



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120418** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
A61K 9/00
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 10382	(72) Винахідник(и): Паскуалі Ірене (ІТ), Казацца Андреа (ІТ), Сондерс Марк (ІТ), Лозі Елена (ІТ)
(22) Дата подання заявки: 24.04.2014	(73) Власник(и): К'ЄЗІ ФАРМАЧЕУТІЧІ С.П.А., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy (IT)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.12.2019	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13165483.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2009074666, A1, 18.06.2009 WO2009074662, A2, 18.06.2009 WO0176575, A2, 18.10.2001 WO2008000482, A1, 03.01.2008 BOWEN P, "Particle Size Distribution Measurement from Millimeters to Nanometers and from Rods to Platelets", JOURNAL OF DISPERSION SCIENCE AND TECHNOLOGY, TAYLOR AND FRANCIS GROUP, NEW YORK, NY, US, pages 631 - 662
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.04.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.01.2016, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2019, Бюл.№ 23	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2014/058295, 24.04.2014	

(54) ЗМЕНШЕННЯ РОЗМІРУ ЧАСТИНКИ АНТИМУСКАРИНОВОЇ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується способу приготування кристалічних мікронізованих частинок солі глікопіронію. Спосіб містить суспендування лікарського засобу в незмішуваному із водою антирозчиннику, у якому лікарський засіб має невелику розчинність або не має її зовсім, і мікронізовані суспензії. Кінцеві частинки лікарського засобу є фізично стабільними відносно агломерації і/або агрегації при зберіганні.

UA 120418 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується способу приготування мікронізованих частинок антимускаринового лікарського засобу. Ці частинки є придатними для застосування в приготуванні фармацевтичних складів, переважно складів сухого порошку, для запобігання і/або лікування респіраторних захворювань.

Рівень техніки, до якого належить винахід

Відомо, що водорозчинні сполуки четвертинного амонію із антимускариновою активністю мають тенденцію до необоротного утворення агрегатів під час зберігання; це пояснюється утворенням кристалічних містків між сусідніми частинками через абсорбцію вологи після мікронізації і подальшу рекристалізацію аморфного вмісту поверхні, що зумовлено високою енергоємністю способом мікронізації. Ця проблема впливає на фізичну і хімічну стабільність лікарського засобу і його подальші властивості у складах.

Глікопіроній являє собою антимускариновий лікарський засіб, який є в продажу у вигляді солі броміду протягом багатьох років.

Бромід глікопіронію має два хіральні центри, відповідні чотирьом ізомерним формам, включаючи 2 пари діастереоізомерів, а саме: (3S,2'R)-, (3R,2'S)-, (3R,2'R)- і (3S,2'S)-[(циклопентилгідроксифенілацетил)окси]-1,1-диметилпіролідинію бромід. Бромід глікопіронію, який є в продажу, складається із очищеного "трео" діастереоізомера (3R,2'S) і (3S,2'R) і далі тут позначається як гас-глікопіронію бромід.

Проте, як і інші антимускаринові засоби, солі глікопіронію мають значні проблеми із стабільністю, особливо відразу після звичайного способу мікронізації перемелюванням.

Насправді, бромід глікопіронію відразу після мікронізації має серйозну тенденцію до необоротного утворення агрегатів і/або агрегатів, що значно сповільнює обробку лікарського засобу на подальших стадіях, зокрема, утворення складів сухого порошку для введення за допомогою інгаляції, здатної доставляти хорошу вдихувану фракцію.

Запропоновані різні способи для обробки лікарських засобів із метою зміни конкретних фізико-хімічних властивостей лікарського засобу. Проте, багато які із вказаних способів включають застосування розчинників, які мають низьку фармакологічну переносимість і, таким чином, їх залишкова присутність вимагає пильного контролю. У доповнення, багато які із вказаних розчинників є легко займистими, що заважає широкоформатному комерційному виробництву. Інші відомі способи обробки розчинником, включаючи застосування полярних розчинників, води або водяної пари, мають тенденцію викликати локальні процеси сольватації, які далі ведуть до росту частинок або необоротної агрегації і агрегації під час висушування або зберігання.

У доповнення, добре відомо, що ультрасучасні процедури високоенергетичної фізичної обробки, такі, як повітряне перемелювання, подрібнення до сухого порошку в кульовому млині або гомогенізація під високим тиском, приводять до часткової втрати кристалічності лікарського засобу. Ці мікронізовані матеріали завжди піддають постмікронізаційному кондиціонуванню; наприклад, зберігання при підвищеній температурі і/або відносній вологості з метою запобігти будь-якому процесу, який викликає розупорядкування структури і/або появу аморфного вмісту.

Наприклад, WO 2009/074662 розкриває застосування кондиціонування постмікронізованого матеріалу, такого, як сіль глікопіронію, при підвищених температурах (>40 °C) і сухих умовах протягом різних періодів часу, щоб процес кондиціонування/рекристалізації викликав руйнування структури і аморфний вміст, і для запобігання подальшій необоротній агрегації, яка розвивається при зберіганні. Проте, витримування вищезазначеного матеріалу в умовах підвищеної відносної вологості після мікронізації приводить до швидкого утворення кристалічних містків і необоротної агрегації частинок/росту кристала і, таким чином, це постмікронізаційне кондиціонування при підвищеній температурі є критичним для підтримання стабільного продукту.

Аналогічно, WO 2009/074666 розкриває спосіб виготовлення мікронізованих активних частинок водорозчинних лікарських засобів, таких, як солі глікопіронію, для застосування в лікарській композиції для легеневої інгаляції, який включає гомогенізацію вказаних частинок під високим тиском в полярному антирозчиннику, наприклад, ацетоні, етанолі або пропан-1-олі, для досягнення зменшення розміру частинки, і подальше кондиціонування мікронізованого матеріалу в умовах сухих підвищених температур для досягнення фізично стабільного порошку відносно агрегації/агрегації або росту частинки.

WO 2005/025536 розкриває спосіб виготовлення складних активних частинок для застосування в лікарській композиції для легеневої інгаляції, який включає перемелювання на струминному млині активних частинок із конкретними додатковими матеріалами для підтримання стабільності і посилення фракції тонкодисперсних частинок і дозування

тонкодисперсних частинок. Глікопіроній згадують серед інших активних інгредієнтів. Так або інакше, уникнути використання вказаних добавок важко і часозатратно, якщо вони не є необхідними.

У світлі вказаних аспектів є високо переважним надати спосіб приготування мікронізованих частинок солі глікопіронію, які є фізично стабільними і не вимагають подальших обробок для уникнення утворення агрегатів.

Проблему вирішують за допомогою способу даного винаходу.

Суть винаходу

У першому аспекті даний винахід стосується способу приготування мікронізованих частинок фармацевтично прийнятної солі глікопіронію, де спосіб включає стадії:

підживлення мікронізаційної камери апарата вологого помелу, яка необов'язково містить молочне середовище, вуглеводом, що не змішується із водою, або його похідним, які є рідинами при кімнатній температурі і тиску, а також мають діелектричну константу нижче, ніж 15 і густину від 1,3 до 2 г/см³ (антирозчинник);

суспендування частинок солі глікопіронію у вказаному антирозчиннику, мікронізування вказаних суспендованих частинок при тиску, який дорівнює або нижче 200 кПа;

опційно висушування отриманих мікронізованих частинок; де щонайменше 90 % вказаних частинок має діаметр менше 10 мікронів.

Спосіб винаходу протікає за відсутності будь-якої добавки, яка діє як стабілізуючий засіб.

У другому аспекті винахід стосується способу приготування складу для інгаляції, який включає стадії змішування мікронізованих вищезгаданих частинок із одним або більше пропелентами або носіями.

У третьому аспекті винахід стосується фізично стабільних мікронізованих кристалічних частинок фармацевтично прийнятної солі глікопіронію, які мають величину когезивного-адгезивного балансу (CAB), яка дорівнює 0,5-1,5, яка отримується за допомогою вищезгаданого способу.

У четвертому аспекті винахід стосується складу для інгаляції, який включає вищезгадані мікронізовані частинки.

У п'ятому аспекті винахід стосується інгалятора, заповненого вищезгаданим складом.

Визначення

Термін "мікронізація" стосується способу зменшення середнього діаметра частинок твердих матеріалів. Звичайно термін "мікронізація" застосовують, коли частинки, які виготовляються, мають діаметр всього декілька мікрметрів. Традиційні техніки мікронізації ґруновані на застосуванні тертя для зменшення розміру частинки. Такі способи включають перемелювання або подрібнення. Зменшення розміру частинки може також відбуватися в результаті зіткнення або удару.

Дієслово "агрегувати" означає збирання або об'єднання разом. Щойно мікронізовані лікарські засоби мають тенденцію набувати форми тонкодисперсного порошку, який має тенденцію до спонтанного зчеплення протягом часу із утворенням агрегатів лікарського засобу. Ці агрегати мають схожість із менш тонкодисперсним або навіть великодисперсним порошком.

Дієслово "агломерувати" означає утворення маси або скупчення, зокрема у присутності зволожуючого засобу. Агрегати мікронізованих лікарських засобів мають тенденцію під час зберігання, зокрема в присутності зволожуючого засобу, утворювати великодисперсний порошок, скупчення або навіть практично єдину масу лікарського засобу.

Присутність агрегатів лікарського засобу у складі можна визначити за допомогою спектрофотометра ближньої ІЧ ділянки, забезпеченого мікроскопом відповідно до відомих способів.

Термін "фізично стабільний" означає, що під час зберігання відсутні ознаки росту частинки або агрегації частинок лікарського засобу.

Розмір частинок лікарського засобу і їх агрегацію можна визначити згідно із способами, відомими фахівцеві в галузі техніки.

Один конкретний апарат, який можна застосовувати, являє собою аналізатор розміру частинок сухої дисперсії Sympatec.

Термін "хімічно стабільний" стосується лікарського засобу, який під час зберігання відповідає вимогам EMEA Guideline CPMP/QWP/122/02 відносно "Тестування стабільності існуючих активних субстанцій і відносно завершених продуктів".

Термін "антирозчинник" означає рідину, яка має маленьку або яка не має розчинювальної здатності для лікарського засобу. Розчинність лікарського засобу в антирозчиннику повинна становити менше 1 мг/мл, що визначають за допомогою відомих способів. Переважно

розчинність лікарського засобу повинна становити менше 100 мкг/мл. Переважніше розчинність лікарського засобу повинна становити менше 10 мкг/мл.

Термін "незмішуваний із водою" означає, що менше 100 м. ч. (мільйонні частки) і переважно менше 10 м. ч. води можуть розчинятися у антирозчиннику. Кількість залишкової води можна визначити відповідно до відомих способів, таких, як Карла-Фішера.

Термін "кондиціонування" означає піддавання порошку, розміщеного у відповідному контейнері, дії контрольованих умов комбінації температури і відносній вологості.

Термін "стабілізуючий засіб" стосується засобів, які застосовуються для стабілізації лікарського засобу з метою зменшення або запобігання агломерації або агрегації лікарського засобу. Стабілізуючий засіб загалом зменшує зв'язування між частинками і запобігає прикріпленню тонкодисперсних частинок одна до одної. Стабілізуючі засоби включають стеарати металів, такі, як стеарат магнію і стеарат кальцію, іонні і неіонні сурфактанти і полімери, такі, як ефіри целюлози, PVP (полівінілпіролідон) або PVA (полівініловий спирт).

"Розмір частинки" являє собою гауссовий розподіл діаметра частинок.

Цей розмір частинки можна підрахувати шляхом вимірювання об'ємного діаметра за допомогою лазерної дифракції, використовуючи придатні відомі інструменти, такі, як, наприклад, апарат Малверна.

Об'ємний діаметр (VD) стосується масового діаметра (MD) за допомогою густини частинок (виходячи із густини для частинок, яка не залежить від розміру).

Розмір частинки виражають відносно об'ємного діаметра, а розподіл розміру частинки виражають відносно $d(v_{0,5})$, що відповідає діаметру 50 об'ємних процентів частинок, а також відносно $d(v_{0,9})$ і $d(v_{0,1})$, що виражає величини, при яких 90 % частинок і 10 % частинок зразка мають менший об'ємний діаметр, відповідно.

При виробництві аерозолів розмір частинки виражають як масовий аеродинамічний діаметр (MAD), а розподіл розміру частинки як мас-медіанний аеродинамічний діаметр (MMAD). MAD показує здатність частинок бути транспортованими, будучи суспендованими в потоці повітря. MMAD відповідає масовому аеродинамічному діаметру 50 процентів за масою частинок.

Термін "хороша текучість" стосується складу, із яким легко поводитися під час способу виробництва, і який здатний гарантувати акуратну і відтворювану доставку терапевтично ефективного дозування.

Характеристики потоку можна оцінити за допомогою різних тестів, таких, як кут природного укусу, індекс Карра, відношення Хауснера або швидкість потоку через отвір.

Термін "хороша гомогенність" стосується складу, де при змішуванні однорідність розподілу активного інгредієнта, яка виражається як коефіцієнт варіації (CV), також відомий як відносне середньоквадратичне відхилення (RSD), дорівнює або становить менше 5,0 %.

Термін "вдихувана фракція" стосується показника процента активних частинок, які проникають глибоко у легені пацієнта.

Вдихувану фракцію, яка також визначається як фракція тонкодисперсних частинок, оцінюють за допомогою придатного апарата *in vitro*, наприклад, багатоступінчастого каскадного імпактора, багатоступінчастого рідинного імпінджера (MLSI) або імпактора наступного покоління (NGI) відповідно до процедур, описаних в звичайних Фармакопеях.

Вдихувану фракцію, яка також називається фракцією тонкодисперсних частинок (FPF), оцінюють, застосовуючи придатний апарат *in vitro*, такий, як каскадний імпактор Андерсена (ACI), багатостадійний рідинний імпінджер (MLSI) або імпактор наступного покоління (NGI), переважно оцінюють за допомогою ACI згідно із процедурами, описаними в звичайних Фармакопеях, зокрема в Європейській Фармакопеї (Eur. Ph.) 7,3, 7-е Видання. Її вираховують як процентне співвідношення між масою тонкодисперсних частинок (яка раніше називалася дозуванням тонкодисперсних частинок) і дозою, яка доставляється.

Дозу, яка доставляється, вираховували із сумарного відкладення в апараті, у той час, як масу тонкодисперсних частинок вираховували із відкладення частинок, які мають діаметр <5,0 мікронів.

Величини тиску виражають в кілопаскалях (кПа), що відповідає 1000 паскалів (Па). Інші застосовувані одиниці включають бар (10^5 Па), мм рт. ст., мм вод. ст. і атмосферу.

Докладний опис винаходу

Даний винахід направлений на спосіб приготування мікронізованих частинок фармацевтично прийнятної солі глікопіронію.

Виявлено, що при керуванні згідно з умовами, розкритими тут і далі, отримують фізично стабільний порошок, який уникає всіх звичайних постмікронізаційних фізико-хімічних проблем, які ускладнюють подальші способи приготування, особливо приготування складів сухого порошку для введення шляхом інгаляції.

Зокрема виявлено, що частинки лікарського засобу, отримані в способі винаходу, є стабільними, так, що вони є стійкими до агрегації і/або агломерації. Іншими словами, тенденція кінцевого сухого мікронізованого матеріалу до агрегації і/або агломерації після обробки мінімізована або повністю зникає.

Ці частинки лікарського засобу також демонструють хороші властивості текучості. Більше того, частинки лікарського засобу практично повністю вільні від аморфного вмісту.

Дивніше те, що це отримують без додавання додаткових стабілізуючих засобів і не вдаючись до трудомістких і часозатратних стадій постмікронізаційного кондиціонування при підвищених температурах.

Ще дивніше те, що виявлено, що при дотриманні умов здійснення способу винаходу, отримують однорідну суспензію без застосування яких-небудь ексципієнтів, таких, як вищезгадані стабілізуючі засоби. Таким чином, мікронізацію лікарського засобу проводять за відсутності будь-яких додаткових ексципієнтів.

Це робить спосіб винаходу набагато простішим для проведення.

Переважно можна застосовувати будь-яку органічну або неорганічну фармацевтично прийнятну сіль глікопіронію. Органічні солі можуть включати, для прикладу, форміат, ацетат, трифторацетат, пропіонат, бутират, лактат, цитрат, тартрат, малат, малеат, сукцинат, метансульфонат, бензенсульфонат і бензоат, у той час, як неорганічні солі можуть включати, але не обмежуватися, фторидом, хлоридом, бромідом, йодидом, фосфатом, нітратом і сульфатом.

Переважно неорганічні солі вибирають із групи, яка складається із фториду, хлориду, броміду і йодиду, переважно хлориду або броміду, ще переважніше броміду.

Глікопіроній можна застосовувати в формі будь-яких чистих енантіомерів або діастереоізомерів або будь-якої їх комбінації в здійсненні даного винаходу. Переважно застосовують рацемічну суміш (3S,2'R)-, (3R,2'S)-3-[(циклопентилгідроксифенілацетил)окси]-1,1-диметилпіролідинію броміду, також відомого як гас-глікопіронію бромід.

Переважно мікронізацію потрібно провести за відсутності води. Антирозчинник повинен бути, таким чином, незмішуваним із водою і не містити розчиненої води.

Переважно незмішуваний із водою антирозчинник може являти собою вуглеводень або його похідне, які є рідиною при кімнатній температурі і тиску (приблизно 20 °C і приблизно 1 атм.), і також мають діелектричну константу нижче 15 і густину від 1,3 до 2 г/см³. У переважному варіанті здійснення винаходу густина вміщена між 1,4 і 2 г/см³. Фахівець в даній галузі техніки легко може визначити діелектричну константу і густину антирозчинника відповідно до відомих способів.

Насправді із здивуванням виявлено, що при застосуванні антирозчинників, які раніше застосовувалися для зменшення розміру частинки за допомогою гомогенізації під високим тиском, не відповідних вищеперерахованим характеристикам, наприклад, ацетону, етанолу або пропан-1-олу, розвивається необоротна агломерація частинок під час висушування при низькій температурі.

У деяких варіантах здійснення антирозчинник являє собою n-алкан або галогенований алкан, які є рідиною при кімнатній температурі і тиску. Придатні алкани знаходяться у діапазоні від n-пентану (C₅H₁₂) до n-C₁₇H₃₆, всі вони є рідиною при кімнатній температурі і тиску. Переважні алкани включають n-пентан, n-гексан, n-гептан, n-октан, n-нонан і n-декан. У деяких варіантах здійснення n-алкан може являти собою n-пентан, n-гексан, n-гептан або n-октан. У конкретному варіанті здійснення алкан являє собою n-гептан. Придатним галоїдованим алканом є дихлорметан.

У інших варіантах здійснення антирозчинник являє собою фторалкан або гідрофторалкан. Придатні фторалкани і гідрофторалкани включають перфторпентан, перфторгексан, перфторгептан, перфтороктан, перфторнонан, перфтордекан і будь-яку суміш їх ізомерів, а також як будь-яке похідне із заміщенням воднем, наприклад, 2H,3H-декафторпентан.

Переважно антирозчинник вибирають із групи перфторгептану або із будь-якої суміші ізомерів перфтордекану і декафторпентану.

Згідно із стадією (ii), частинки солі глікопіронію суспендують в незмішуваному із водою антирозчиннику для отримання суспензії.

Ці частинки можуть бути у формі великодисперсних частинок або, як варіант, вони можуть мати заздалегідь зменшений розмір частинки. Переважно ці частинки є номінально кристалічними, так, що атоми або молекули розташовані впорядковано із періодичністю. Проте, кристалічний лікарський засіб може містити деякі аморфні ділянки. Переважно лікарський засіб повинен мати кристалічність, яка дорівнює або перевищує 90 %, або переважніше більша 95 %, переважніше більша 98 %, як визначають згідно із відомими способами.

Лікарський засіб можна суспендувати у вибраному антирозчиннику при співвідношенні лікарський засіб/антирозчинник між 1:200 мас./об. і 200:1 мас./об. Переважно співвідношення лікарський засіб/антирозчинник знаходиться між 1:1 мас./об. і 200:1 мас./об., переважніше між 50:1 мас./об. і 150:1 мас./об. Переважно співвідношення лікарський засіб/антирозчинник може дорівнювати 100:1 мас./об.

Суспензію далі обробляють для зменшення розміру частинок лікарського засобу. Стабілізуючі засоби або будь-які інші експіцієнти не додають у суспензію, оскільки вони не потрібні для отримання стабільного продукту.

Таким чином, у переважних варіантах здійснення мікронізують суспензію, яка складається початково із солі глікопіронію, суспендованої в незмішуваному із водою антирозчиннику. Це забезпечує виготовлення чистого лікарського продукту, вільного від інших речовин.

Обладнання для мікронізації добре відоме і включає різноманітність подрібнюючих і перемелювальних машин. Наприклад, придатні перемелювальні машини для застосування у вологому подрібненні при використанні антирозчинника, включають ударні млини, такі, як кульові млини і планетарні млини. Переважно обладнання для мікронізації надають із ротором або диском, керованим із придатною швидкістю.

У переважному варіанті винаходу сіль глікопіронію волого перемелюють кульовим млином за допомогою Планетарного Млина PULVERISETTE (Fritsch, Germany) або мікромлина DM100 (Dena Technology Ltd, UK). Інші придатні апарати для мікронізації включають горизонтальний кульовий млин, наприклад, DYNO[®]-MILL (Glen Mills Inc, NJ); роторно-статорні гомогенізатори, наприклад, Polytron (Glen Mills Inc, NJ) або які є у Silverson, Australia і Heidolph Instruments, Germany; інші апарати, які можна відповідним чином застосовувати, такі, як кульові млини із кільцевим зазором, наприклад, Stirrer Bead CoBall[®]-Mill, тип MS (FrymaKoruma, Germany).

Переважно сіль глікопіронію обробляють в перемелювальному апараті, розкритому в WO 2007/020407, який включений тут за допомогою посилання.

Цей перемелювальний апарат включає радіально симетричний барабан, який має канал вздовж поздовжньої осі із впуском вище по потоку і випуском нижче по потоку або навпаки, де радіально симетричний ротор розташований у барабані, ротор або барабан обертаються відносно один одного, де діаметр ротора менше діаметра барабана у кожній поздовжній точці для визначення кільцевого каналу між ротором і барабаном, де одна або дві поверхні ротора і барабана мають структури, адаптовані для збільшення площі поверхні, яка стикається із частинками у потоці рідини із входу до виходу.

Переважно у вказаному апараті частинки солі глікопіронію рециркулюють через кімнату дроблення протягом 2-10 циклів обробки.

Деякі способи мікронізації передбачають застосування розмелювального і молольного середовища для сприяння зниженню розміру частинки лікарського засобу. У способі даного винаходу застосовують таке середовище такого ж або іншого розміру, і воно присутнє у суспензії лікарського засобу, поки має місце мікронізація.

Молольне середовище можна вибирати із молольних або розмелювальних кульок, утворених із матеріалу, який вибирають із групи, яка складається із полістирену, поліметилметакрилату (PMMA), поліаміду, полікарбонату, поліуретану, Soda Lime Glass, стеатиту, ZirTA-NOR (цирконієвий електрокорунд), силікату цирконію, кремнеземного цирконію, кремнеземного цирконію високої густини, посиленого кремнеземного цирконію, стабілізованого магнієм оксиду цирконію, стабілізованого церієм оксиду цирконію, стабілізованого ітрієм оксиду цирконію, карбиду вольфраму, нітриду кремнію або карбиду кремнію. У деяких варіантах здійснення молольне середовище являє собою молольні кульки із оксиду цирконію. Для обробки діаметр частинок молольного середовища повинен бути менше 25 мм, переважніше менше 10 мм, в ідеальному варіанті менше 5 мм.

Стадія мікронізації повинна здійснюватися при тиску, який дорівнює 200 кПа або менше.

Деяка техніка мікронізації застосовує високий тиск для зменшення розміру частинок лікарського засобу. Наприклад, тиск між 500 бар і 2000 бар часто застосовують в гомогенізаторах. На диво виявлено, що не є необхідним застосування підвищеного тиску в даному винаході. Переважно мікронізація лікарського засобу відбувається при тиску між 50 кПа і приблизно 200 кПа. Переважніше застосовують тиск між 50 кПа і 150 кПа. Ще переважніше мікронізацію лікарського засобу проводять при тиску 80 кПа і 120 кПа.

Придатні умови для мікронізації суспензії будуть варіюватися залежно від апарата і антирозчинника для обробки. Загалом, коли застосовують апарат, забезпечений диском/ротором, швидкість диска/ротора, при якій мікронізують суспензію, становить між приблизно 50 і приблизно 500 об./хв., переважно між приблизно 100 і приблизно 400 об./хв., переважніше між приблизно 150 і приблизно 300 об./хв. Коли антирозчинник являє собою

2Н,3Н-декафторпентан, швидкість диска/ротора, при якій обробляють суспензію, може становити між 100 і 300 об./хв. Придатні температури для гомогенізації суспензії варіюються залежно від лікарського засобу і застосовуваного антирозчинника. Загалом, температура, при якій суспензія гомогенізується, знаходиться нижче точки кипіння антирозчинника. Переважно стадію мікронізації проводять при температурі, вміщеній між приблизно 0 °С і 40 °С, переважніше між 5 °С і приблизно 35 °С. Переважно суспендований лікарський засіб мікронізують при температурі, вміщеній між 10 °С і 30 °С і, переважніше, між 10 °С і 25 °С.

У переважному варіанті здійснення стадію мікронізації проводять при температурі навколишнього середовища (20±2 °С).

Придатний час для мікронізації суспендованого лікарського засобу варіюється залежно від антирозчинника і застосовуваного молольного середовища. Загалом, частинки суспендованого лікарського засобу обробляють протягом 1-300 хвилин, переважно 15-240 хвилин, переважніше 15-90 хвилин. Коли антирозчинник являє собою 2Н,3Н-декафторпентан, а молольне середовище являє собою кульки оксиду цирконію діаметром 1 мм, суспензію обробляють на швидкості 200 об./хв. переважно протягом 30-90 хвилин, переважніше протягом 60 хвилин.

У деяких варіантах здійснення перший антирозчинник можна застосовувати в способі мікронізації, і другий антирозчинник можна опційно застосовувати для промивання мікронізованих частинок лікарського засобу. У вказаному світлі спосіб може додатково включати стадію промивання, у якій застосовують другий антирозчинник для промивання мікронізованих частинок лікарського засобу. Переважно другий антирозчинник, який застосовується в стадії промивання, має відносно високий тиск пари, так, що його можна видалити під час висушування при відносно низькій температурі, наприклад, нижче 35 °С. Іншими словами, другий антирозчинник повинен бути відносно летким для того, щоб його можна було видалити під час висушування при відносно низькій температурі (наприклад, нижче 35 °С).

Переважно тиск пари другого антирозчинника перевищує 5 кПа. Переважніше тиск пари другого антирозчинника перевищує 10 кПа. Переважно тиск пари другого антирозчинника перевищує 20 кПа. Переважніше, тиск пари другого антирозчинника перевищує 30 кПа. Ще переважніше тиск пари другого антирозчинника перевищує 40 кПа. У конкретних варіантах здійснення тиск пари другого антирозчинника може бути вищим 50 кПа. У інших варіантах здійснення тиск пари другого антирозчинника може бути вище 60 кПа, переважно вище 70 кПа. Цей тиск пари вимірює при 20 °С при 1 атм. відповідно до відомих способів.

У деяких варіантах здійснення другий антирозчинник має точку кипіння нижче 100 °С. Переважно другий антирозчинник має точку кипіння нижче 90 °С, переважніше нижче 80 °С. Переважно другий антирозчинник має точку кипіння нижче 70 °С, переважніше нижче 60 °С, найпреважніше нижче 50 °С. У конкретних варіантах здійснення другий антирозчинник має точку кипіння нижче 40 °С, переважно нижче 35 °С, переважніше нижче 30 °С. Ці точки кипіння визначають відповідно до відомих способів.

Наявність відносно високого тиску пари і/або низької точки кипіння дозволяє висушувати частинки лікарського засобу при порівняно низькій температурі (наприклад, нижче 35 °С). Конкретні антирозчинники, які є переважними для стадії промивання, являють собою декафторпентан і пентан.

Замість застосування другого антирозчинника для промивання мікронізованих частинок лікарського засобу, перший антирозчинник, у якому мікронізовано водорозчинний лікарський засіб, може мати властивості, описані вище для другого антирозчинника. Таким чином, у деяких варіантах здійснення перший антирозчинник може мати відносно високий тиск пари так, що його можна видалити під час висушування при відносно низькій температурі (наприклад, нижче 35 °С). Переважний тиск пари являє собою такий ж, як і для першого антирозчинника. Додатково перший антирозчинник може мати порівняно низьку точку кипіння, наприклад, нижче 100 °С. Переважні точки кипіння являють собою такі ж, як і для другого антирозчинника.

Спосіб переважно включає стадію висушування мікронізованих частинок лікарського засобу для видалення будь-якого залишкового антирозчинника. Переважно частинки лікарського засобу висушують при температурі менше 40 °С, переважно менше 35 °С, переважніше менше 30 °С і ще переважніше менше 25 °С для видалення будь-якого залишкового антирозчинника. Цього можна досягнути за допомогою будь-якого відомого способу висушування, такого, як вакуумне висушування, висушування розпиленням або висушування надкритичною рідиною. Переважно частинки лікарського засобу висушують розпиленням або вакуумно висушують.

Висушені частинки лікарського засобу переважно фільтрують, наприклад, через 100 мкм сито для відділення будь-якого залишкового молольного середовища, і збирають кінцевий матеріал тонкодисперсного порошку лікарського засобу.

У конкретних варіантах здійснення, якщо антирозчинник є придатним для фармацевтичних цілей, отриману суспензію можна застосовувати або додатково обробляти без необхідності висушування.

Після збирання отримані частинки солі глікопіронію є практично кристалічними. Переважно ці частинки повинні мати кристалічність, яка дорівнює або вище 90 % або, переважніше, яка дорівнює або вище 95 %, найпреважніше вище 98 %, як визначають на суцільному порошку відповідно до відомих способів.

Під час зменшення розміру частинок активних фармацевтичних інгредієнтів за допомогою механічного тертя, більша частина генерованої механічної енергії переноситься на оброблюване тверде тіло і запасається у формі дефектів кристалічної решітки. Таким чином, оброблені тверді системи отримують активований стан і, таким чином, описуються як "механічно активовані". Цей процес може індукувати структурне порушення, яке неоднорідно розподіляється через масу порошку і фокусується на поверхнях, які зазнають дії тиску обробки, що приводить до розвитку порушення або аморфних ділянок на поверхнях частинки. Отже, це може впливати на фізичні властивості і доставку тонкодисперсних частинок лікарського засобу при виробництві аерозолів. Підхід для вимірювання балансу сили і стабільності частинок активного інгредієнта являє собою аналіз когезивно-адгезивного балансу (CAB). Цей підхід вимірює сили взаємодії частинок активного інгредієнта, які встановлюють на AFM пробах, на кристалічних поверхнях речовин носіїв, які добре визначаються, згідно із способом, розкритим у Begat P із співавт. Pharm Res 2004, 21 (9), 1591-1597. Графік CAB, який створюється із числа взаємодії проб, дозволяє прямо підраховувати співвідношення характеристик когезивності/адгезивності частинок активного інгредієнта в межах складу на основі носія.

Переважно частинки солі глікопіронію, які отримуються за допомогою способу винаходу, мають величину когезивно-адгезивного балансу (CAB), яка дорівнює 0,5-1,5, переважніше 0,7-1,3, переважно 0,8-1,2.

Щонайменше 90 % отриманих частинок солі глікопіронію $[d(v_{0,9})]$ повинні мати діаметр менше 10 мікронів, переважно менше 9 мікронів, переважно менше 8 мікронів, переважніше менше 7 мікронів. У переважному варіанті здійснення щонайменше 90 % отриманих частинок мають діаметр, який дорівнює або менше 6 мікронів. Переважно $d(v_{0,5})$ вміщений між 1 і 4,5 мікронів, переважно між 2 і 4 мікронів.

У вказаному контексті розмір частинки визначають як об'ємний діаметр згідно із відомими способами, такими, як лазерна дифракція, на основі застосування відповідного апарата, такого, як апарат Малверна.

Загалом, частинки лікарського засобу цього розміру є придатними для введення за допомогою інгаляції. Насправді, частинки, які мають розмір частинок більше 10 мікронів, схильні до зіткнення із стінками глотки і в основному не досягають легені.

Переважно питома площа поверхні отриманих частинок при висушуванні і фільтрації вміщена між 3 і 8 м²/г, переважно між 3 і 7 м²/г, переважно між 3 і 6 м²/г. Питому Площу Поверхні визначають за допомогою способу абсорбування азоту по Брунауеру-Емметту-Теллеру (BET) згідно із відомою процедурою.

Переважно мікронізовані частинки лікарського засобу, отримані у способі винаходу, можуть бути фізично і хімічно стабільними протягом щонайменше місяця в умовах навколишнього середовища (20±2 °C і 60 % відносна вологість). Переважно ці мікронізовані частинки можуть бути стабільними протягом щонайменше 6 місяців за таких же умов навколишнього середовища. Переважніше ці частинки можуть бути стабільними протягом щонайменше 1 місяця при 40 °C і 75 % відносної вологості, ще переважніше протягом 6 місяців.

Фізичну стабільність вимірюють за допомогою аналізатора частинок сухої дисперсії Sympates, у той час, як хімічну стабільність визначають згідно із відомим способом, таким, як HPLC (високоєфективна рідинна хроматографія).

Як варіант, фізичну стабільність можна виміряти за допомогою питомої площі поверхні частинок лікарського засобу, яка аналізується за допомогою адсорбційного аналізу, вимірювання BET поверхні згідно із відомим способом.

У вказаному випадку не повинно бути значного зниження питомої площі поверхні частинок лікарського засобу через 1 місяць, переважно через 6 місяців зберігання в умовах навколишнього середовища (20±2 °C і 60 % відносна вологість). Переважно може мати місце зниження менше, ніж на 1 м²/г, переважніше менше, ніж на 0,5 м²/г і навіть переважніше менше, ніж на 0,2 м²/г питомої густини поверхні частинок лікарського засобу через 1 місяць, переважно через 6 місяців зберігання в тих же умовах навколишнього середовища.

Частинки солі глікопіронію, отримані згідно із способом даного винаходу, мають знижену тенденцію до агломерації і, таким чином, надають практично стабільний твердий

нерозфасований лікарський засіб, який полегшує подальшу обробку, тобто, домішування пропелентів або частинок носія, таким чином, надаючи склади, які мають хорошу гомогенність.

Таким чином, даний винахід також торкається інгальованих складів, які знаходяться під тиском, у формі суспензії вищезгаданих мікронізованих частинок у зрідженому під тиском пропеленті, переважно пропеленті гідрофторалкані (HFA), який вибирають із групи 1,1,1,2-тетрафторетану (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропану (HFA227) і будь-яких сумішей вищеперерахованих речовин.

Більше того, даний винахід торкається складів інгальованого сухого порошку, які включають вищезгадані мікронізовані частинки із домішкою частинок фізіологічно прийнятного фармакологічно інертного твердого носія, такого, як лактоза, переважно моногідрату альфа-лактози, і опційно із додаткових добавок, таких, як стеарат магнію.

Ці склади можна вводити за допомогою відповідних приладів, таких, як дозуючі інгалятори під тиском (pMDI) або інгалятори сухого порошку (DPI).

Мікронізовані частинки, отримані за допомогою способу винаходу, можна застосовувати для профілактичних цілей або для симптоматичного полегшення для широкого діапазону станів, включаючи: респіраторні порушення, такі, як хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОБЛ, COPD) і астма всіх типів. Інші респіраторні порушення, для яких може бути корисним продукт винаходу, являють собою ті, які характеризуються обструкцією периферичних дихальних шляхів в результаті запалення і присутності мокрот, наприклад, хронічний обструкційний бронхіоліт, хронічний бронхіт, емфізема, гостре пошкодження легені (ALI), кістозний фіброз, риніт і респіраторний дистрес синдром дорослих (ARDS).

На додаток, ці частинки можуть бути корисними для лікування захворювань гладких м'язів, таких, як нетримання сечі і синдром подразненого сечового міхура; захворювань шкіри, таких, як псоріаз; гіпергідрозу і сіалореї; і виразок шлунково-кишкового тракту.

Винахід додатково в деталях ілюструють наступні приклади.

Приклади

Приклад 1. Приготування мікронізованого порошку бромиду гас-глікопіронію за допомогою вологого помелу в кульовому млині в 2Н, 3Н-декафторпентані

Великодисперсний бромід гас-глікопіронію суспендують в 2Н,3Н-декафторпентані як антирозчиннику (співвідношення мас./об. 100:1), у який додають молольне середовище цирконію для отримання співвідношення лікарський засіб/молольне середовище 1:40 мас./об. Кінцеву суспензію далі завантажують в планетарний перемелювальний апарат, розкритий в WO 2007/020407, і зразок обробляють при температурі навколишнього середовища і тиску 1 бар (100 кПа), застосовуючи швидкість ротора 200 об./хв. і час обробки 60 хвилин. Як пост-обробку кінцеву суспензію пропускають через нейлоновий фільтр для видалення великодисперсного молольного середовища, і кінцеву рідину розподіляють в металевий лоток для приготування тонкого шару. Розчинник далі залишають для випаровування при температурі навколишнього середовища протягом 4-6 годин для покидання тонкого, легкого порошку, який далі пропускають через 100 мкм сито для подрібнення великодисперсних агрегатів. Кінцевий матеріал далі тестують на цілісність фізичної форми за допомогою аналітичних дослідів, описаних вище.

Приклад 2. Аналіз матеріалу порошку бромиду гас-глікопіронію

Дослідження за допомогою скануючої електронної мікроскопії (SEM) показує великодисперсний бромід гас-глікопіронію у вигляді кристалів неправильної форми від приблизно 30 до 100 мкм. Якість продукту і розмір частинок змінюються радикально під час стадії гомогенізації, коли морфологія глікопіронію змінюється від великих кристалів нестандартного розміру до більш компактних пластинкоподібних частинок із середнім розміром значно менше 5 мкм. Після мікронізації і висушування аналіз розміру частинок за допомогою лазерної дифракції знову виявляє, що спосіб мікронізації пройшов успішно, із $d(v0,5)$, який дорівнює 1,85 мкм, що визначають за допомогою Аналізатора Частинок Сухої Дисперсії Sympatec.

Питому площу поверхні (SSA) висушених і відфільтрованих частинок, яка аналізується за допомогою способу адсорбції азоту BET, визначають, як таку, що дорівнює приблизно 4,3 м²/г. Аналіз кінцевого продукту за допомогою рентгеноструктурного аналізу порошку (XPRD) і DSC не показує ніяких змін в ступені кристалічності або поліморфній формі порівняно з вихідним великодисперсним лікарським засобом.

Результати відносно розподілу розміру частинок (PSD), XPRD і SSA при зберіганні в умовах навколишнього середовища (22±2 °C і 60 % відносна вологість) представлені в Таблиці 1 (w=тиждень; m=місяці).

Таблиця 1

Час	PSD			XRD	BET SSA (м ² /г)
	d(v _{0,1})	d(v _{0,5})	d(v _{0,9})		
0	0,71	1,85	4,77	Кристалічний	4,326
1W	0,72	1,92	5,03	---	4,198
2W	0,72	1,88	4,95	---	4,210
4W	0,72	1,93	4,97	Кристалічний	4,086
3M	0,75	2,07	5,26		4,00

Зокрема, результати показують, що при зберіганні розмір частинок не змінюється значно, і варіації зберігаються в межах експериментальної помилки визначення.

5 Приклад 3. Приготування складу сухого порошку, де активний інгредієнт являє собою бромід гас-глікопіронію

10 Моногідрат альфа-лактози SpheroLac 100 (Meggler) і стеарат магнію у співвідношенні 98:2 % за масою спільно перемелюють в апараті струминного млина (тут і далі - попередня суміш). Цю попередню суміш далі змішують із моногідратом альфа-лактози CapsuLac (212-355 мікронів) у мішалці Turbula протягом 4 годин при 32 об./хв. (тут і далі - Носій). Мікронізований бромід гас-глікопіронію, як отримано в Прикладі 1, додають до Носія і змішують у мішалці Turbula протягом 2 годин при 32 об./хв. для отримання співвідношення 12,5 мкг активної речовини на 10 мг носія (суміш А).

15 Другий склад виготовляють відповідно до такої ж процедури за допомогою мікронізованого бромиду гас-глікопіронію через 3 місяці зберігання при 22±2 °C і відносній вологості 60 % (суміш В).

Вироблені склади оцінюють на задовільну гомогенність вмісту нерозфасованого порошку (RSD менше 5 %).

20 Кількість порошоків для інгаляції завантажують в багаторазовий інгалятор сухого порошку (NEXThaler® - Chiesi Farmaceutici SpA, Italy). Аеродинамічну оцінку розподілу розміру частинок отримують за допомогою імпактора наступного покоління (NGI), слідуючи процедурі, детально викладеній в Європейській Фармакопеї (European Pharmacopoeia 7th Edition: 278-82). Три дози, що слідують одна за одною, збирають при експлуатаційній витраті 57 л/хв. Необхідну швидкість потоку отримують шляхом регулювання клапана із критичним перерізом, гарантуючи постійне підтримання умов критичного потоку. Після необхідних спрацювань порошок, нанесений на інший стадії в імпакторі, отримують за допомогою суміші 40:60 (об./об.) вода:метанол і далі підраховують за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (HPLC). Підрахунок параметрів аеродинамічного нанесення, тобто, маси тонкодисперсних частинок (FPM), фракції тонкодисперсних частинок (FPF) і мас-медіанного аеродинамічного діаметра (MMAD) проводять за допомогою CITDAS (Copley Inhaler Data Analysis Software).

30 Визначення дози (DD), що доставляється, отримують шляхом збирання перших спрацювань в прилад для взяття проб одиниць дози (European Pharmacopoeia 7th Edition: 3825-3829), і застосовуючи такий же метод HPLC, який застосовують для NGI аналізу.

Результати суміші А і В у світлі характеристик аерозолі представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Характеристики Аерозолі

Суміш	Доза, що доставляється (мкг)	Маса тонкодисперсних частинок (мкг)	Фракція тонкодисперсних частинок (%)	MMAD (мкм)
А	9,9	7,0	61,3	1,84
В	11,6	6,5	55,9	1,59

Характеристики аерозолі повторно оцінюють для суміші А після зберігання при 22±2 °C і відносній вологості 60 % протягом 4,5 місяців. Дані наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Характеристики Аерозолю суміші А після зберігання
при 22 ± 2 °C і відносній вологості 60 % протягом 4,5 місяців

Суміш	Доза, що доставляється (мкг)	Маса тонкодисперсних частинок (мкг)	Фракція тонкодисперсних частинок (%)	MMAD (мкм)
А	11,6	6,3	54,7	1,61

Склади, отримані за допомогою броміду гас-глікопіронію, як отримано в Прикладі 1, показують постійність доз, що доставляються, і дуже хороші характеристики аерозолю, а також приблизно 60 % FPF також через 3 місяці після способу мікронізації і через 4,5 місяці після приготування суміші.

Приклад 4. Приготування мікронізованого порошку броміду гас-глікопіронію за допомогою вологого помелу в кульовому млині в дихлорметані

Великодисперсний бромід гас-глікопіронію суспендують в дихлорметані як антирозчинник (співвідношення мас./об. 100:1), у який додають молольне середовище цирконію для отримання співвідношення лікарський засіб/молольне середовище 1:40 мас./об. Кінцеву суспензію далі завантажують в планетарний перемелювальний апарат, розкритий в WO 2007/020407, і зразок обробляють при температурі навколишнього середовища і тиску 1 бар (100 кПа) і часі обробки 60 хвилин. Як пост-обробку кінцеву суспензію пропускають через нейлоновий фільтр для видалення великодисперсного молольного середовища, і кінцеву рідину розподіляють в металевий лоток для приготування тонкого шару. Розчинник далі залишають для випаровування при температурі навколишнього середовища для покидання тонкого, легкого порошку, який далі пропускають через 100 мкм сито для подрібнення великодисперсних агрегатів.

Після мікронізації і висушування аналіз розміру частинок за допомогою дифракції лазерним випромінюванням знову виявляє, що спосіб мікронізації пройшов успішно, із $d(v_{0,5})$, який дорівнює 2,06 мкм, що визначають за допомогою аналізатора частинок сухої дисперсії Sympatec.

При аналізі кінцевого продукту за допомогою DVS не спостерігаються зміни ступеня кристалічності або поліморфної форми порівняно із початковим великодисперсним лікарським засобом.

Результати відносно розподілу розміру частинок (PSD) представлені в Таблиці 4.

Таблиця 4

Час	PSD		
	$d(v_{0,1})$	$d(v_{0,5})$	$d(v_{0,9})$
0	0,80	2,06	6,46

Склад (суміш С) виготовляють згідно з такою ж процедурою, яка описана в прикладі 3. Ці результати відносно характеристик аерозолю, представлені в Таблиці 5, показують, що постійність дози, що доставляється, і дуже хороші характеристики аерозолю (FPF 66 %) отримані також для складу, де активний інгредієнт суспендований в дихлорметані як антирозчиннику.

Таблиця 5

Характеристики Аерозолю

Суміш	Доза, що доставляється (мкг)	Маса тонкодисперсних частинок (мкг)	Фракція тонкодисперсних частинок (%)	MMAD (мкм)
С	9,87	6,5	66,0	1,63

Приклад 5. Приготування мікронізованого порошку броміду гас-глікопіронію за допомогою вологого помелу в кульовому млині в перфторгептані

Великодисперсний бромід глікопіронію суспендують у суміші ізомерів перфторгептану за допомогою такої ж процедури, яка розкрита в Прикладах 1 і 4. Після 45 хвилин обробки розмір частинок мікронізованого матеріалу вимірюють за допомогою аналізатора частинок сухої дисперсії Sympatec. Результати відносно розподілу розміру частинок (PSD) представлені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Час	PSD		
	d(v0,1)	d(v0,5)	d(v0,9)
0	0,66	1,70	4,31

Склад (суміш D) виготовляють згідно з такою ж процедурою, яка представлена в Прикладі 3. Характеристики аерозолі показані в Таблиці 7.

Таблиця 7

Характеристики Аерозолі

Суміш	Доза, що доставляється (мкг)	Маса тонкодисперсних частинок (мкг)	Фракція тонкодисперсних частинок (%)	MMAD (мкм)
D	9,8	5,7	57,2	1,58

Зменшення розміру частинок броміду глікопіронію за допомогою перфторгептану як антирозчинника демонструє успішне зменшення розміру частинок із приготуванням фізично стабільних частинок.

Порівняльний Приклад. Приготування мікронізованого порошку броміду гас-глікопіронію за допомогою вологого помелу в кульовому млині в ацетоні

Великодисперсний бромід гас-глікопіронію суспендують в ацетоні, у який додають молільне середовище цирконію для отримання співвідношення лікарський засіб/молільне середовище 1:40 мас./об. Посудину закривають і суспензію гомогенізують в планетарному перемелювальному апараті, розкритому в WO 2007/020407, при швидкості диска 200 об./хв. протягом 60 хвилин при температурі і тиску навколишнього середовища. Через 60 хвилин кінцеву суспензію лікарського засобу відділяють від молільного середовища шляхом фільтрування через нейлоновий фільтр, і кінцеву суспензію лікарського засобу завантажують в лоток для сушіння. Розчинник далі випаровують при 25 °C при низькому вакуумі до отримання білого-білуватого сухого твердого осаду, який не можна повторно подрібнити за допомогою механічного перемішування і, таким чином, не можна додатково обробити.

Таким чином, обробка в незмішуваних із водою антирозчинниках, яка раніше застосовувалася для зменшення розміру частинок, за допомогою гомогенізації під високим тиском, приводить до необоротної агломерації частинок під час висушування при низькій температурі.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Спосіб виготовлення мікронізованих частинок фармацевтично прийнятної солі глікопіронію, який включає наступні стадії:

завантаження мікронізаційної камери апарата вологого помелу, що необов'язково містить молільне середовище, незмішуваним із водою антирозчинником, який вибраний з групи, яка складається з перфтордекану, декафторпентану і 2H,3H-декафторпентану, суспендування частинок солі глікопіронію у вказаному антирозчиннику, мікронізування вказаних суспендованих частинок при тиску, який дорівнює або нижче 200 кПа, висушування отриманих мікронізованих частинок, де щонайменше 90 % вказаних частинок мають діаметр менше 10 мікронів.

2. Спосіб за п. 1, який додатково включає стадію збирання отриманих мікронізованих частинок.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою органічну або неорганічну сіль.

4. Спосіб за п. 3, у якому неорганічну сіль вибирають із групи, яка складається із фториду, хлориду, броміду, йодиду, фосфату, нітрату і сульфату.

5. Спосіб за п. 4, у якому глікопіроній знаходиться у формі солі броміду.
6. Спосіб за п. 5, де глікопіроній знаходиться у формі рацемічної суміші енантіомерів (3S,2'R), (3R,2'S).
7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який додатково включає стадію промивання, у якій
5 другий антирозчинник застосовують для промивання мікронізованих частинок лікарського засобу.

10

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601