при ускорениях вплоть до, например, выше 1 g, 10 g, 50 g и 100 g.

34. Косуспензия по п. 1, в которой суспендирующие частицы содержат DSPC и хлорид кальция.

35. Косуспензия по п. 1, в которой суспензионная среда содержит пропеллент, по существу на содержащий дополнительных компонентов.

36. Косуспензия по п. 35, в которой пропеллент содержит пропеллент, выбранный из пропеллента HFA, пропеллента PFC и их комбинаций.

37. Косуспензия по п. 1, в которой суспензионная среда содержит пропеллент в комбинации с одним или несколькими компонентами, выбранными из антирастворителей, солюбилизирующих веществ, соразтворителей, адьювантов, PVP и PEG.

38. Косуспензия по п. 1, в которой частицы активного вещества получают способом микронизации, выбранным из перемалывания или растирания, способом кристаллизации, перекристаллизации, и способом с использованием осаждения из сверхкритических или практически сверхкритических растворителей, и суспендирующие частицы получают с использованием способа распылительной сушки.

39. Ингалятор с отмеряемой дозой, содержащий емкость с выпускным клапаном, включающий приводное устройство для распределения отмеренного объема, причем указанная емкость содержит косуспензию, как определено в любом из пп. 1-38, где ингалятор с отмеряемой дозой распределяет активное вещество в единообразную доставляемую дозу, выбранную из DDU  $\pm 30\%$  или лучше, DDU  $\pm 25\%$  или лучше и DDU



±20% или лучше, в ходе опорожнения емкости.

40. Ингалятор с отмеряемой дозой по п. 39, где ингалятор с отмеряемой дозой распределяет косуспензию на начальной фракции тонких частиц, и начальная фракция тонких частиц, распределяемых из ингалятора с отмеряемой дозой, по существу сохраняется, так что в ходе опорожнения емкости фракция тонких частиц, доставляемая из ингалятора с отмеряемой дозой, сохраняется в пределах 80% от начальной фракции тонких частиц.

41. Ингалятор с отмеряемой дозой по п. 40, где фракция тонких частиц, доставляемая из ингалятора с отмеряемой дозой, сохраняется в пределах 90% от начальной фракции тонких частиц.

42. Ингалятор с отмеряемой дозой по п. 40, где фракция тонких частиц, доставляемая из ингалятора с отмеряемой дозой, сохраняется в пределах 95% от начальной фракции тонких частиц.

43. Ингалятор с отмеряемой дозой по любому из пп. 39-42, где косуспензионный состав, содержащийся в емкости ингалятора с отмеряемой дозой, является стабильным при хранении в течение по меньшей мере шести месяцев.

44. Ингалятор с отмеряемой дозой по п. 39, где ингалятор с отмеряемой дозой проявляет единообразие доставляемой дозы ("DDU") для косуспензионного состава, выбранное из DDU ±30% или лучше, DDU ±25% или лучше и DDU ±20% или лучше, в ходе опорожнения емкости после воздействия на указанную емкость чередования температур от -5°C до 40°C каждые 6 часов в течение шести недель.

45. Ингалятор с отмеряемой дозой по любому из пп. 40-42, где фракция тонких частиц по существу сохраняется в ходе опорожнения емкости после воздействия на указанную емкость чередования температур от -5°C до 40°C каждые 6 часов в течение шести недель.

46. Способ изготовления ингалятора с отмеряемой дозой, содержащего стабильный косуспензионный состав, включающий:

загрузку в емкость суспендирующих частиц и частиц активного вещества, содержащих по меньшей мере одно активное вещество;

присоединение клапана приводного устройства на конец указанной емкости и запаивание указанной емкости, причем указанный клапан приводного устройства адаптирован для распределения отмеряемого количества косуспензионного состава при приведении в действие; и

заполнение емкости фармацевтически приемлемой суспензионной средой, содержащей пропеллент, где частицы активного вещества, суспендирующие частицы и суспензионную среду выбирают так, чтобы указанная загрузка частиц активного вещества и суспендирующих частиц и указанное заполнение емкости фармацевтически приемлемой суспензионной средой обеспечивали косуспензионный состав, как определено в любом из пп. 1-38.

47. Способ изготовления ингалятора с отмеряемой дозой, содержащего стабильный косуспензионный состав, включающий:

загрузку в емкость частиц активного вещества, содержащих по меньшей мере одно активное вещество, и суспендирующих частиц;

присоединение клапана приводного устройства на конец указанной емкости и запаивание указанной емкости, причем указанный клапан приводного устройства адаптирован для распределения отмеряемого количества косуспензионного состава при приведении в действие; и

заполнение емкости фармацевтически приемлемой суспензионной средой, содержащей пропеллент, где частицы активного вещества, суспендирующие частицы и суспензионную

среду выбирают так, чтобы указанная загрузка частиц активного вещества и суспендирующих частиц и указанное заполнение емкости фармацевтически приемлемой суспензионной средой обеспечивали ингалятор с отмеряемой дозой, как определено в любом из пп. 39-45.

5 48. Способ респираторной доставки активного вещества пациенту, включающий: предоставление ингалятора с отмеряемой дозой, содержащего емкость, содержащую косуспензию, как определено в любом из пп. 1-38; и

доставку косуспензии пациенту с использованием ингалятора с отмеряемой дозой.

10 49. Способ по п. 48, где доставка косуспензионного состава пациенту включает доставку косуспензионного состава при DDU, выбранном из DDU  $\pm 30\%$  или лучше, DDU  $\pm 25\%$  или лучше и DDU  $\pm 20\%$  или лучше, в ходе опорожнения емкости.

50. Способ респираторной доставки активного вещества пациенту, включающий: предоставление ингалятора с отмеряемой дозой, как определено в любом из пп. 39-45; и

15 доставку косуспензии пациенту с использованием ингалятора с отмеряемой дозой.

51. Способ лечения пациента, страдающего воспалительным или обструктивным заболеванием или состоянием легких, включающий введение пациенту через MDI терапевтически эффективного количества косуспензии, как определено в любом из пп. 1-38, в которой частицы активного вещества включают один или несколько активных веществ, выбранных из формотерола, гликопирролата, мометазона, сальметерола, флутиказона, будезонида и тиотропия.

20 52. Способ по п. 51, где заболевание или состояние выбрано 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 воспаления легких и обструкции, ассоциированных с кистозным фиброзом.

53. Способ по п. 52, где введение терапевтически эффективного количества косуспензии включает:

30 предоставление ингалятора с отмеряемой дозой, включающего емкость, содержащую косуспензию; и

доставку косуспензии пациенту с использованием ингалятора с отмеряемой дозой, так чтобы обеспечивалось DDU, выбранное из DDU  $\pm 30\%$  или лучше, DDU  $\pm 25\%$  или лучше и DDU  $\pm 20\%$  или лучше, в ходе опорожнения емкости.

35 54. Косуспензия по п. 12, в которой частицы активного вещества включают фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир гликопирролата.

55. Косуспензия по п. 54, в которой фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир гликопирролата представляет собой соль гликопирролата, выбранную из солей фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата, тартрата, малата, малеата, 40 сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксибензоата, п-гидроксибензоата, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

56. Косуспензия по п. 55, в которой фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из солей фторида, хлорида, бромида и йодида.

57. Косуспензия по п. 56, в которой фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидинийбромид.

58. Косуспензия по п. 12, в которой частицы активного вещества включают фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир формотерола.

59. Косуспензия по п. 58, в которой фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир формотерола представляет собой соль формотерола, выбранную из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, фумаровой, малеиновой, уксусной, молочной, лимонной, виннокаменной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксибензойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислот.

60. Косуспензия по п. 59, в которой фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир формотерола представляет собой формотеролфумарат.

61. Способ получения препарата, содержащего косуспензию, охарактеризованную в пп. 1-38, где способ включает стадию диспергирования множества частиц активного вещества и множества суспендирующих частиц в суспензионной среде с образованием косуспензии.

62. Способ по п. 61, в котором активное вещество представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир гликопирролата.

63. Способ по п. 62, в котором фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир гликопирролата представляет собой соль гликопирролата, выбранную из солей фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата, тартрата, малата, малеата, сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксибензоата, п-гидроксибензоата, 1-гидрокси-нафталин-2-карбоксилата, 3-гидрокси-нафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

64. Способ по п. 63, в котором фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из солей фторида, хлорида, бромида и йодида.

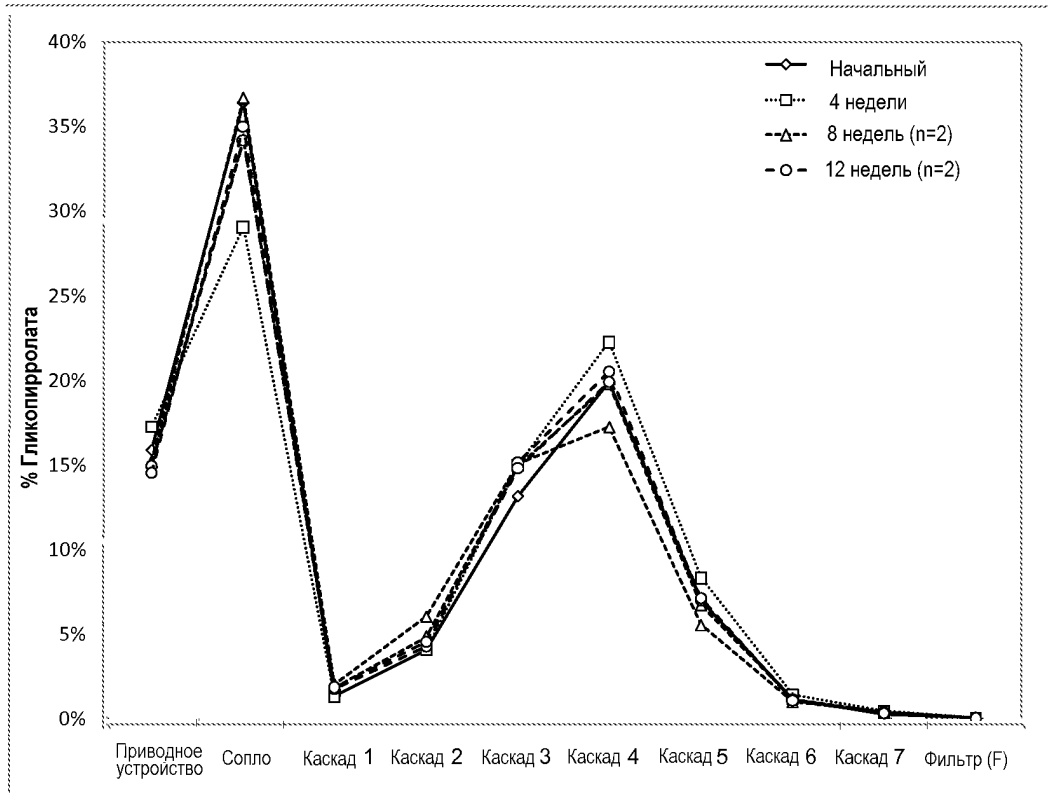
65. Способ по п. 64, в котором фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидинийбромид.

66. Способ по п. 61, где активное вещество представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир формотерола.

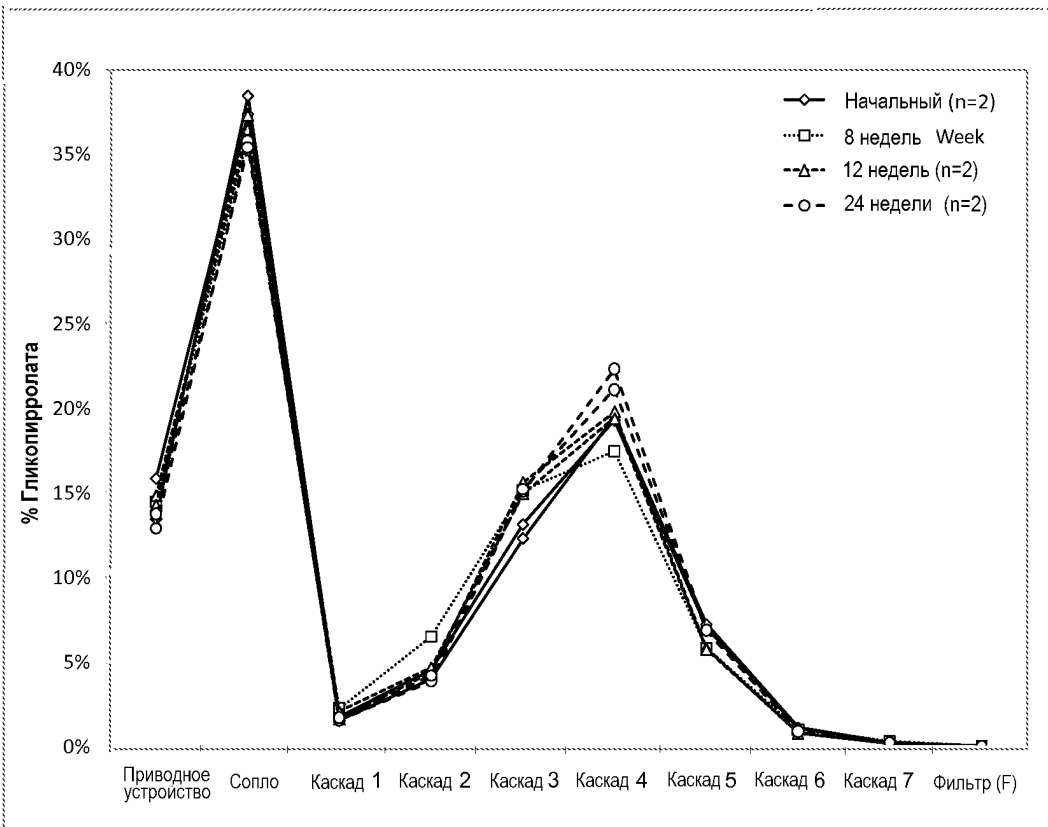
67. Способ по п. 66, в котором фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир формотерола представляет собой соль формотерола, выбранную из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, фумаровой, малеиновой, уксусной, молочной, лимонной, виннокаменной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксибензойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислот.

68. Способ по п. 67, в котором фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир формотерола представляет собой формотерола фумарат.

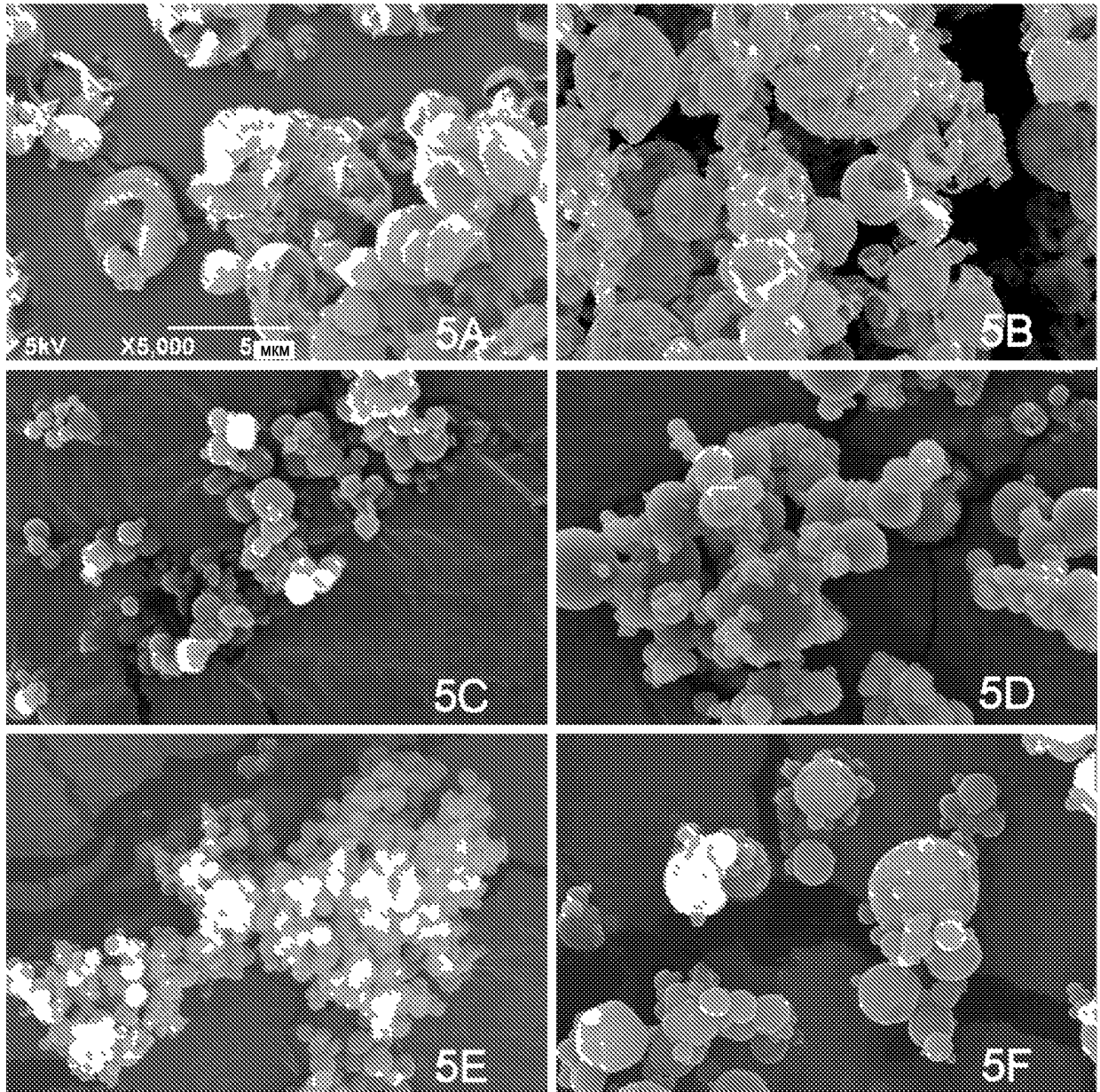
69. Препарат для респираторной доставки активного вещества с помощью ингалятора с отмеряемой дозой, содержащий косуспензию, охарактеризованную в пп. 1-38, полученный способом по любому из пп. 61-68.



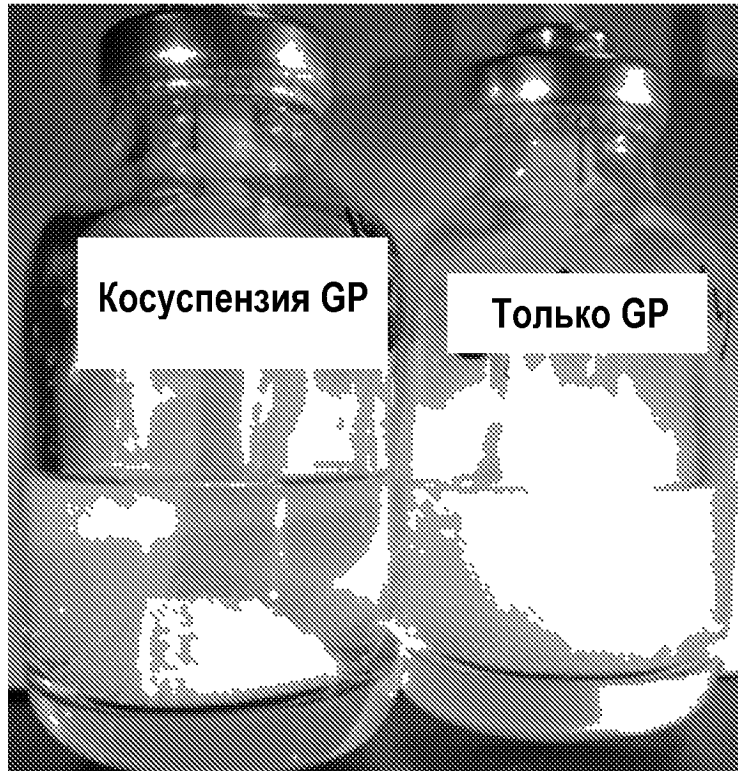
ФИГ.1



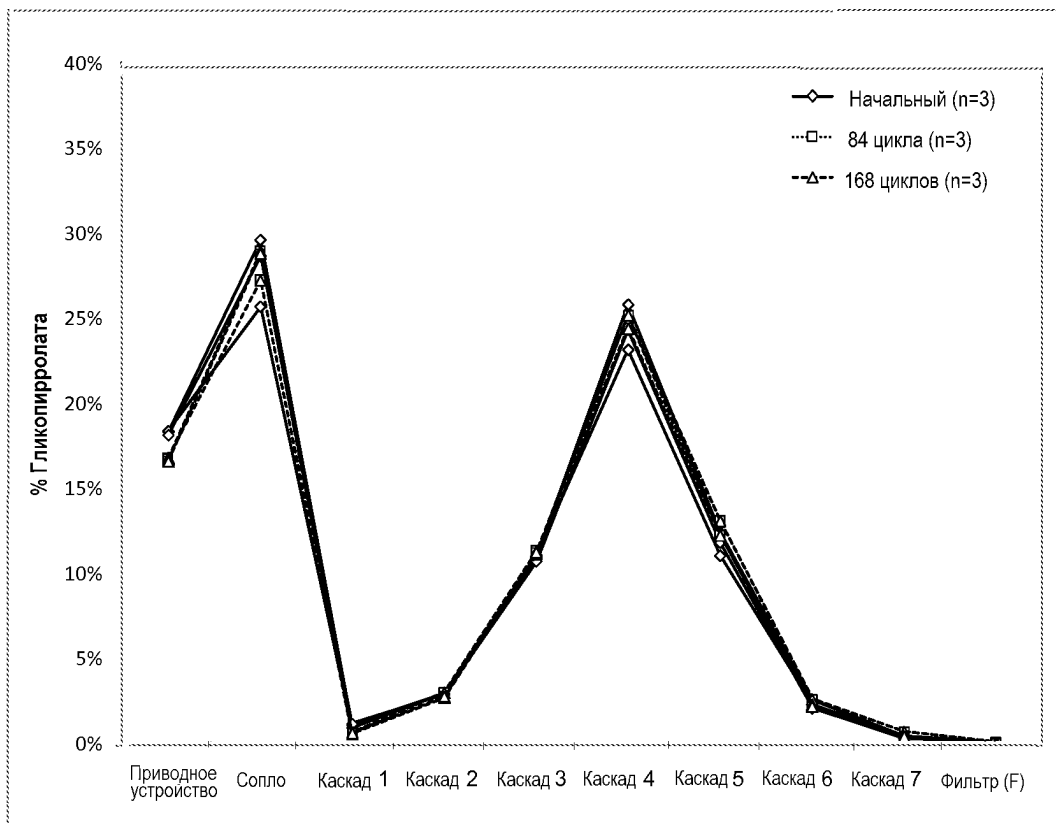
ФИГ.2



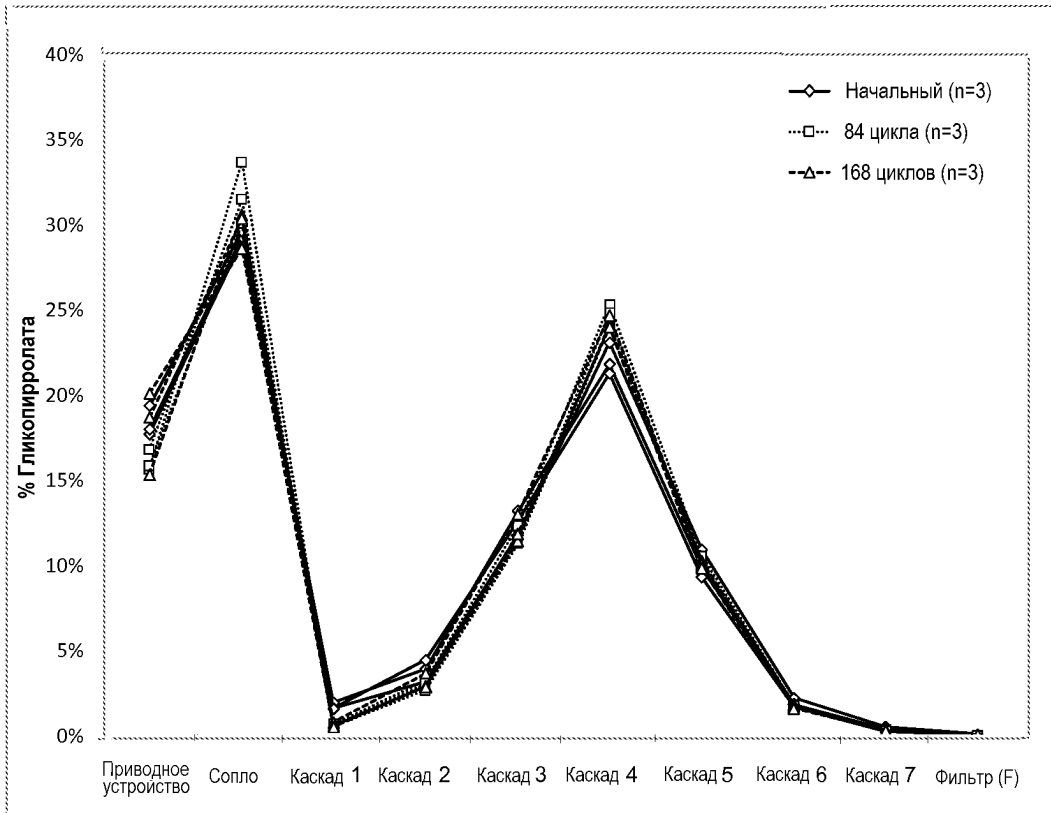
ФИГ.3



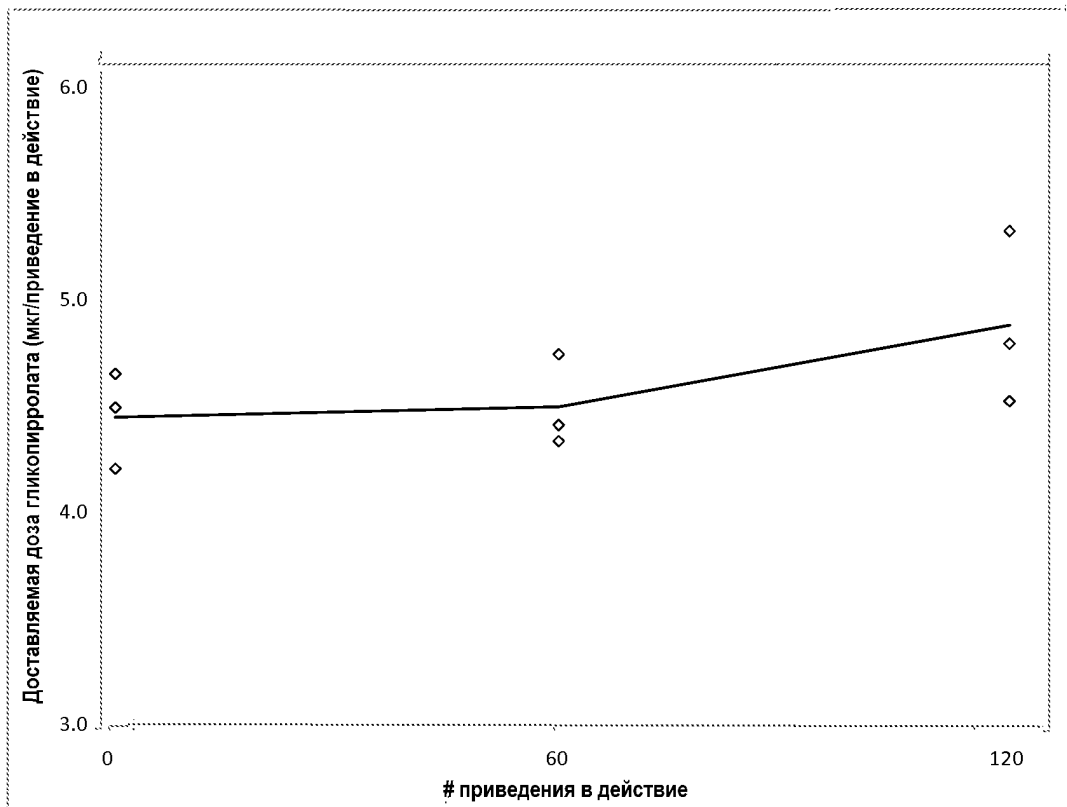
ФИГ.4



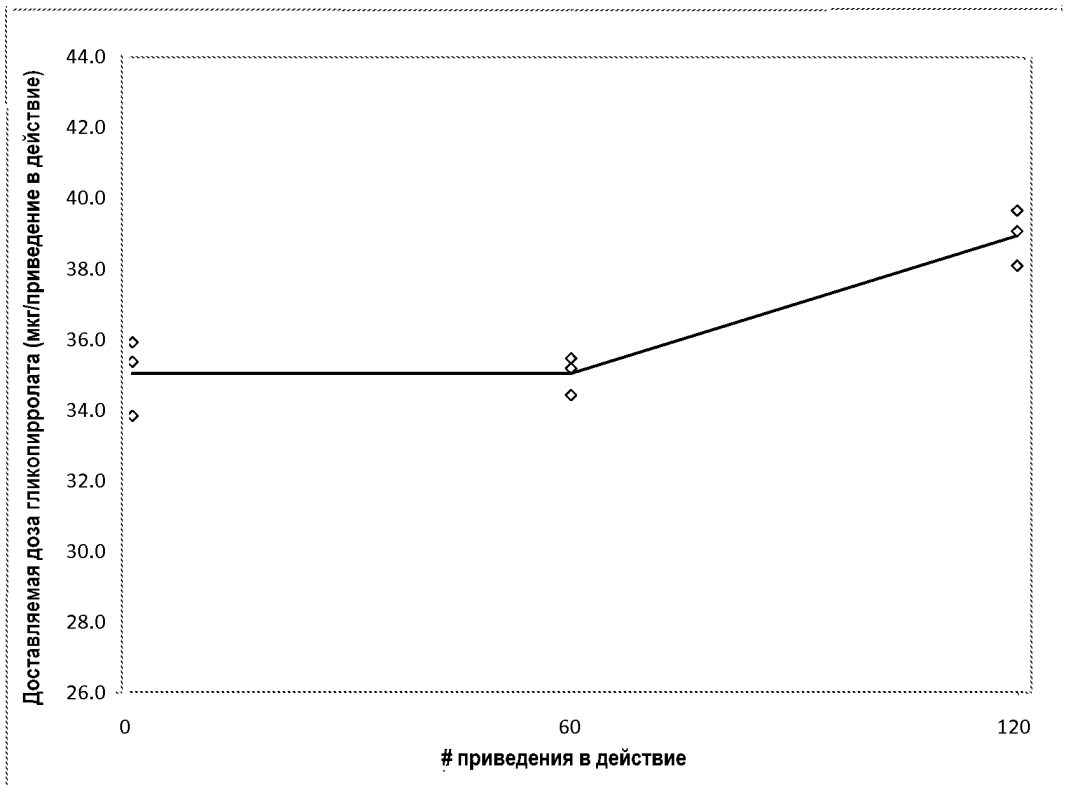
ФИГ.5



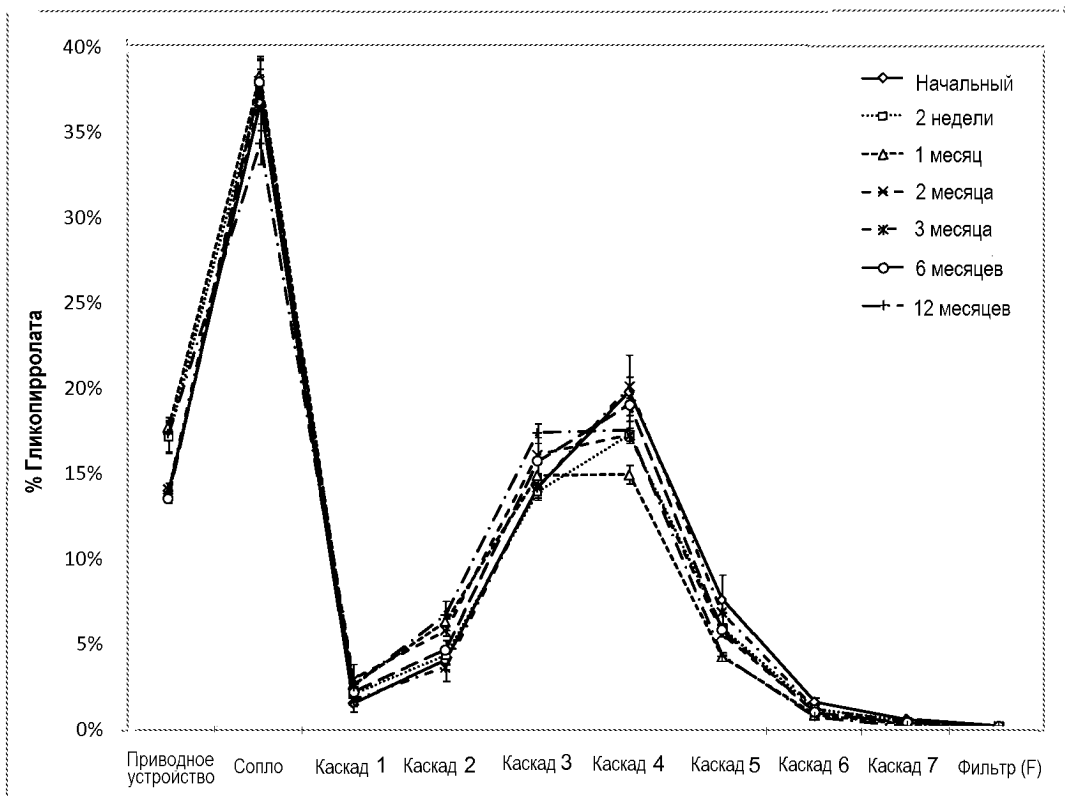
ФИГ.6



ФИГ.7

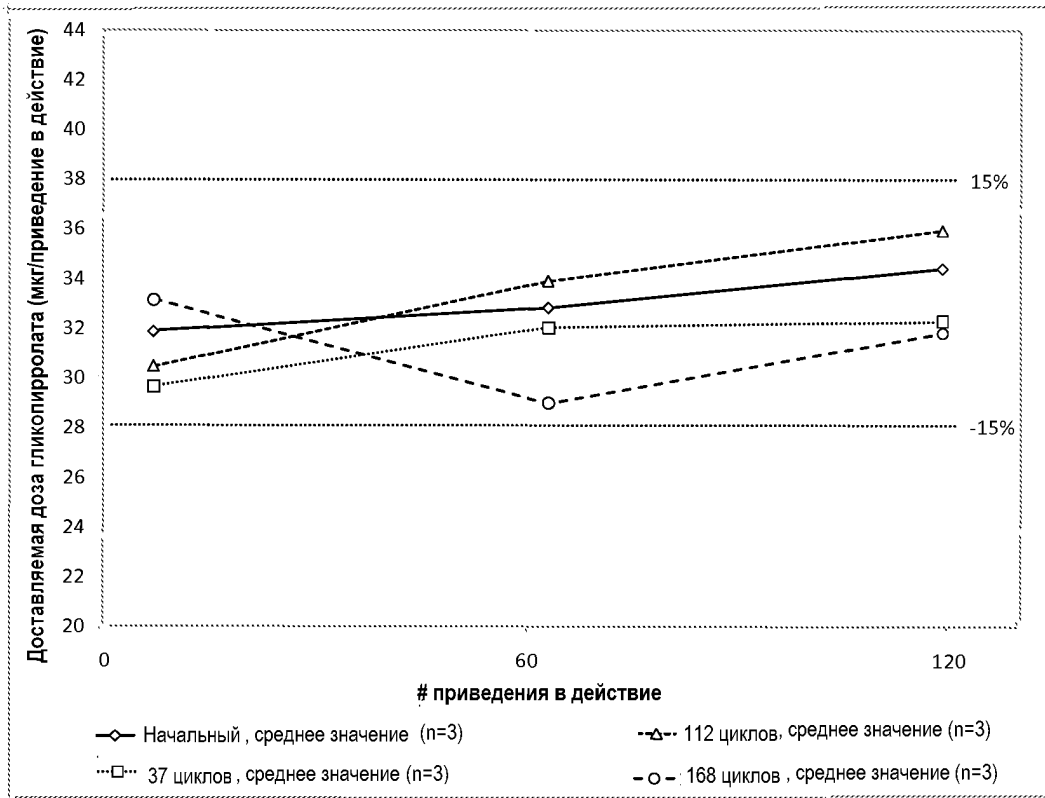


ФИГ.8

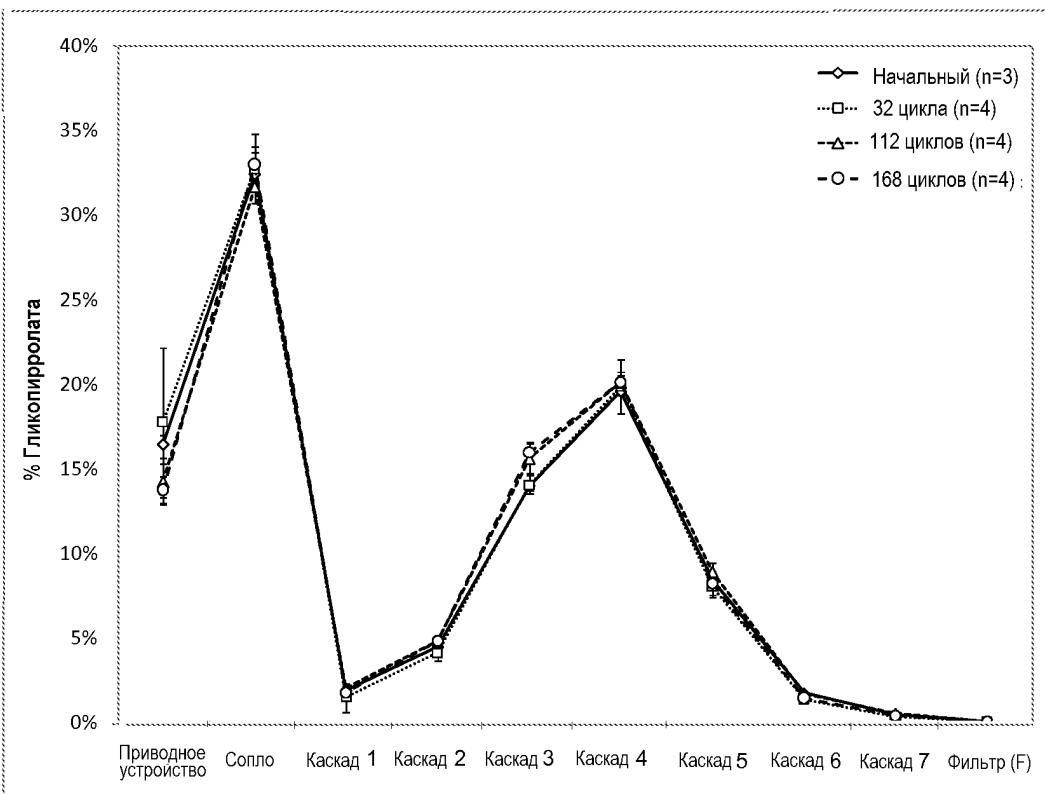


ФИГ.9

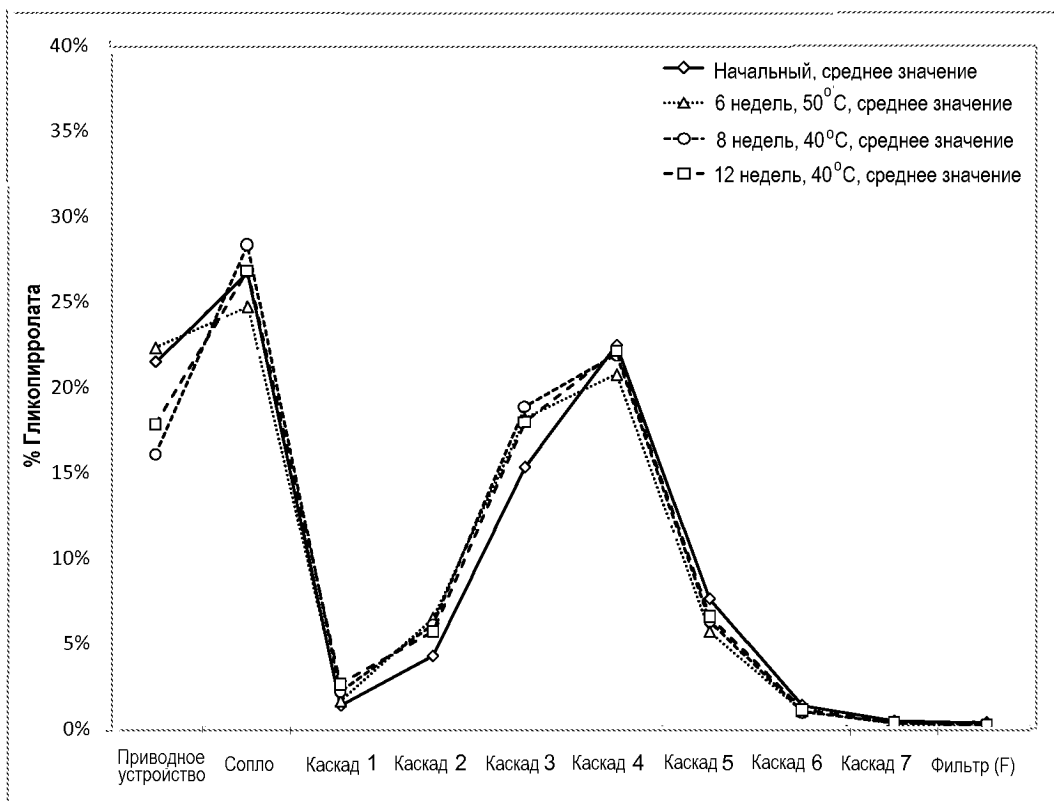




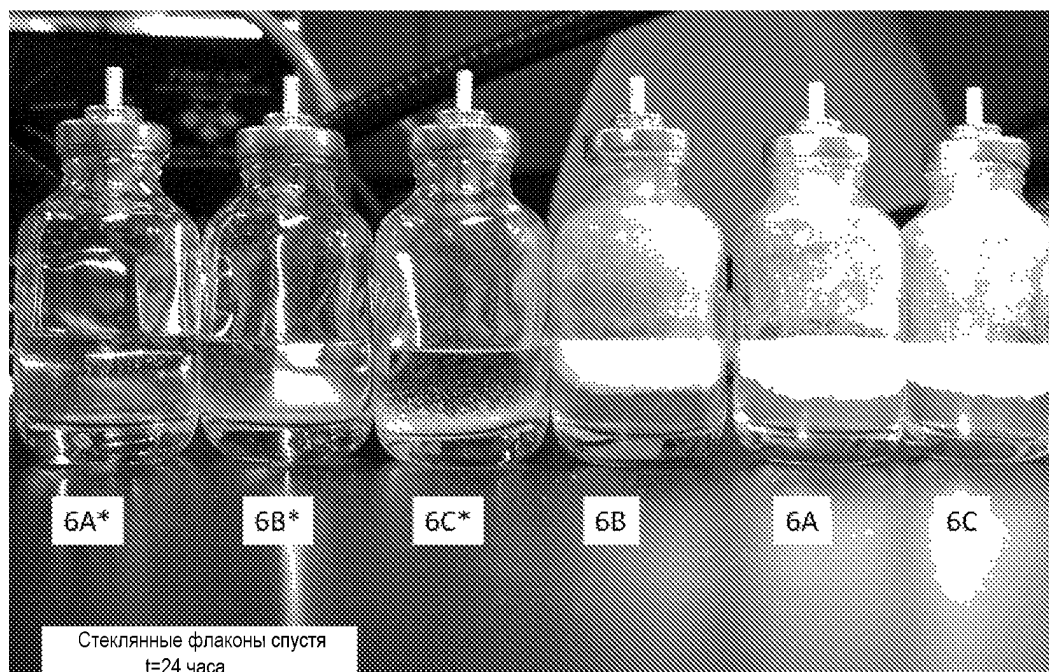
ФИГ.10



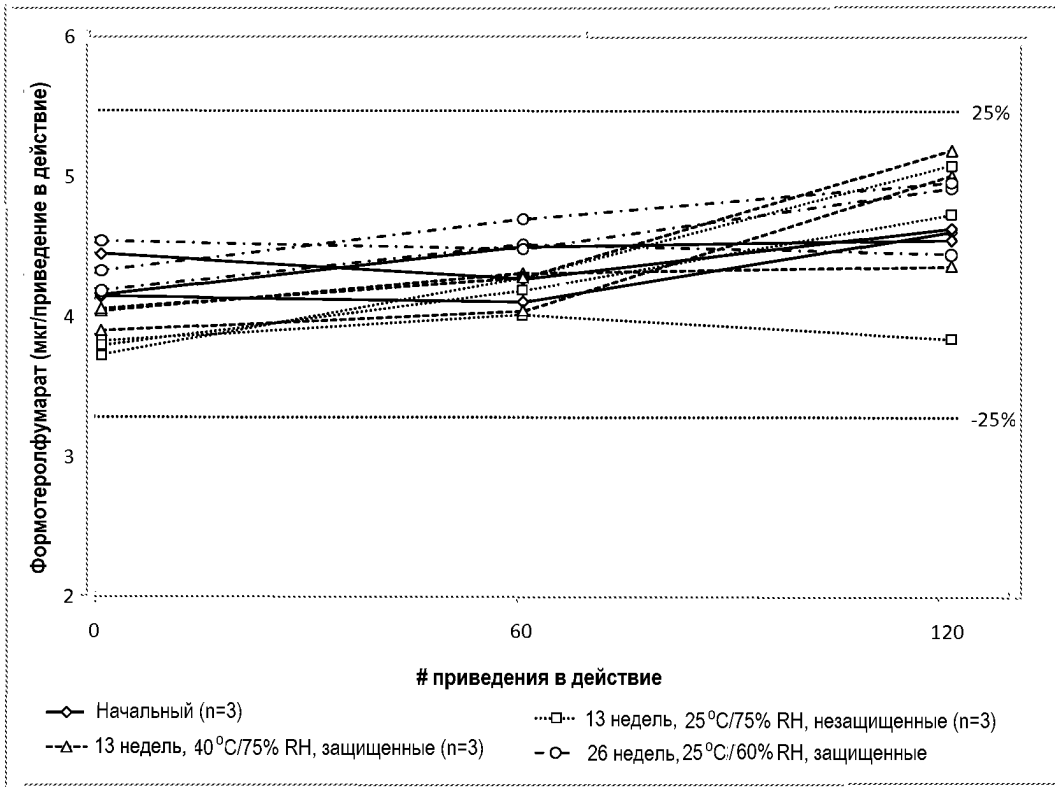
ФИГ.11



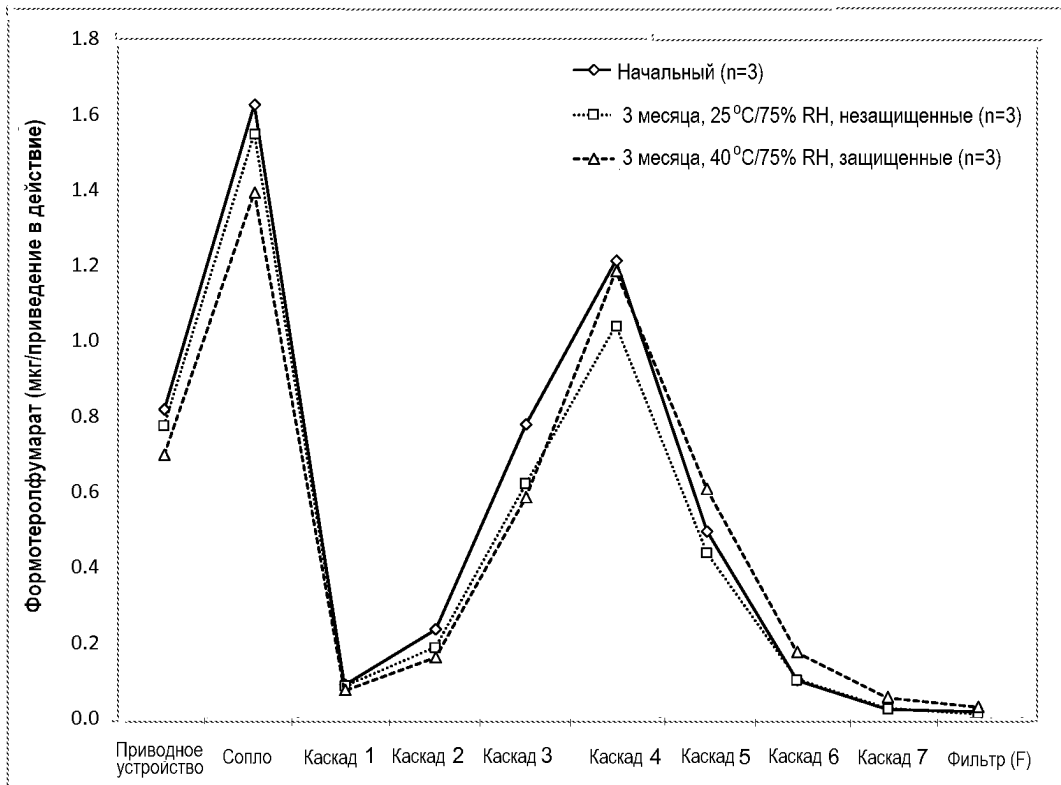
ФИГ.12



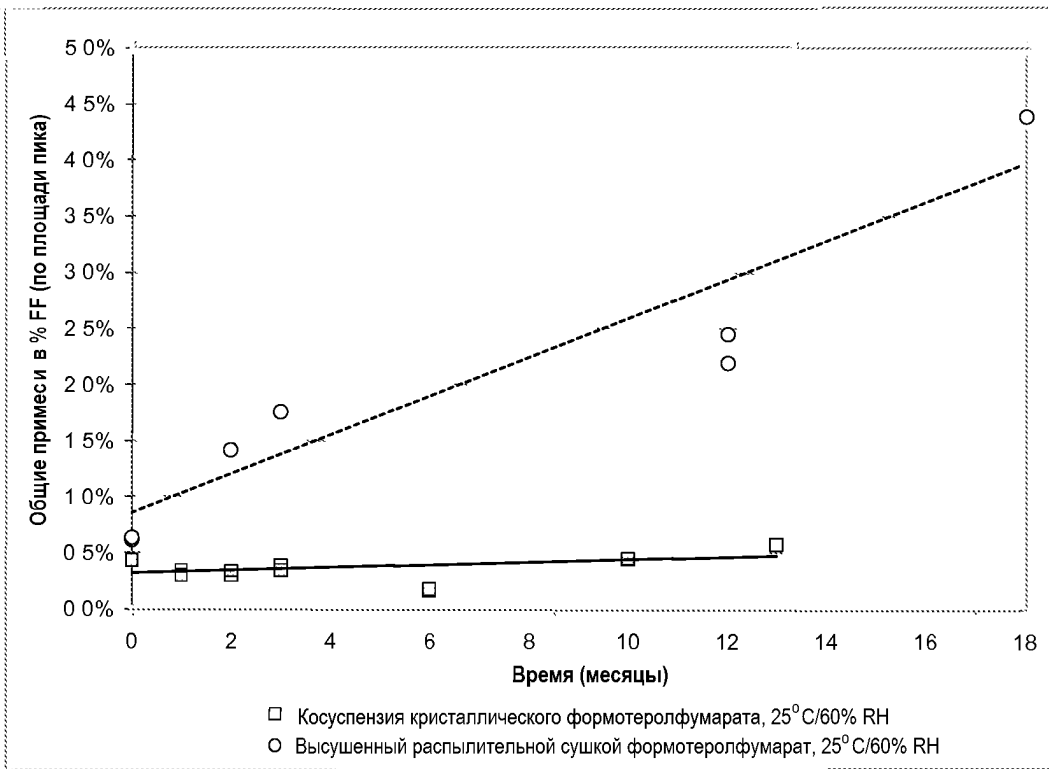
ФИГ.13



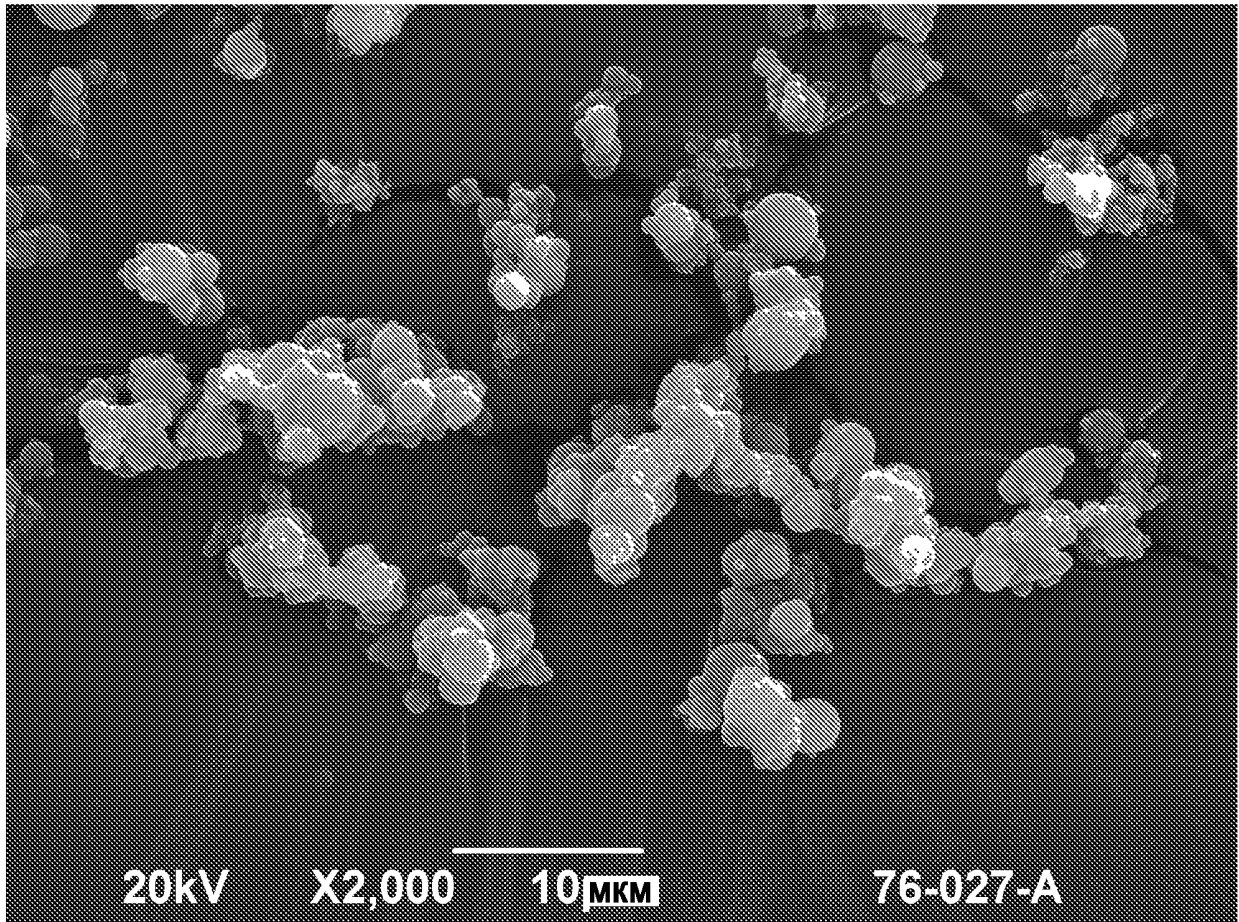
ФИГ.14



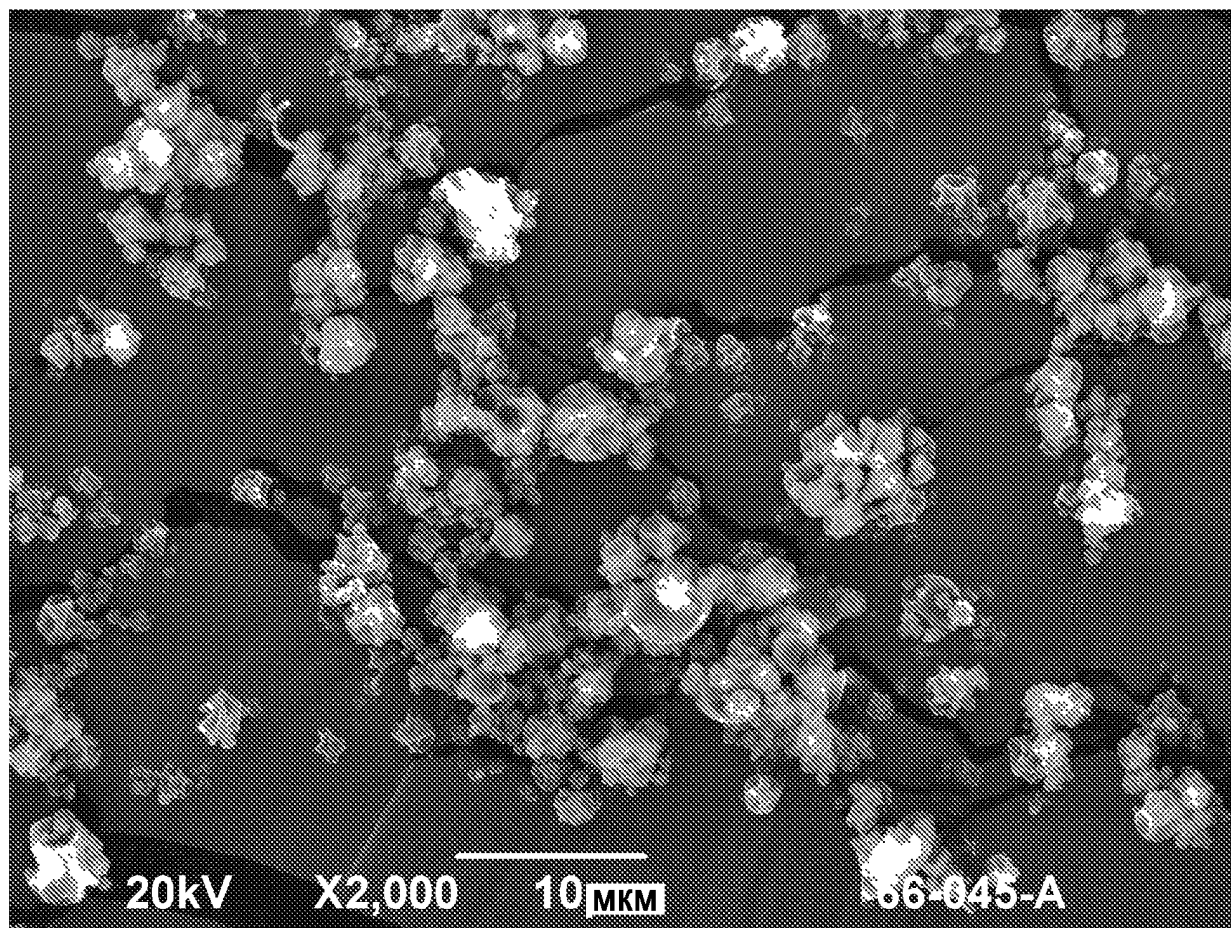
ФИГ.15



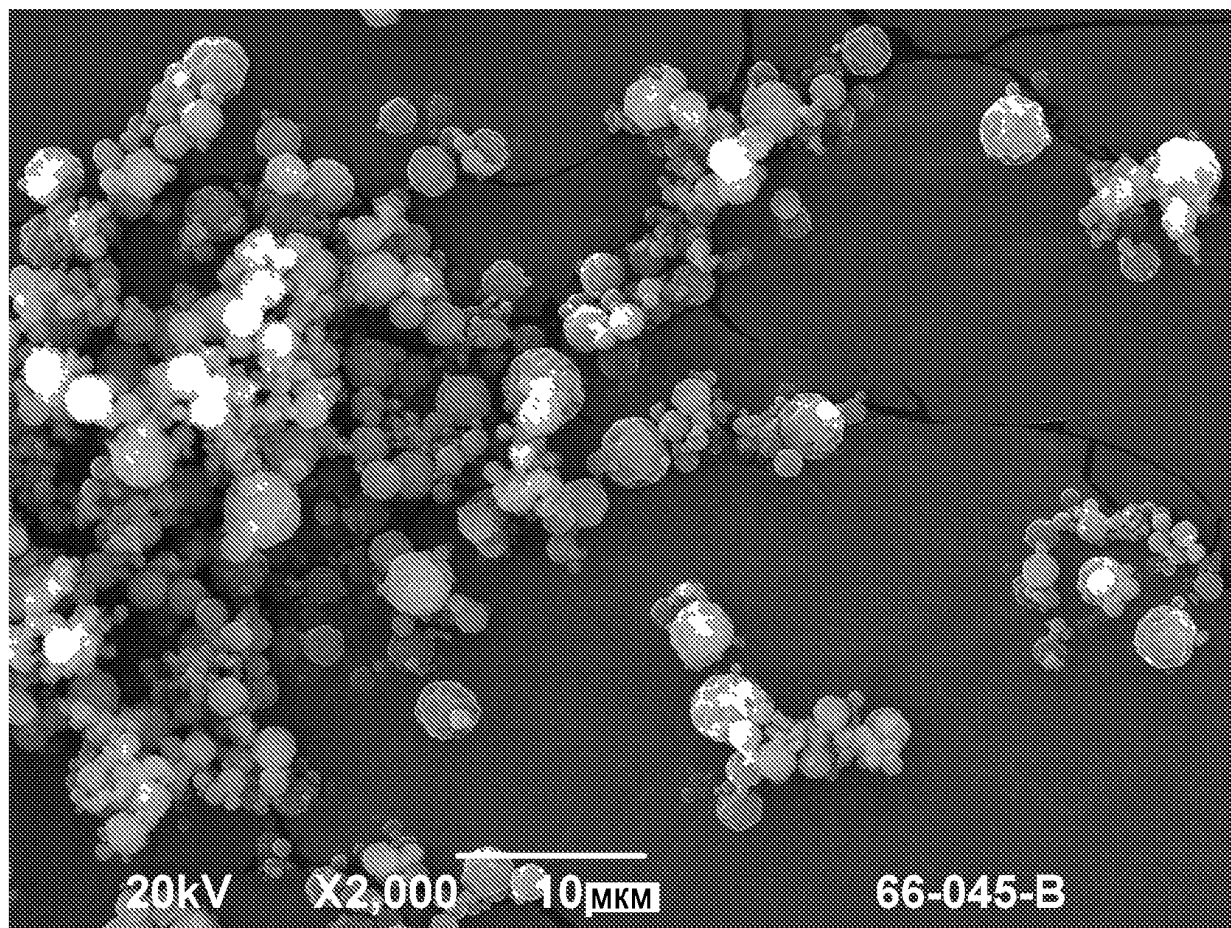
ФИГ.16



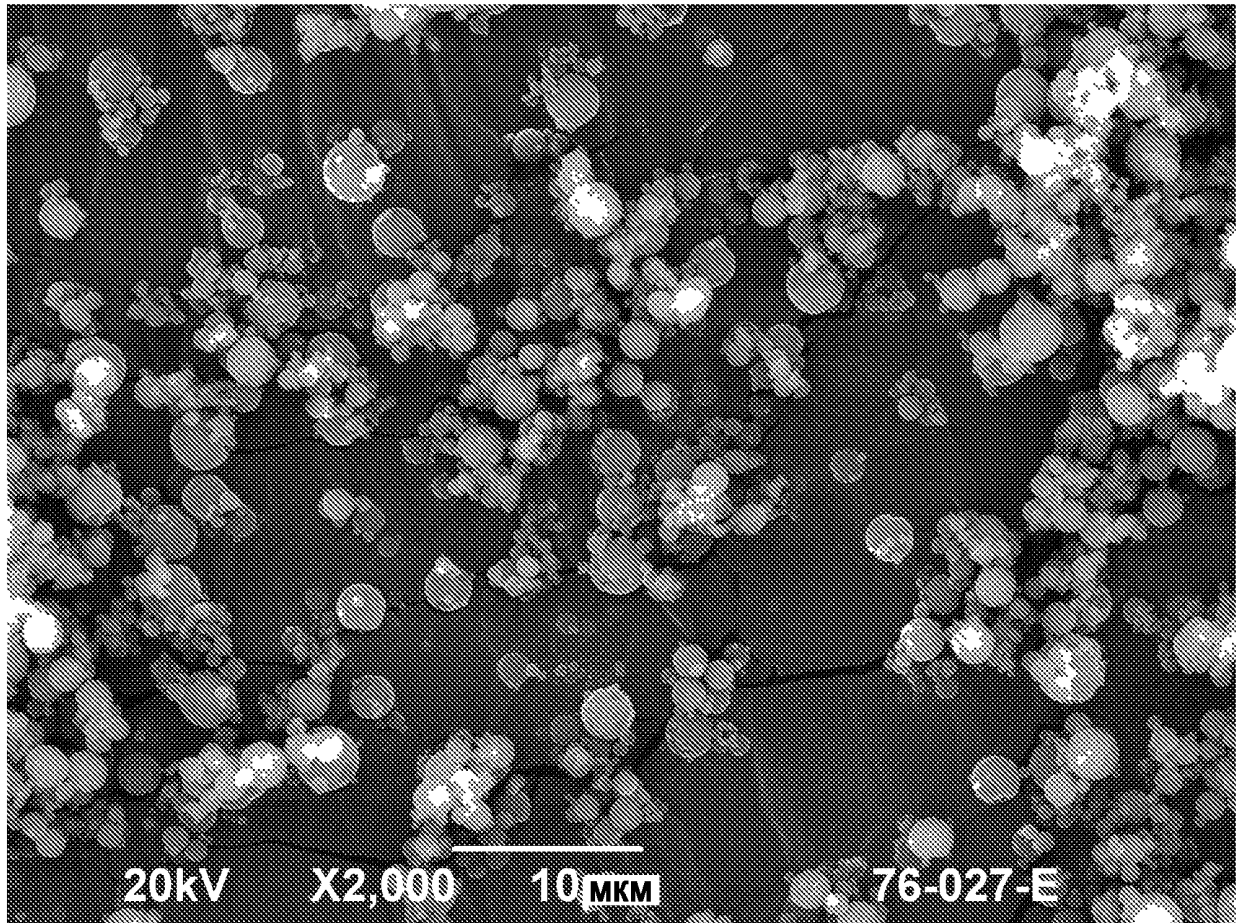
ФИГ.17



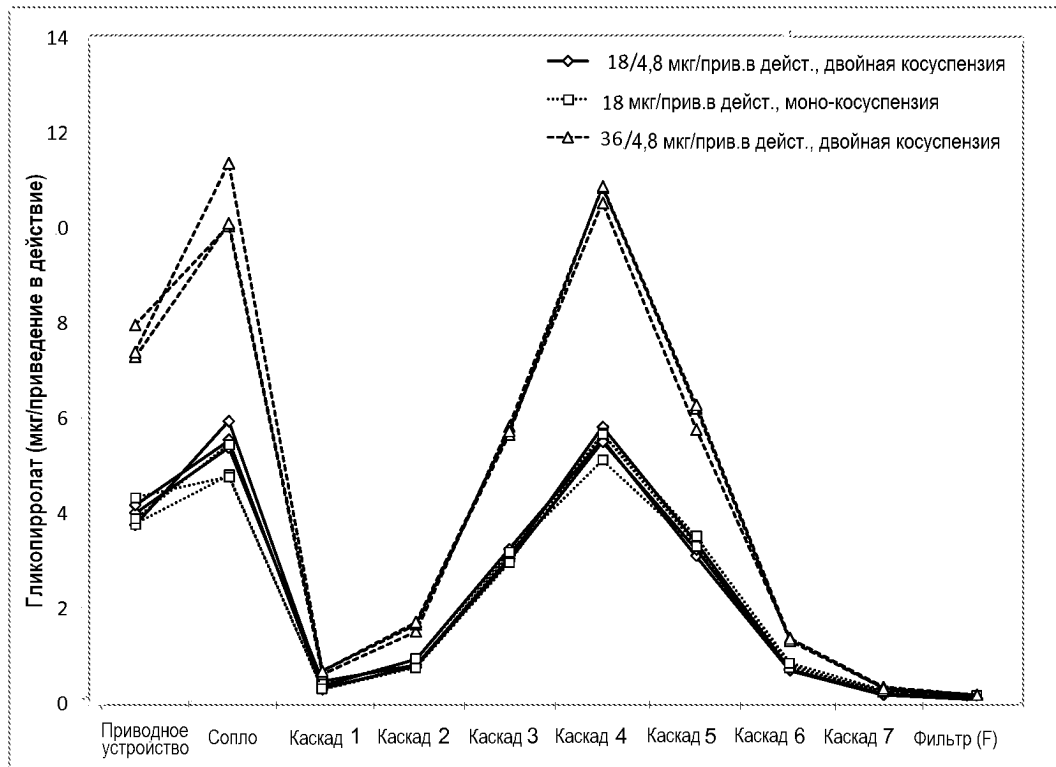
ФИГ.18



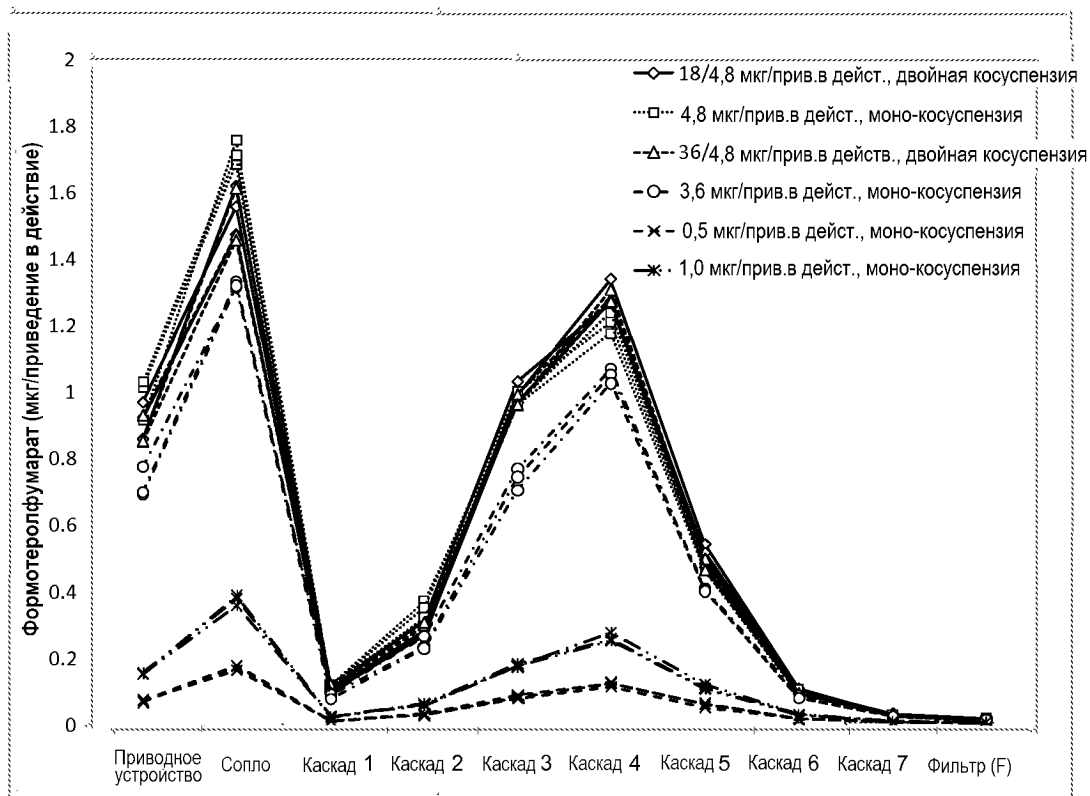
ФИГ.19



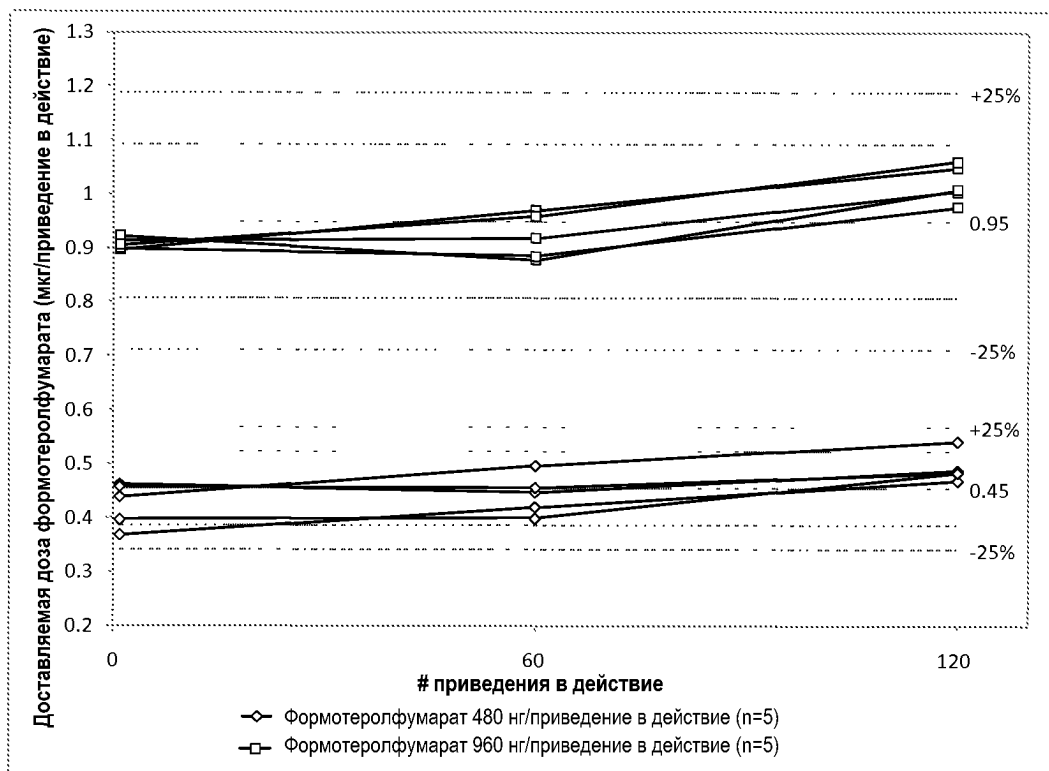
ФИГ.20



ФИГ.21

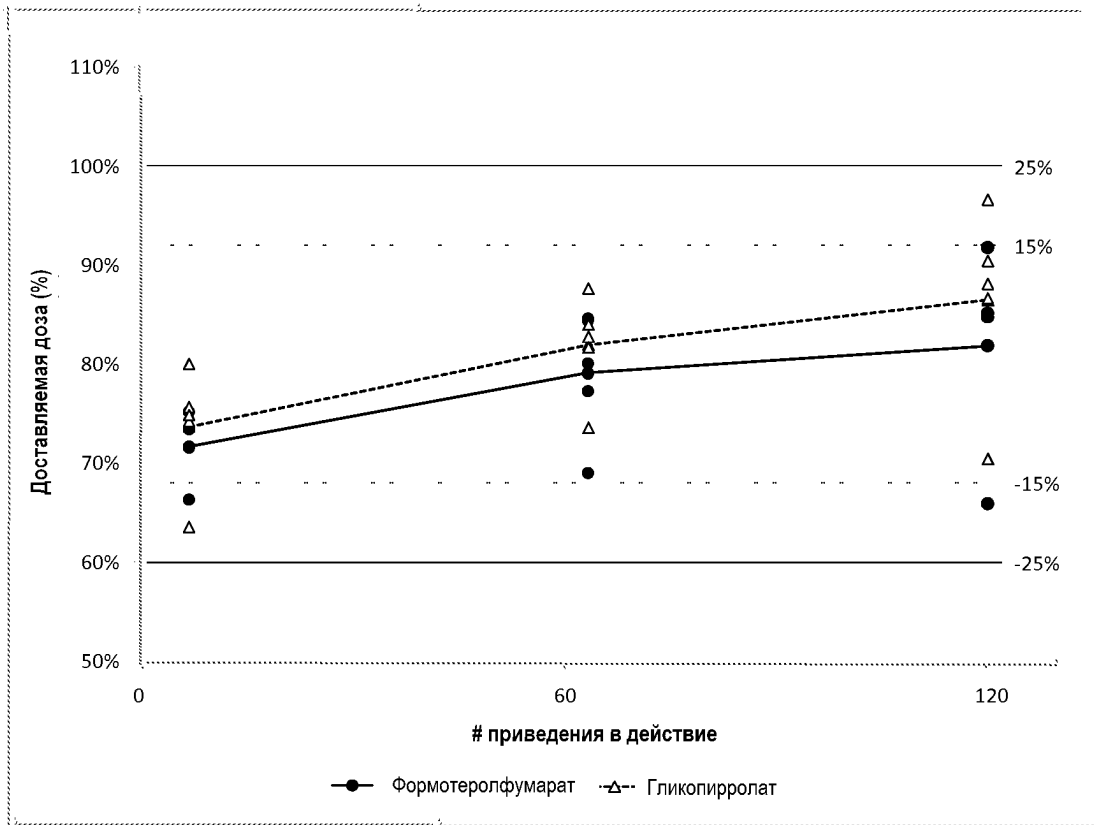


ФИГ.22

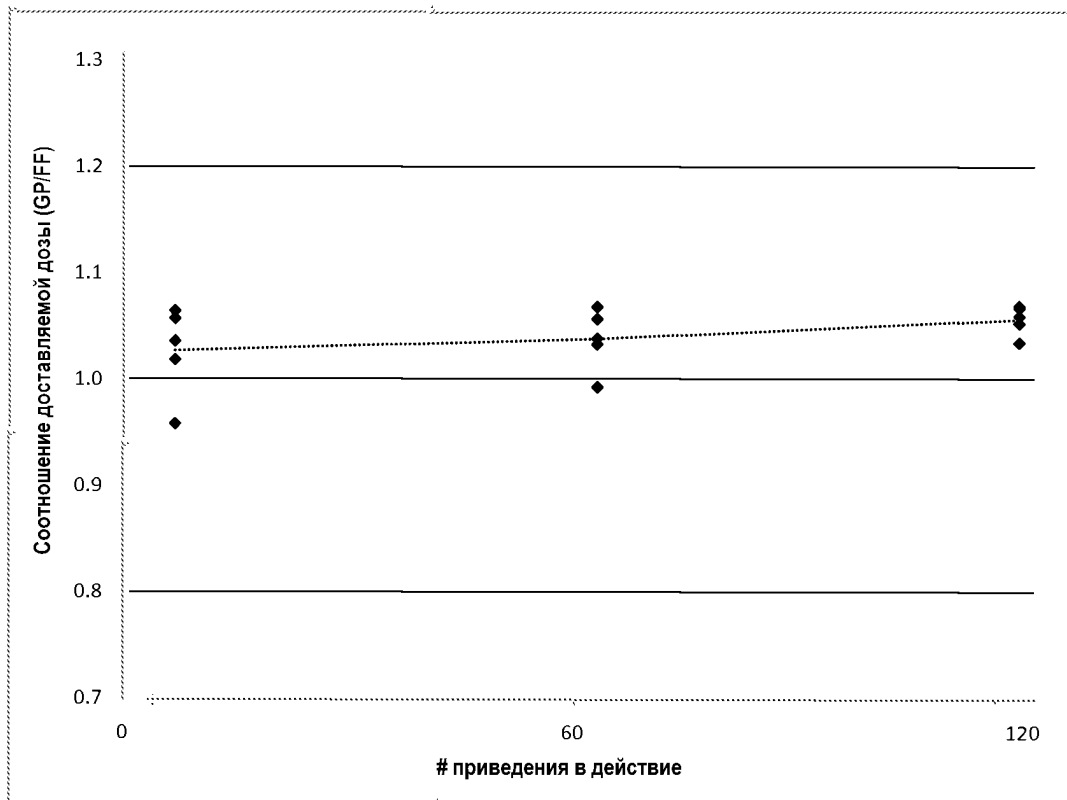


ФИГ.23

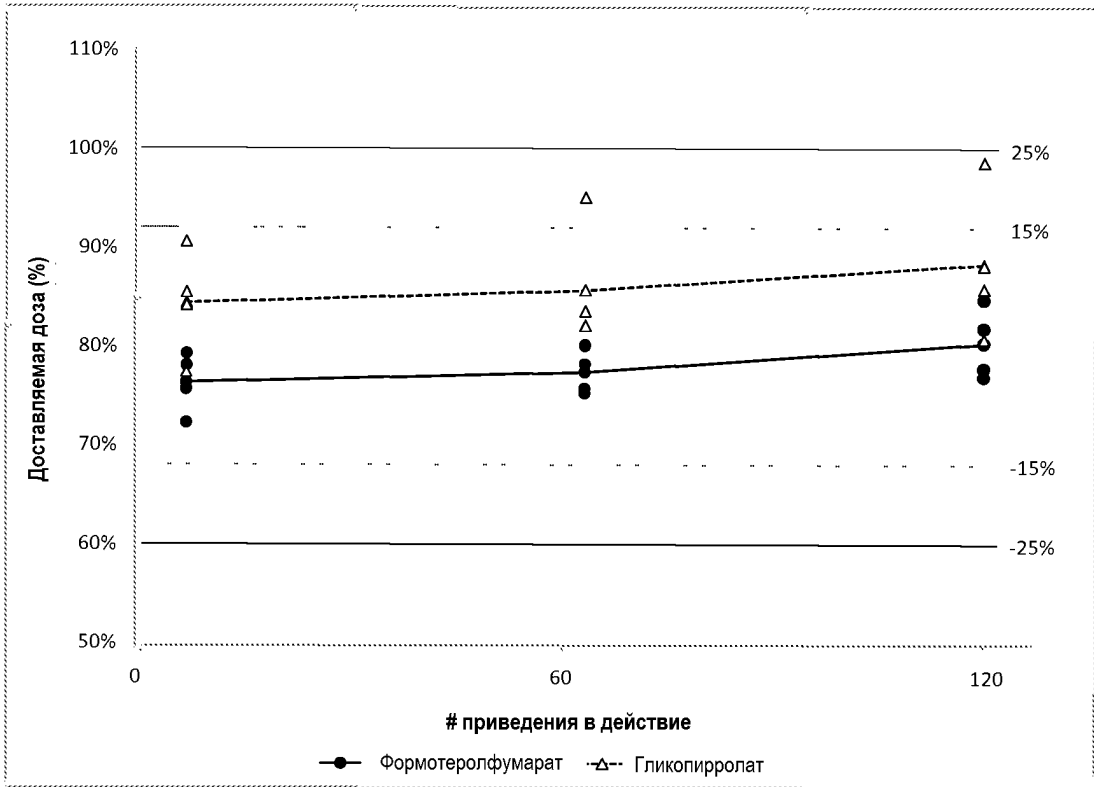




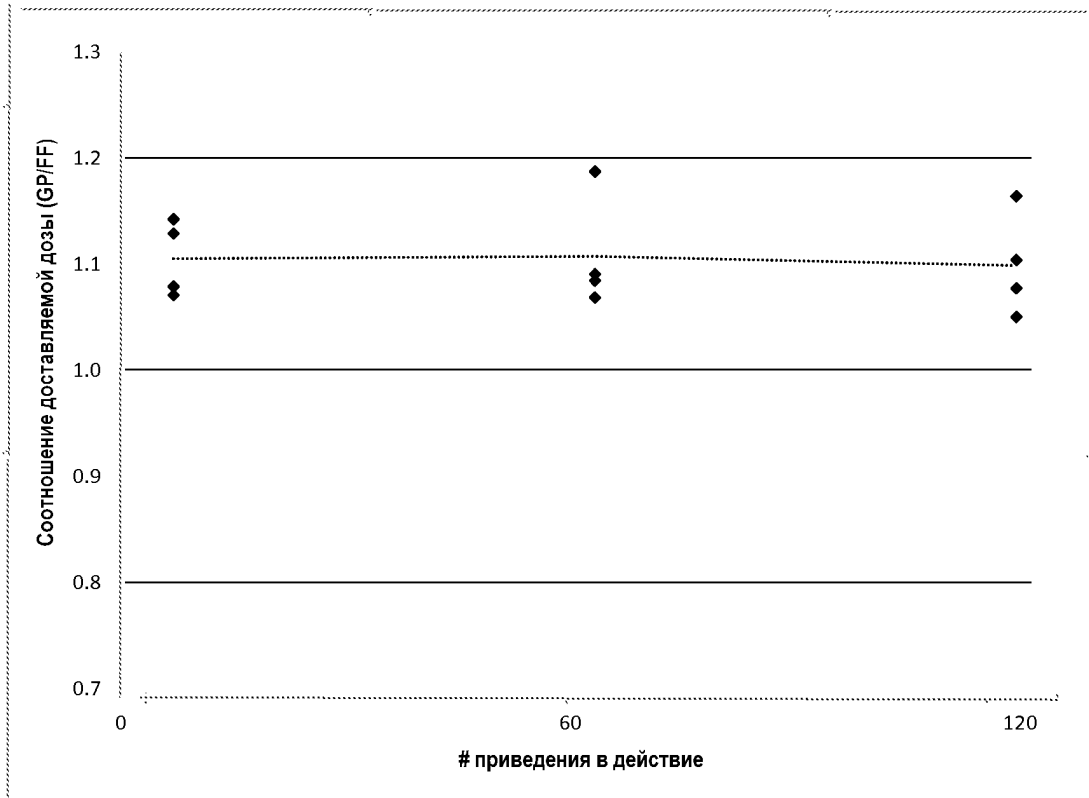
ФИГ.24



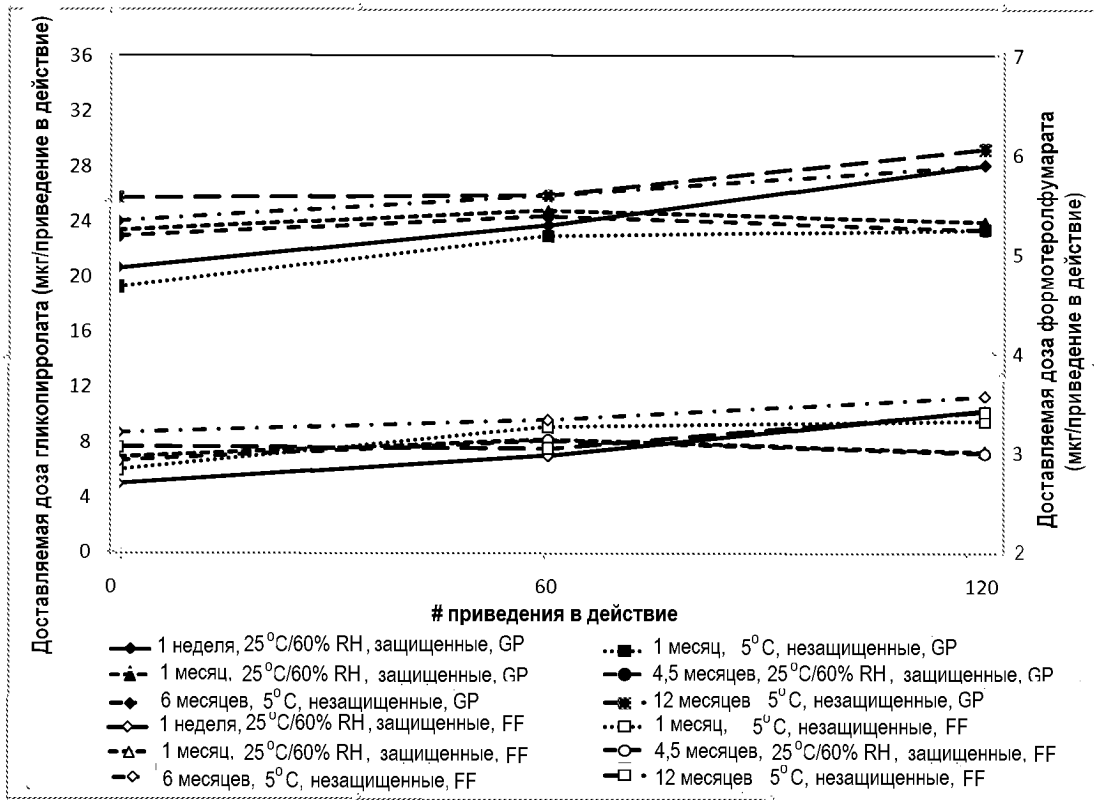
ФИГ.25



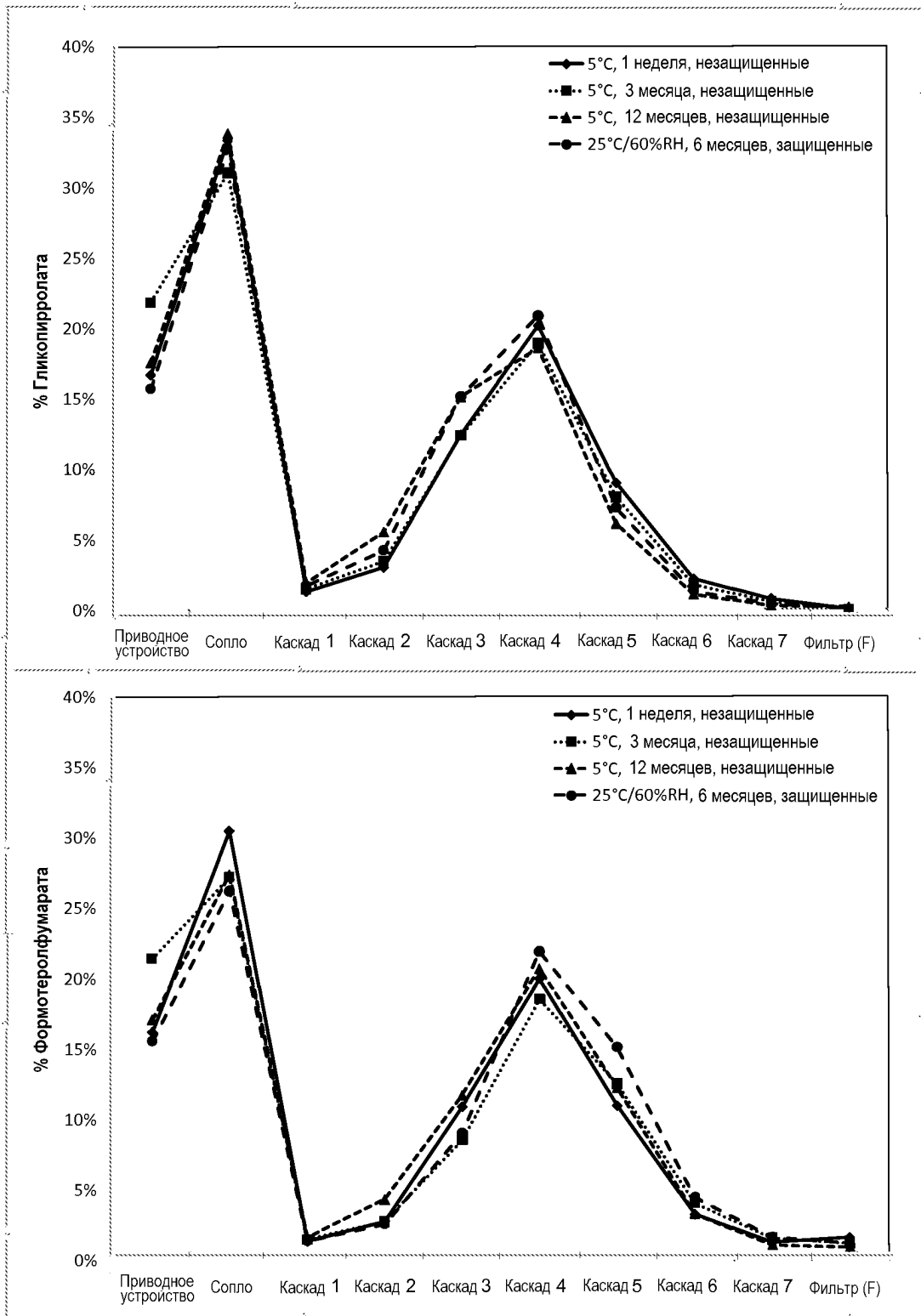
ФИГ.26



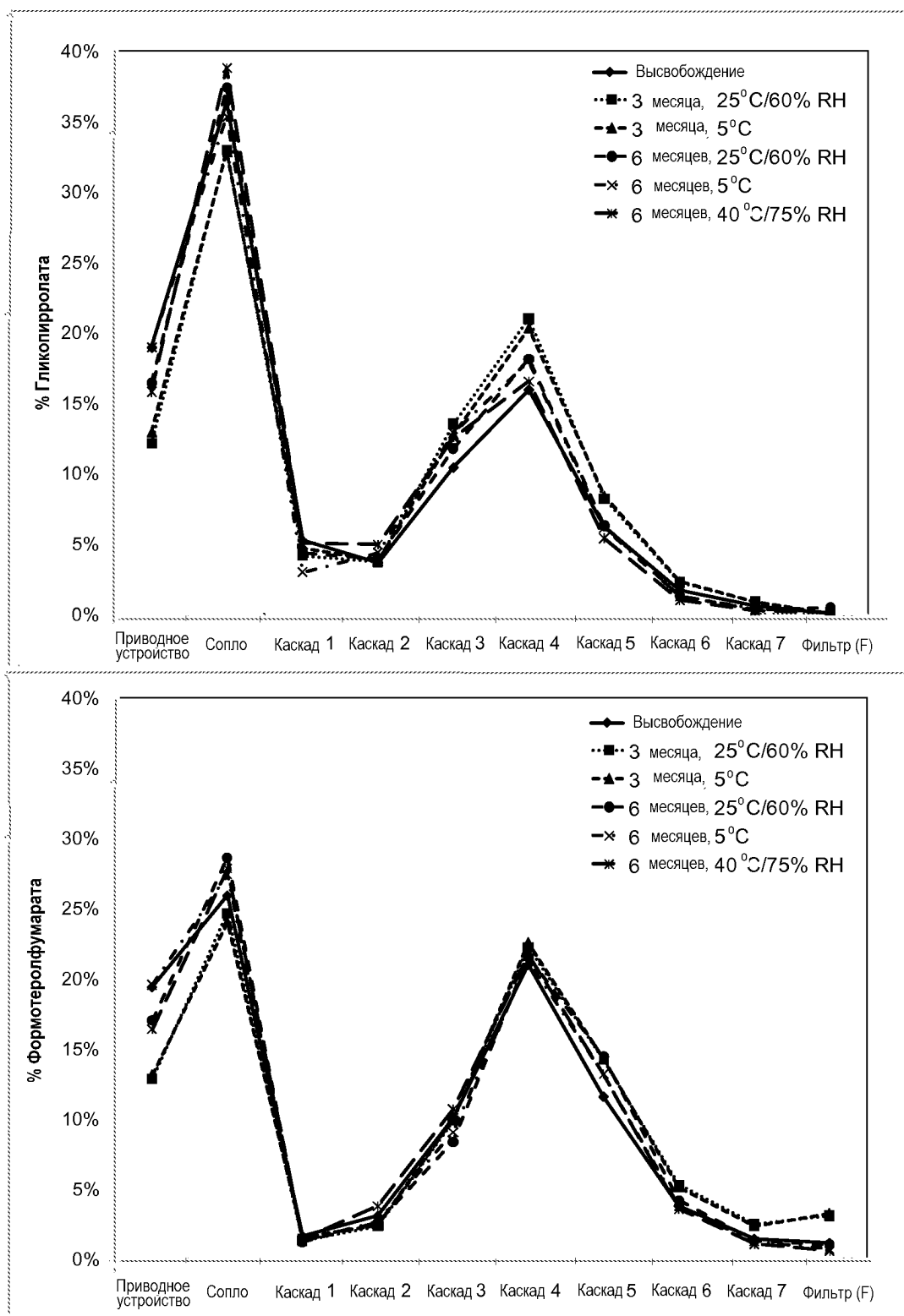
ФИГ.27



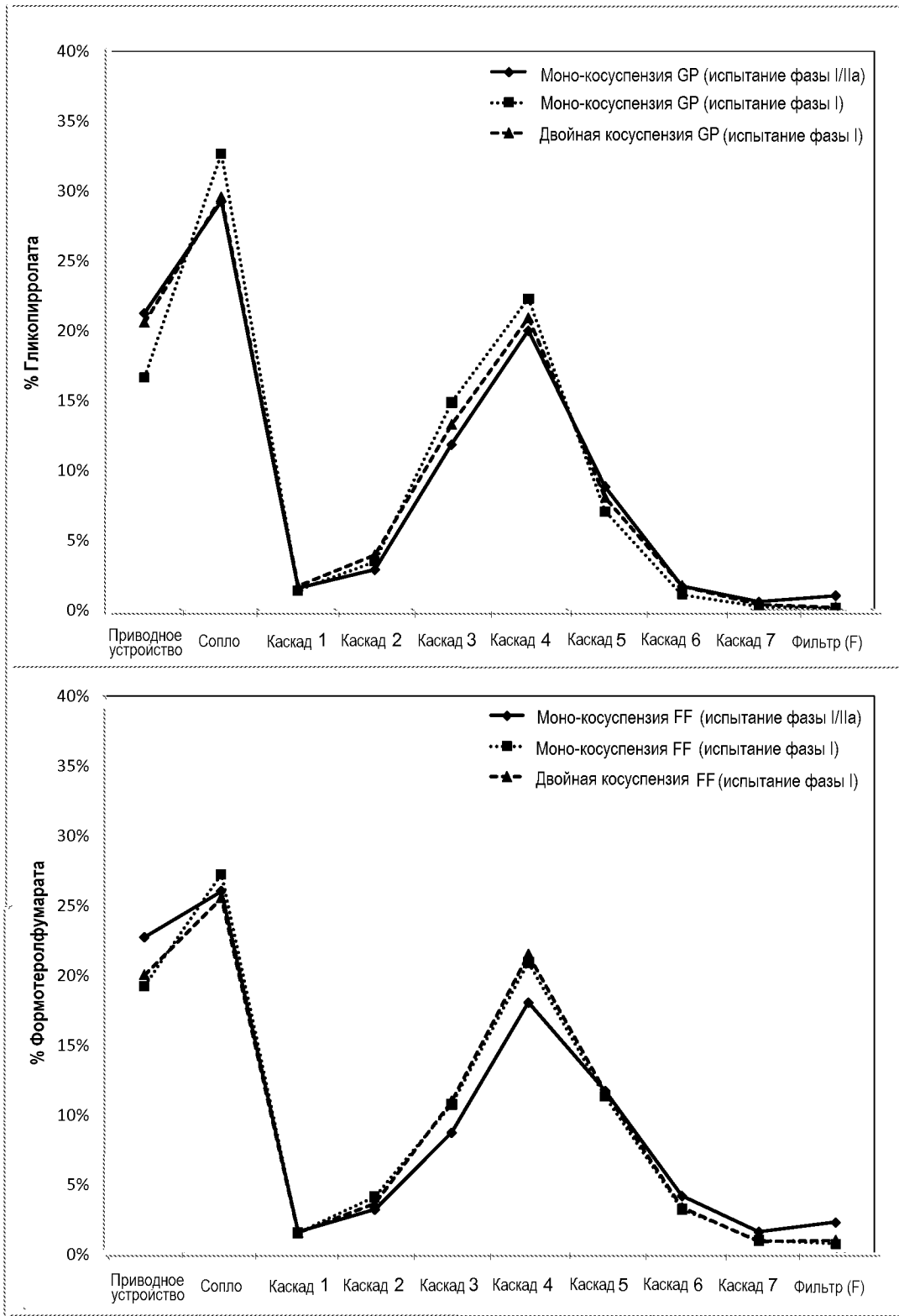
ФИГ.28



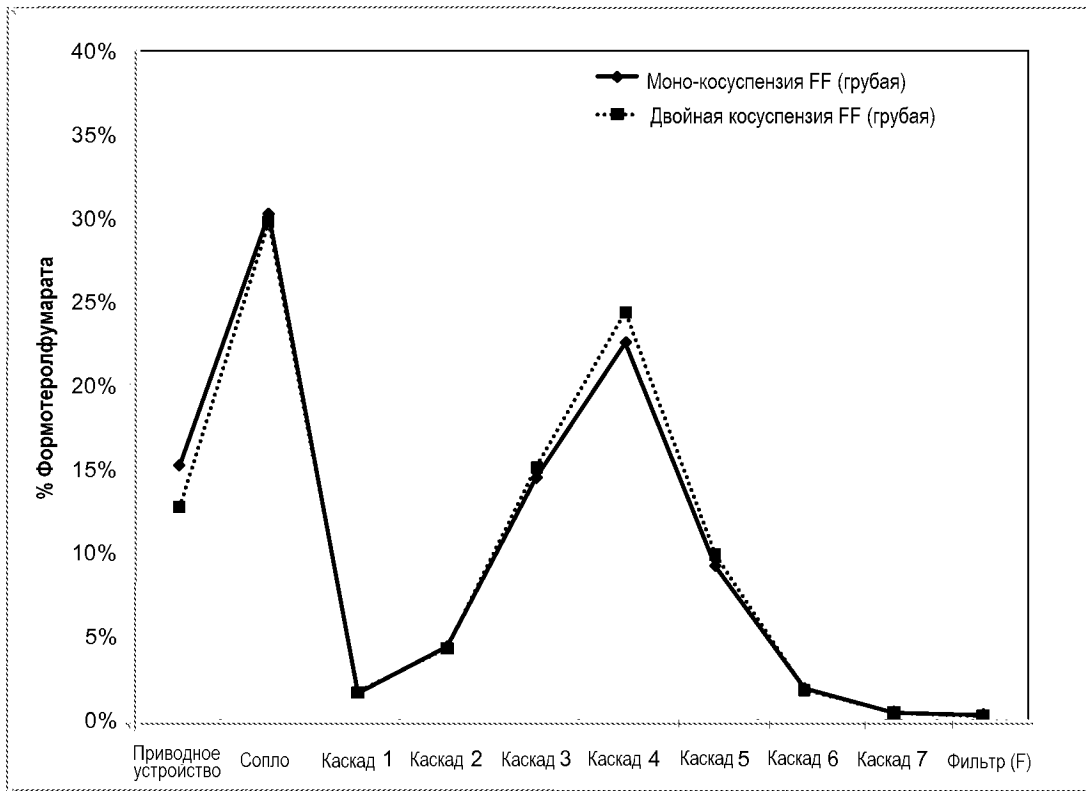
ФИГ.29



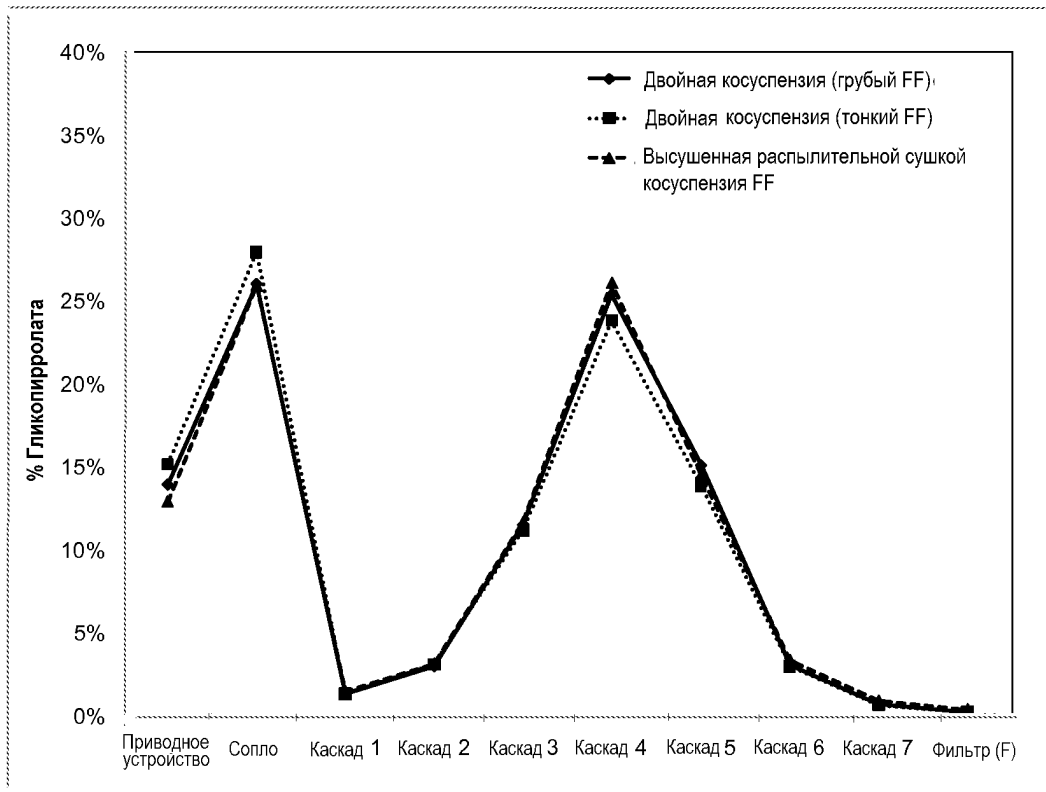
ФИГ.30



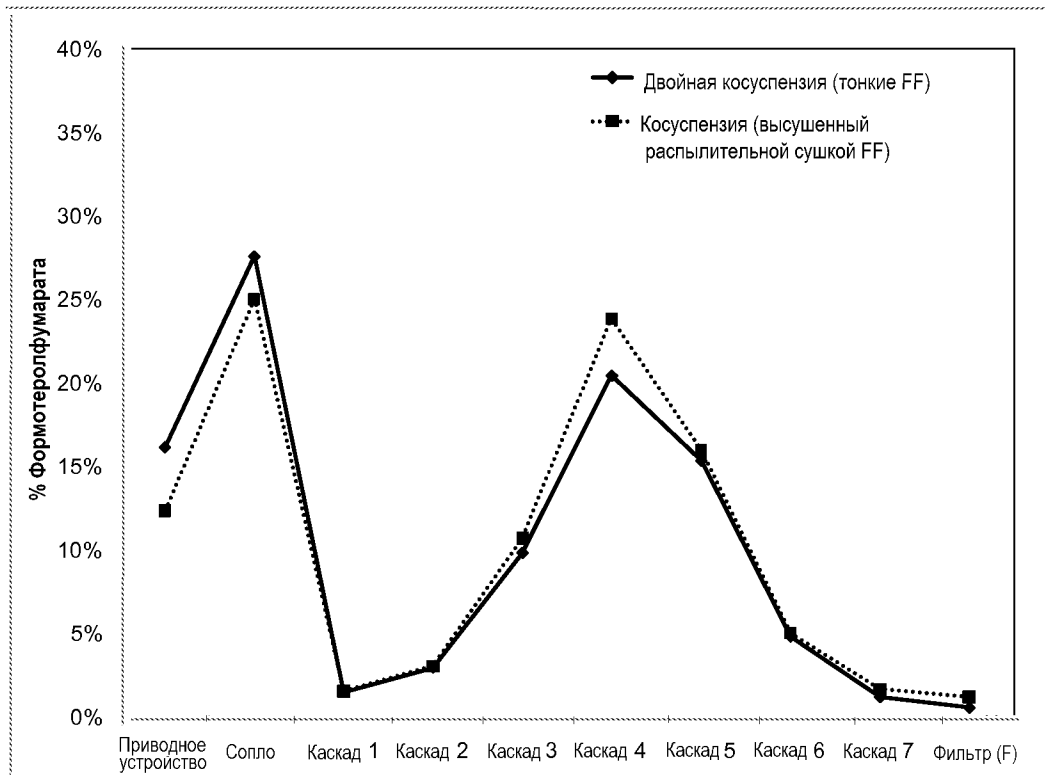
ФИГ.31



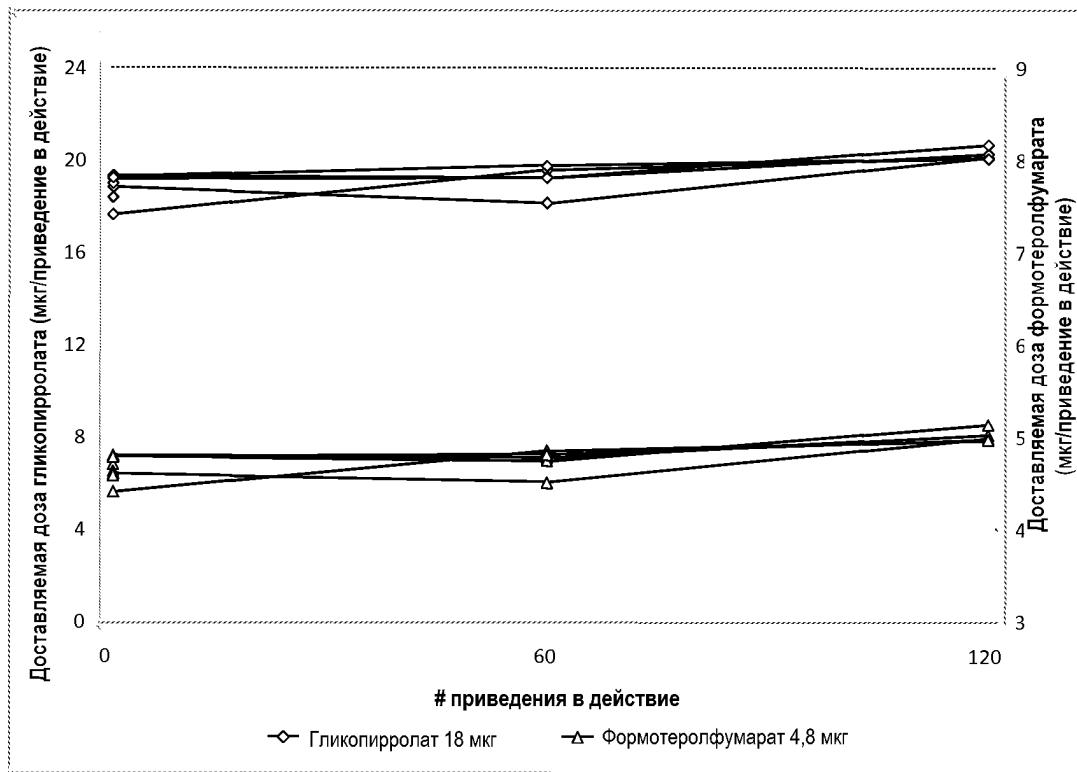
ФИГ.32



ФИГ.33

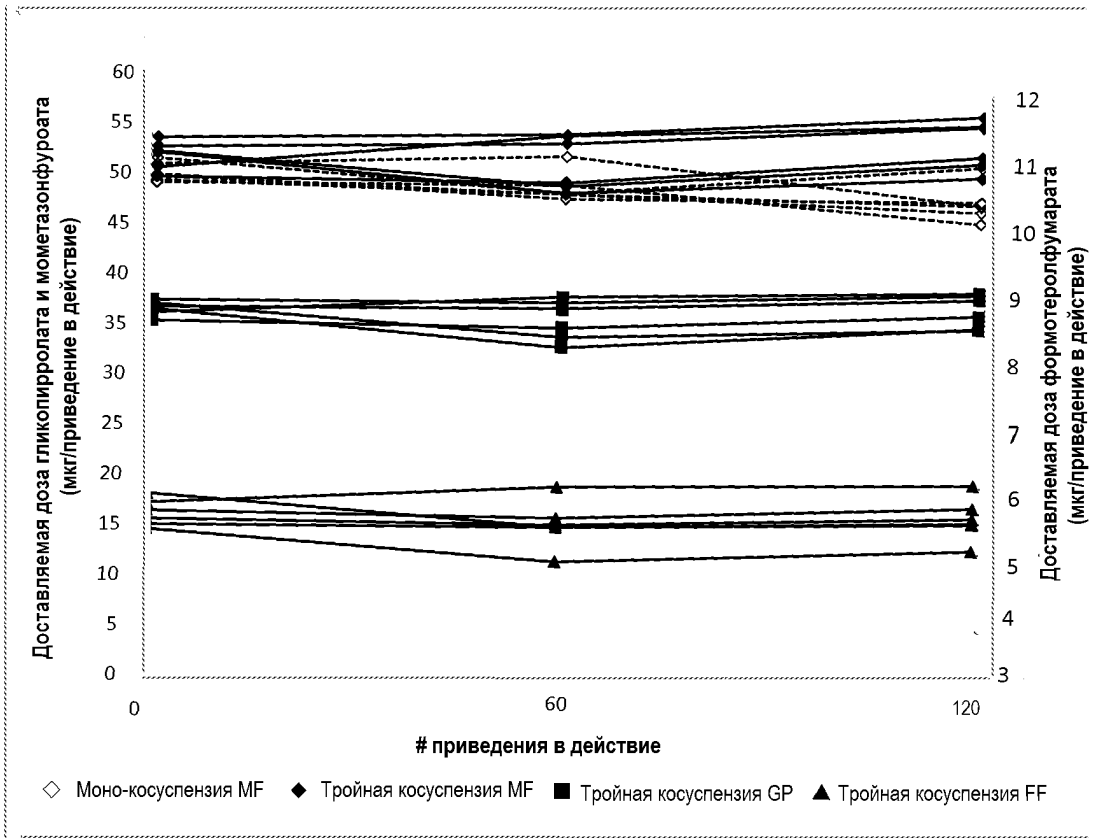


ФИГ.34

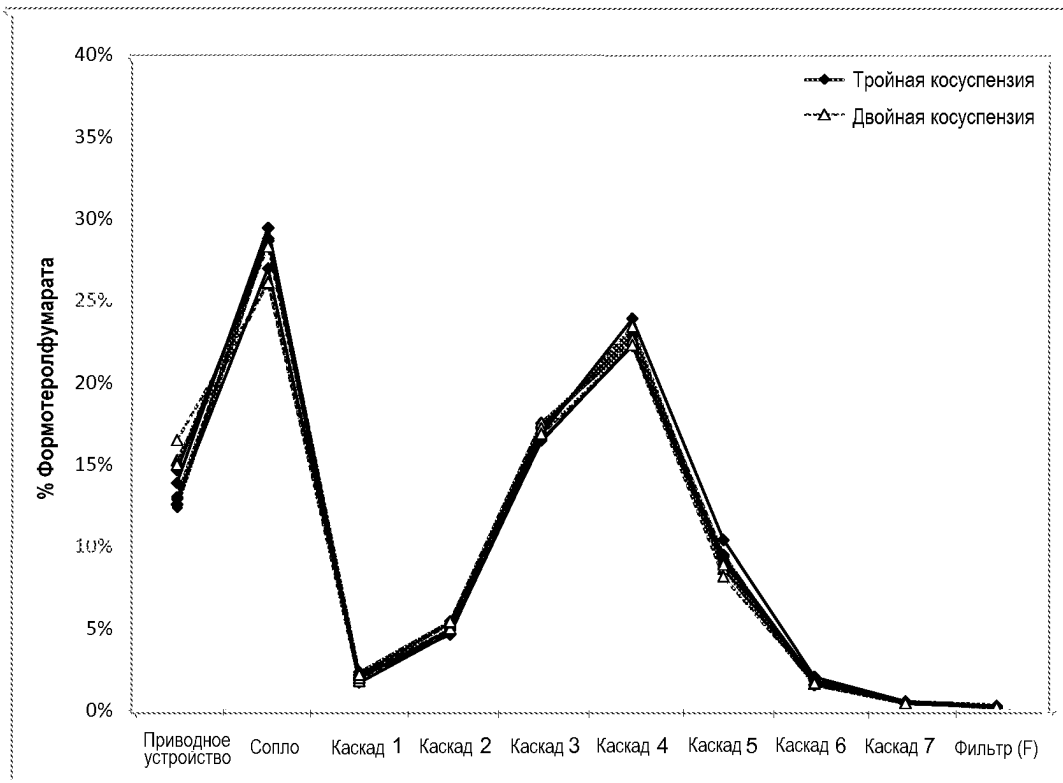


ФИГ.35

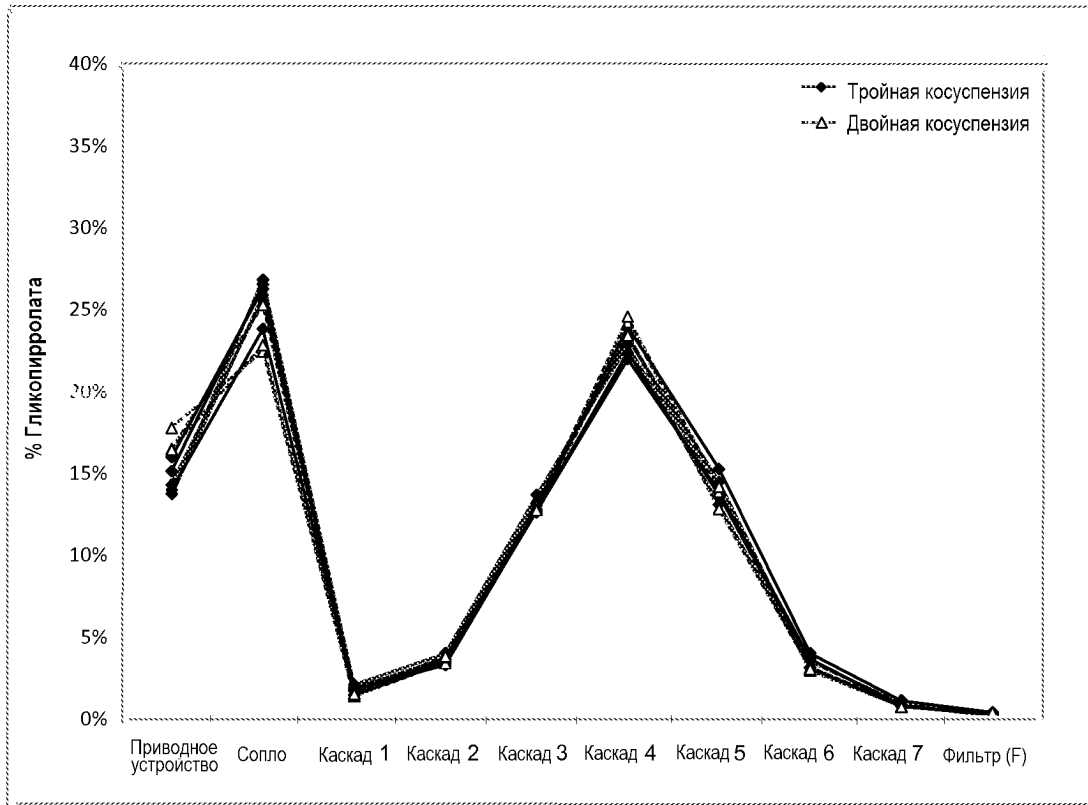




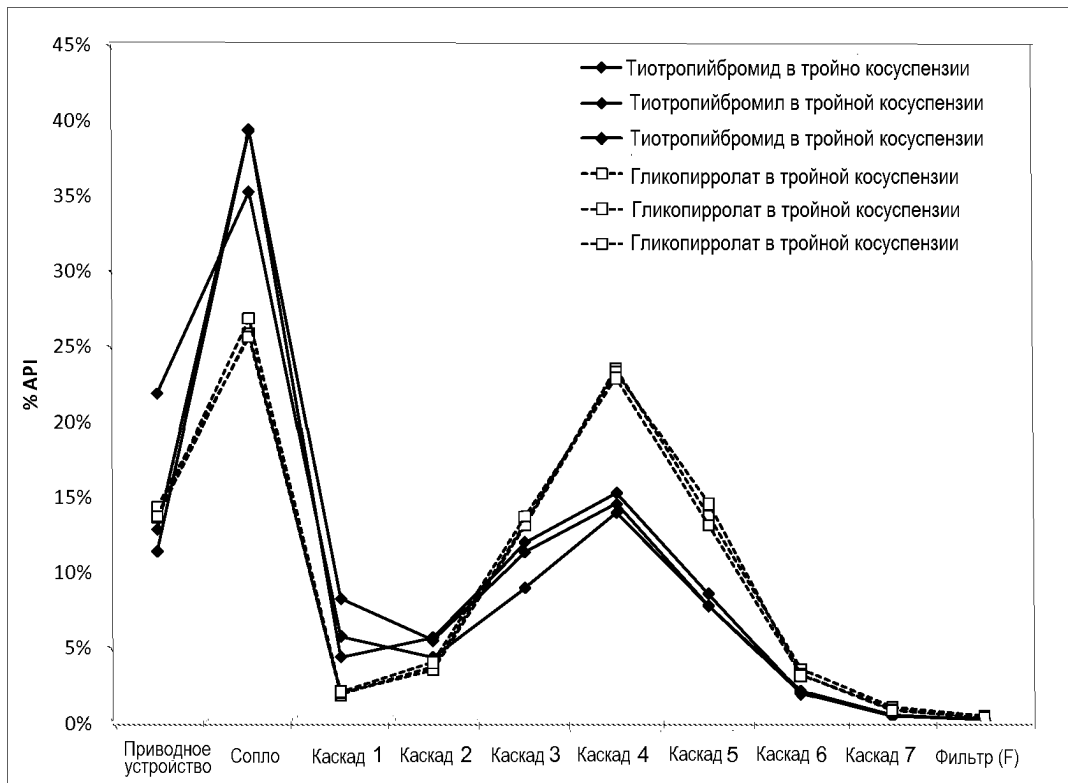
ФИГ.36



ФИГ.37



ФИГ.38



ФИГ.39