

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045879**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.12

(21) Номер заявки
201990606

(22) Дата подачи заявки
2017.11.16

(51) Int. Cl. **A61K 9/16** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(54) **РАСПЫЛЯЕМЫЙ ТИОТРОПИЙ**

(31) **201621039057**

(32) **2016.11.16**

(33) **IN**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/US2017/061969**

(87) **WO 2018/094016 2018.05.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛЕНМАРК СПЕШЕЛТИ С.А. (CN)

(72) Изобретатель:
**Коппенхаген Францискус (US),
Дхуппад Ульхас Р. (IN), Берри
Джулианна (US), Чаудхари Сунил,
Раджуркар Суреш, Дхатрак
Чандракант, Касливал Алкеш (IN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **WO-A1-2016178019
US-A1-20070020196
US-A1-20150141481
US-A1-20130303498
US-A1-20040019073**

(57) Изобретение относится к терапевтическим способам введения тиотропия с использованием распылителя. Изобретение также относится к способам лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей путем введения стерильной распыляемой композиции тиотропия с использованием распылителя.

B1

045879

045879

B1

Данная заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент Индии № 201621039057, поданной 16 ноября 2016 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к терапевтическим способам введения тиотропия с использованием распылителя. Изобретение также относится к способам лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей путем введения стерильной распыляемой композиции тиотропия с использованием распылителя.

Уровень техники

Респираторные заболевания включают ряд заболеваний дыхательных путей. Астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к числу наиболее распространенных и угрожающих жизни состояний.

ХОБЛ представляет собой хроническое заболевание, которое характеризуется потерей эластичности дыхательных путей и воздушных мешков, разрушением альвеолярных стенок, воспалением дыхательных путей и высоким уровнем выработки слизи в дыхательных путях. Все указанные эффекты приводят к закупорке дыхательных путей, что затрудняет дыхание пациента. Астма, с другой стороны, представляет собой хроническое заболевание, затрагивающее дыхательные пути легких, для которого характерны кашель, хрипы и одышка.

Доступные в настоящее время варианты лечения включают кортикостероиды, бета-агонисты, антихолинергические средства и отхаркивающие средства.

Тиотропий одобрен в США под торговой маркой Spiriva Respimat® в качестве дозированного препарата для ингаляций, не содержащего пропеллент. Данный продукт одобрен с "устройством Respimat". Указанное устройство является сложным и требует, чтобы пациент координировал дыхание с устройством.

Существует потребность в дополнительных терапевтических вариантах для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей и, в частности, в необходимости более удобных и лучших терапевтических вариантов для пациентов, страдающих ХОБЛ и астмой.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей путем введения распыляемой композиции тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с использованием распылителя.

Один вариант осуществления относится к способу доставки субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия) с использованием распылителя.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия) с использованием распылителя.

Дополнительный вариант осуществления относится к набору для лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей у субъекта, включающему в себя (i) эффективное количество тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия), (ii) распылитель и (iii) инструкции по применению при лечении воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей.

Другой вариант осуществления относится к способу доставки субъекту, нуждающемуся в этом, распыляемой композиции тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия) с использованием распылителя.

Дополнительный вариант осуществления относится к способу лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, распыляемой композиции тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия) с использованием распылителя.

Еще один вариант осуществления относится к набору для лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей у субъекта, включающему в себя (i) распыляемую композицию, содержащую эффективное количество тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия), (ii) распылитель, и (iii) инструкции по применению при лечении воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

В одном варианте осуществления распыляемая композиция представляет собой фармацевтический раствор на одну дозу для ингаляций, содержащий тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль (такую как бромид тиотропия). Распыляемая композиция предпочтительно является стерильной.

В одном предпочтительном варианте осуществления распыляемая композиция не содержит или практически не содержит консервантов, включая, но не ограничиваясь ими, консерванты четвертичного аммония, такие как соль бензалкония (например, хлорид бензалкония).

Еще один вариант осуществления представляет собой стерильный распыляемый фармацевтический раствор для ингаляции, содержащий тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль (например,

бромид тиотропия), причем раствор не содержит или практически не содержит комплексообразующий агент (такой как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК) и ее соли). Например, фармацевтический раствор может содержать менее чем около 0,1% по массе комплексообразующего агента (например, менее чем около 0,05%, менее чем около 0,02% или менее чем около 0,008%) в расчете на общую массу композиции или раствора. Фармацевтический раствор также может не содержать или по существу не содержать консервантов, включая, но не ограничиваясь ими, консерванты на основе солей четвертичного аммония, такие как соль бензалкония (например, хлорид бензалкония).

Один вариант осуществления представляет собой распыляемую композицию, содержащую (i) тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль (например, бромид тиотропия); и (ii) воду, причем композиция не содержит или практически не содержит консервант и/или комплексообразующий агент. Распыляемая композиция предпочтительно представляет собой раствор.

Еще один вариант осуществления представляет собой стерильный распыляемый фармацевтический раствор для ингаляции посредством распыления, содержащий тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль (например, бромид тиотропия), причем раствор не содержит или практически не содержит (a) ЭДТК или его соли, (b) соль бензалкония, такую как хлорид бензалкония, или (c) оба компонента.

Еще один вариант осуществления представляет собой фармацевтический раствор, подходящий для введения с помощью распылителя, состоящий по существу из

- (a) от около 0,0005% до около 0,008% мас./мас. тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия),
- (b) от около 0% до около 0,008% мас./мас. динатрия ЭДТК;
- (c) от около 0% до около 0,9% мас./мас. хлорида натрия; и
- (d) воды,

в расчете на 100% общей массы фармацевтического раствора, причем pH фармацевтического раствора составляет от около 2 до около 4 (например, около 2,7).

В другом варианте осуществления распыляемая композиция содержит от около 0,002% до около 0,01% мас./мас. тиотропия или любой его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия), от около 0% до около 0,01% мас./мас. ЭДТК и около 0,9% мас./мас. хлорида натрия, причем композиция не содержит или, по существу, не содержит консервант, и при этом композиция имеет pH в диапазоне от около 2,0 до около 4,0.

Распыляемая композиция или раствор, предложенные в настоящем документе, предпочтительно являются стерильными. Распыляемая композиция или раствор, предложенные в настоящем документе, могут иметь длительный срок годности, то есть они стабильны при длительном хранении. Распыляемая композиция может содержать более около 80%, например более около 85%, более около 90%, более около 95% или более около 98% от исходного количества тиотропия или его соли в композиции после хранения в течение 3 или 6 месяцев, или 1, 2 или 3 лет при 25°C в подходящем контейнере из ПЭНП, контейнере из циклического олефинового полимера, контейнере из циклического олефинового сополимера или в стеклянном контейнере. Стабильность может быть определена с использованием кинетики Аррениуса.

Композиции для распыления, описанные в настоящем документе, могут быть доставлены с помощью струйного распылителя, ультразвукового распылителя, сетчатого распылителя или распылителя, приводимого в действие дыханием.

Еще один вариант осуществления представляет собой способ приготовления ингаляционного раствора, содержащего тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль (например, для применения для снятия бронхоспазма, связанного с ХОБЛ). В одном варианте осуществления способ включает стадии:

- (a) растворение тиотропия или его соли в воде;
- (b) необязательно, добавление одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, например буфера, комплексообразующего агента, регулятора тоничности или любой их комбинации, к раствору стадии (a);
- (c) необязательно, доведение pH раствора (например, раствора стадии (a) или стадии (b)) фармацевтически приемлемой кислотой (например, до pH от 2 до 4);
- (d) необязательно, фильтрование раствора (например, с помощью фильтра на 0,2 микрона); и
- (e) заполнение подходящего контейнера раствором.

В другом варианте осуществления способ включает стадии:

- (a) растворение тиотропия или его соли в воде;
- (b) необязательно, добавление к раствору стадии (a) одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, например буфера, комплексообразующего агента, регулятора тоничности или любой их комбинации;
- (c) необязательно, доведение pH раствора (например, раствора стадии (a) или стадии (b)) фармацевтически приемлемой кислотой (например, до pH от 2 до 4);
- (d) фильтрование раствора (например, с помощью фильтра на 0,2 микрона); и
- (e) заполнение подходящего контейнера раствором.

Другие объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники с учетом следующего подробного описания изобретения и прилагаемых графических материалов.

Подробное описание изобретения

Способы введения

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ введения тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, путем введения субъекту тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью распылителя. Способ может включать введение распыляемой композиции (например, распыляемый раствор), описанной в данном документе, с помощью распылителя.

Предпочтительно, способ включает введение терапевтически эффективного количества тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли.

Способы лечения

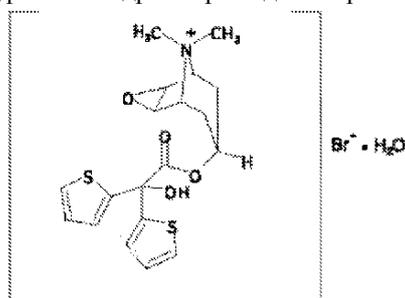
Другой вариант осуществления представляет собой способ лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей (такого как астма и ХОБЛ) путем введения нуждающемуся в этом субъекту тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью распылителя. Способ может включать введение распыляемой композиции (например, распыляемый раствор), описанной в данном документе, с помощью распылителя.

Набор

Еще один вариант осуществления представляет собой набор для лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей у субъекта, включающий в себя (i) распыляемую композицию, содержащую эффективное количество тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) распылитель и (iii) инструкции по применению для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Тиотропий

Предпочтительной солью тиотропия является бромид тиотропия (например, в его моногидратной форме). Бромид тиотропия имеет молекулярную массу 472,416 г/моль и эмпирическую формулу $C_{19}H_{22}BrNO_4S_2$. Бромид тиотропия ((1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0 2,4]нонан бромид) умеренно растворим в воде и растворим в метаноле. Установленная химическая структура моногидрата бромида тиотропия имеет вид:



Соли тиотропия включают, но не ограничиваются ими, его кислотно-аддитивные соли и основные соли, и любую их смесь. Подходящие соли тиотропия включают, но не ограничиваются ими, галогениды, такие как бромид, хлорид и йодид. Указанные и другие соли описаны, например, в патенте США № RE 39820, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Различные формы тиотропия включают кристаллические формы, аморфную форму, моногидратную форму и аморфную форму. Получение моногидрата бромида тиотропия описано в патенте США № 677423, который полностью включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Тиотропий и его соли могут вводиться для обеспечения бронходилатационного эффекта и облегчения симптомов, связанных с ХОБЛ. В одном предпочтительном варианте осуществления распыляемая композиция или раствор содержит тиотропий в форме аморфного тиотропия бромида (такого как аморфный безводный бромид тиотропия).

Распыляемая композиция

Тиотропий может быть предоставлен во множестве фармацевтически приемлемых носителей, включая, но не ограничиваясь этим, водный или водно-спиртовой раствор или любой другой водный раствор, содержащий фармацевтически приемлемое количество осмотического агента.

Распыляемая композиция (такая как распыляемый раствор) может включать от около 0,001 мг до около 0,3 мг тиотропия или его соли (например, бромида тиотропия), например от около 0,010 мг до около 0,280 мг; от около 0,020 мг до около 0,260 мг; от около 0,025 мг до около 0,240 мг; от около 0,005 мг до около 0,1 мг; от около 0,005 мг до около 0,05 мг; от около 0,01 мг до около 0,04 мг; от около 0,02 мг до около 0,07 мг; от около 0,04 мг до около 0,08 мг; от около 0,04 мг до около 0,10 мг; от около 0,05 мг до около 0,15 мг; от около 0,10 мг до около 0,19 мг; от около 0,15 мг до около 0,20 мг; от около 0,20 мг до около 0,25 мг; или от около 0,26 мг до около 0,30 мг тиотропия или его соли (например, бромида тиотро-

пия) на стандартную дозу фармацевтической композиции или раствора.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения терапевтически эффективное количество тиотропия может включать от около 0,0001% до около 0,030% по массе бромида тиотропия, включая следующие промежуточные диапазоны бромида тиотропия: от около 0,0002 мас.% до около 0,02 мас.%; от около 0,0003 до около 0,01 мас.%; от около 0,0005 до около 0,008 мас.%; от около 0,0002 мас.% до около 0,001 мас.%; от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%; от около 0,006 мас.% до около 0,010 мас.%; от около 0,011 мас.% до около 0,015 мас.%; от около 0,016 мас.% до около 0,020 мас.%; от около 0,021 мас.% до около 0,025 мас.%; или от около 0,026 мас.% до около 0,030 мас.%.

В другом варианте осуществления количество тиотропия или его соли (например, бромида тиотропия) в распыляемой композиции тиотропия составляет от около 1 мкг до около 100 мкг или от около 10 мкг до около 80 мкг, например около 5 мкг, около 10 мкг, около 15 мкг, около 20 мкг, около 25 мкг, около 30 мкг, около 35 мкг, около 40 мкг, около 45 мкг, около 50 мкг, около 55 мкг, около 60 мкг, около 65 мкг, около 70 мкг, около 75 мкг, около 80 мкг, около 85 мкг, около 90 мкг, около 95 мкг или около 100 мкг (в расчете на эквивалентное количество свободного основания тиотропия).

Распыляемая композиция может содержать бромид тиотропия и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, агенты, регулирующие pH, агенты изотоничности, хелатообразующие агенты, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты и фармацевтически приемлемые носители.

Распыляемая композиция может по существу не содержать или не содержать консервант (такой как бензалконий и его соли), и предпочтительно по существу не содержит хлорид бензалкония. Термин "по существу не содержащий" относительно консерванта (например, "по существу не содержащий бензалкония хлорид") означает, что консервант не присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы материально действовать в качестве консерванта для распыляемой композиции. Композиция является "по существу не содержащей хлорид бензалкония" или "не содержащей по существу хлорид бензалкония", когда количество хлорида бензалкония не является количеством, достаточным для того, чтобы материально действовать в качестве консерванта для распыляемой композиции. В одном варианте осуществления хлорид бензалкония может присутствовать в концентрации менее 0,008% мас./мас. в расчете на общую массу композиции. В другом варианте осуществления один или более консервантов могут присутствовать в общей концентрации менее 0,008% мас./мас. в расчете на общую массу композиции.

Обычно распыляемые композиции содержат консервант, такой как хлорид бензалкония. Общая проблема с хлоридом бензалкония заключается в том, что он может вызывать парадоксальный бронхостеноз, если раствор вводят многократно через короткие промежутки времени и повторяющееся воздействие бензалкония хлорида может привести к профессиональной астме. Другая проблема заключается в том, что при вдыхании пациентами хлорид бензалкония может вызывать дозозависимое сужение бронхов. Распыляемые композиции по настоящему изобретению могут быть предоставлены без хлорида бензалкония, что делает их пригодными для повторного введения в течение короткого периода времени. Кроме того, введение пациенту распыляемой по существу композиции, не содержащей хлорида бензалкония, снижает сопутствующую вероятность неблагоприятных эффектов, связанных с применением только хлорида бензалкония или в сочетании с другими вспомогательными веществами и/или активными агентами. Это также сводит на нет токсичность и другие побочные эффекты, связанные с хлоридом бензалкония.

Распыляемая композиция может не содержать или практически не содержать комплексообразующих агентов, таких как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК) и их соли. Отсутствие или уменьшение концентрации добавки ЭДТК и ее солей помогает уменьшить парадоксальный эффект, связанный с кашлем.

Подходящие комплексообразующие агенты включают, но не ограничиваются ими, ЭДТК и ее соли, такие как эдетат динатрия. Распыляемая композиция тиотропия может содержать около 0,001% мас./мас. комплексообразующего агента, около 0,01% мас./мас. комплексообразующего агента или около 0,02% комплексообразующего агента. Распыляемая композиция тиотропия может содержать около 0,01 мг/мл комплексообразующего агента, около 0,1 мг/мл комплексообразующего агента или около 0,2 мг/мл комплексообразующего агента.

Распыляемая композиция тиотропия может содержать около 0,001% мас./мас. эдетата динатрия, около 0,01% мас./мас. эдетата динатрия или около 0,02% эдетата динатрия. Распыляемая композиция тиотропия может содержать около 0,01 мг/мл эдетата динатрия, около 0,1 мг/мл эдетата динатрия или около 0,2 мг/мл эдетата динатрия.

Распыляемая композиция может содержать:

- (i) тиотропий или его фармацевтически приемлемые соли; и
- (ii) воду,

причем композиция не содержит или практически не содержит консервант, комплексообразующий агент или оба компонента. В одном предпочтительном варианте осуществления композиция не содержит или практически не содержит консервант и комплексообразующий агент.

Распыляемая композиция может иметь рН от около 2,0 до около 6,0, например, от около 2,0 до около 4,0. Предпочтительный диапазон рН для композиций бромид тиотропия составляет от около 2,0 до около 4,5, например, от около 2,5 до 3,5 или от около 2,7 до около 3,2. Низкие уровни рН, например, ниже около 3,2, являются предпочтительными для долгосрочной стабильности солей тиотропия в распыляемой композиции. В другом варианте осуществления распыляемая композиция имеет рН от около 2,2 до около 2,9. Значение рН может быть отрегулировано путем добавления одной или более фармацевтически приемлемых кислот. Примеры подходящих фармацевтически приемлемых кислот включают, но не ограничиваются ими, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и любая комбинация любого из вышеперечисленного. Примеры других подходящих фармакологически приемлемых кислот включают, но не ограничиваются ими, органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, уксусная кислота, муравьиная кислота, пропионовая кислота и любая комбинация любого из вышеперечисленного. В одном варианте осуществления рН регулируют с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты или 1 н. серной кислоты. В другом варианте осуществления рН регулируют с помощью одной или более органических кислот, выбранных из аскорбиновой кислоты, фумаровой кислоты и лимонной кислоты. Предпочтительной органической кислотой является лимонная кислота. При желании также могут быть использована смесь вышеуказанных кислот, особенно в случае кислот, которые имеют другие свойства в дополнение к их подкисляющим свойствам, например, те, которые действуют как ароматизаторы или антиоксиданты, такие как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота. Распыляемая композиция может содержать цитрат натрия в концентрации от около 0,1 до около 1,0% (мас./мас.) и лимонную кислоту в концентрации от около 0,1 до 1,0% (мас./мас.) для контроля рН.

В некоторых вариантах осуществления рН распыляемой композиции тиотропия может составлять от около 2,0 до около 6,0, предпочтительно от около 2,0 до около 4,5, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, например от около 2,5 до около 3,0. Распыляемая композиция тиотропия может иметь рН около 2,5, около 2,6, около 2,7, около 2,8, около 2,9, около 3,0, около 3,1, около 3,2, около 3,3, около 3,4 или около 3,5. В одном предпочтительном варианте осуществления рН составляет около 2,7.

Распыляемая композиция может необязательно содержать буфер. Общие и биологические буферные растворы в диапазоне рН от около 2,0 до около 8,0 включают в себя, но не ограничиваются ими, ацетатный, барбитальный, боратный, Бриттон-Робинсона, какодилатный, цитратный, коллидиновый, формиатный, малеатный, Мак-Илвейна, фосфатный, Придо-Уорда, сукцинатный, цитрат-фосфат-боратный (Теорелла-Стенхагена), ацетат верональный, MES, BIS-TRIS, ADA, ACES, PIPES, MOPSO, BIS-TRIS PROPANE, BES, MOPS, TES, HEPES, DIPSO, MOBS, TAPSO, TRIZMA, HEPPSO, POPSO, TEA, EPPS, TRICINE, GLY-GLY, VICINE, HEPBS, TAPS и AMPD.

Осмоляльность распыляемой композиции может составлять около 200-500 мОсм/кг. Распыляемая композиция может содержать агент, регулирующий тоничность, такой как ионная соль (например, от около 0,0001% мас./мас. до около 264% мас./мас. ионной соли). Подходящие агенты, регулирующие тоничность, включают, но не ограничиваются ими, карбонат аммония, хлорид аммония, лактат аммония, нитрат аммония, фосфат аммония, сульфат аммония, аскорбиновую кислоту, тартрат натрия висмута, борную кислоту, хлорид кальция, эдетат динатрия кальция, глюконат кальция, кальция лактат, лимонная кислота, декстроза, диэтаноламин, диметилсульфоксид, эдетат динатрия, эдетат тринатрий моногидрат, флуоресцеин натрия, фруктозу, галактозу, глицерин, молочную кислоту, лактозу, хлорид магния, сульфат магния, маннит, полиэтиленгликоль, ацетат калия, хлорат калия, хлорид калия, йодид калия, нитрат калия, фосфат калия, сульфат калия, пропиленгликоль, нитрат серебра, ацетат натрия, бикарбонат натрия, бифосфат натрия, бисульфит натрия, борат натрия, бромид натрия, какодилат натрия, карбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, йодид натрия, лактат натрия, метабисульфит натрия, нитрат натрия, нитрит натрия, фосфат натрия, пропионат натрия, сукцинат натрия, сульфат натрия, сульфит натрия, тартрат натрия, тиосульфат натрия, сорбит, сахарозу, винную кислоту, триэтаноламин, мочевины, уретан, уридин, сульфат цинка и любые комбинации любого из вышеперечисленного.

Распыляемая композиция может содержать регулирующий осмотичность агент. Подходящие регулирующие осмотичность агенты включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид цинка, хлорид кальция и любую комбинацию любого из перечисленного. Другие регулирующие осмотичность агенты включают, но не ограничиваются ими, маннит, глицерин, декстрозу и любую комбинацию любого из вышеперечисленного.

Фармацевтически приемлемый носитель в распыляемой композиции содержит воду и необязательно сорастворитель. Может быть использован любой сорастворитель, который подходит для ингаляции и способен растворять или солубилизировать тиотропий (или его соль) в смеси сорастворителя и воды. Примеры подходящих сорастворителей включают, например, спирты, простые эфиры, углеводороды и перфторуглероды. Предпочтительно сорастворитель представляет собой полярный спирт с короткой цепью. Более предпочтительно, сорастворитель представляет собой алифатический спирт, имеющий от одного до шести атомов углерода, такой как этанол или изопропанол. Предпочтительным сорастворителем является этанол. Неограничивающие примеры подходящих углеводов включают н-бутан, изобу-

тан, пентан, неопентан и изопентаны. Неограничивающие примеры подходящих простых эфиров включают диметиловый эфир и диэтиловый эфир. Неограничивающие примеры подходящих перфторуглеродов включают перфторпропан, перфторбутан, перфторциклобутан и перфторпентан.

Подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя, но не ограничиваются ими, C_{5-20} -жирные спирты, C_{5-20} -жирные кислоты, сложные эфиры C_{5-20} -жирных кислот, лецитин, глицериды, сложные эфиры пропиленгликоля, полиоксиэтилены, полисорбаты, сложные эфиры сорбитана, углеводы и любую комбинацию любого из вышеперечисленного. Предпочтительными являются C_{5-20} -жирные кислоты, диэфиры пропиленгликоля и C_{5-20} -жирных кислот, триглицериды C_{5-20} -жирных кислот и сорбитаны C_{5-20} -жирных кислот. В одном предпочтительном варианте осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из олеиновой кислоты, моно-, ди- или триолеатов сорбитана и любой комбинации любого из вышеуказанного.

Подходящие антиоксиданты включают, но не ограничиваются ими, аскорбиновую кислоту, витамин А, витамин Е, токоферолы и любую комбинацию любого из вышеперечисленного.

Объем композиции может составлять от около 0,1 мл до около 5 мл, например, от около 1 мл до около 3 мл или от около 1,5 мл до около 2,5 мл. В другом варианте осуществления объем композиции составляет от около 0,05 мл до около 1,0 мл; такой как от около 0,1 мл до около 0,9 мл; от около 0,1 мл до около 0,8 мл; от около 0,1 мл до около 0,7 мл; от около 0,1 мл до около 0,6 мл; от около 0,1 мл до около 0,5 мл; от около 0,1 мл до около 0,4 мл; от около 0,1 мл до около 0,3 мл; или от около 0,1 мл до около 0,2 мл.

Распыляемая композиция, подходящая для введения с помощью распылителя, состоит по существу из

- (a) от около 0,0005% до около 0,008% мас./мас. тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (такой как бромид тиотропия),
- (b) от около 0% до около 0,008% мас./мас. динатрия ЭДТК;
- (c) от около 0% до около 0,9% мас./мас. хлорида натрия; и
- (d) воды,

в расчете на 100% общей массы распыляемого раствора, причем рН композиции составляет от около 2 до около 4 (например, около 2,7).

Распыляемая композиция может содержать от около 0,002% до около 0,01% мас./мас. тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (например, бромида тиотропия), от около 0% до около 0,01% мас./мас. ЭДТК и около 0,9% мас./мас. хлорида натрия, причем композиция по существу не содержит консервант, например, хлорид бензалкония, и при этом композиция имеет рН в диапазоне от около 2,0 до около 4,0.

В одном варианте осуществления распыляемая композиция содержит (a) от около 10 до около 80 мкг бромида тиотропия, (b) около 0,9% мас./мас. хлорида натрия, (c) около 0,001% мас./мас. эдетата динатрия, (d) хлористоводородную кислоту и (e) воду. Композиция предпочтительно имеет рН около 2,7. В одном варианте осуществления объем распыляемой композиции составляет 2 мл. В другом варианте осуществления распыляемая композиция содержит (a) от около 10 до около 80 мкг бромида тиотропия, (b) около 18000 мкг хлорида натрия, (c) 20 мкг эдетата динатрия, (d) хлористоводородную кислоту и (e) воду. Объем композиции также может составлять от около 0,1 мл до около 5 мл, например от около 1 мл до около 3 мл или от около 1,5 мл до около 2,5 мл. В другом варианте осуществления объем композиции составляет от около 0,05 мл до около 1,0 мл; такой как от около 0,1 мл до около 0,9 мл; от около 0,1 мл до около 0,8 мл; от около 0,1 мл до около 0,7 мл; от около 0,1 мл до около 0,6 мл; от около 0,1 мл до около 0,5 мл; от около 0,1 мл до около 0,4 мл; от около 0,1 мл до около 0,3 мл; или от около 0,1 мл до около 0,2 мл.

В одном варианте осуществления распыляемая композиция содержит (a) от около 10 до около 80 мкг бромида тиотропия, (b) около 0,9% мас./мас. хлорида натрия, (c) около 0,01% мас./мас. эдетата динатрия, (d) хлористоводородную кислоту и (e) воду. Композиция предпочтительно имеет рН около 2,7. В одном варианте осуществления объем распыляемой композиции составляет 2 мл. В другом варианте осуществления распыляемая композиция содержит (a) от около 10 до около 80 мкг бромида тиотропия, (b) около 18000 мкг хлорида натрия, (c) 200 мкг эдетата динатрия, (d) хлористоводородную кислоту и (e) воду. Объем композиции также может составлять от около 0,1 мл до около 5 мл, например от около 1 мл до около 3 мл или от около 1,5 мл до около 2,5 мл. В другом варианте осуществления объем композиции составляет от около 0,05 мл до около 1,0 мл; такой как от около 0,1 мл до около 0,9 мл; от около 0,1 мл до около 0,8 мл; от около 0,1 мл до около 0,7 мл; от около 0,1 мл до около 0,6 мл; от около 0,1 мл до около 0,5 мл; от около 0,1 мл до около 0,4 мл; от около 0,1 мл до около 0,3 мл; или от около 0,1 мл до около 0,2 мл.

В другом варианте осуществления распыляемая композиция содержит (a) от около 10 до около 80 мкг бромида тиотропия, (b) около 0,9% мас./мас. хлорида натрия, (c) около 0,02% мас./мас. эдетата динатрия, (d) хлористоводородную кислоту и (e) воду. Композиция предпочтительно имеет рН около 2,7. В одном варианте осуществления объем распыляемой композиции составляет 2 мл. В другом варианте осуществления распыляемая композиция содержит (a) от около 10 до около 80 мкг бромида тиотропия,

или 1, 2 или 3 лет при 25°C в подходящем контейнере из ПЭНП, контейнере из циклического олефинового полимера, контейнере из циклического олефинового сополимера или в стеклянном контейнере. Стабильность может быть определена с использованием кинетики Аррениуса.

Распыляемые композиции могут содержаться в предварительно заполненном контейнере.

Распыляемая композиция может содержаться в контейнере с единичной дозой из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП), контейнере с единичной дозой из полипропилена или контейнере с единичной дозой из циклического полиолефинового полимера. Каждый контейнер с единичной дозой может быть помещен в пакет из фольги, и каждый пакет из фольги может содержать 2 или более контейнеров для единичной дозы. Каждый пакет из фольги, содержащий контейнер с единичной дозой, может быть помещен в картонную коробку для хранения.

Распылитель

Подходящие устройства-распылители для использования с распыляемой композицией включают в себя струйные распылители, ультразвуковые распылители, сетчатые распылители и распылители, приводимые в действие дыханием, более предпочтительно сетчатые распылители.

Струйные распылители работают, пропуская поток воздуха через сопло Вентури и распыляя жидкость. Отрицательное давление, создаваемое газом, приводит к увеличению скорости жидкости, поступающей из резервуара. Существуют перегородки, которые расположены позади струйных отверстий для дальнейшего уменьшения размера капель. Преимущества струйных распылителей заключаются в том, что они просты в обращении и имеют надежную конструкцию. Тем не менее, струйные распылители шумят и имеют более длительное время распыления. Коммерчески доступные струйные распылители включают в себя Acorn-I®, Acorn-II®, AquaTower®, AVA-NEB®, Cirrus®, Dart®, DeVilbiss 646®, Downdraft®, Fan Jet®, MB-5®, Misty Neb®, PARILC JET®, PARI-JET®, Salter 8900®, Sidestream®, Updraft-II® и Whisper Jet®.

Ультразвуковые распылители работают на основе технологии с пьезоэлектрическими кристаллами. Вкратце, данные распылители содержат пьезоэлектрический кристалл, который вибрирует на высоких частотах, образуя аэрозоль. Однако ультразвуковые распылители страдают от таких ограничений, как нагрев устройств (что делает их непригодными для термочувствительных активных агентов), большие остающиеся объемы и невозможность распыления вязких растворов. Коммерчески доступные ультразвуковые распылители включают DeVilbiss-Pulmosonic®, Rhone Poulenc-Rorer-Fisoneb®, Omron NE-U1® и Beurer Nebulizer IH30®.

Сетчатые распылители представляют собой относительно новые устройства и имеют много преимуществ по сравнению со струйными и ультразвуковыми распылителями. Указанный распылитель обычно использует сетчатую пластину или пластину с отверстиями, которые точно просверлены, диаметр которых регулирует размер аэрозольных капель. Пьезоэлектрический элемент контактирует с сетчатой пластиной, которая вибрирует при подаче электрического тока. Распыляемая композиция находится в прямом контакте с сетчатой пластиной, которая при вибрации превращает жидкость в капли аэрозоля, которые могут вдыхаться пациентом. В результате вибраций образуется густой аэрозоль, который может быть введен пациенту. Сетчатые распылители могут быть либо распылителями со статической сеткой, либо распылителями с вибрирующей сеткой. Распылители со статической сеткой проталкивают жидкость через статическую сетку под вибрацией, создаваемой ультразвуковым преобразователем. Распылители с вибрирующей сеткой используют вибрации сетки или деформации сетки для создания аэрозоля. Коммерчески доступные сетчатые распылители включают в себя Micro Air® от Omron, i-Neb® от Respironics, Akita® от Activaero, AeroNeb Go®, AeroNeb Pro®, AeroNeb Solo® от Aerogen и Aerovect Rx® от Aerovect.

Распыляемая композиция при введении с помощью распылителя может достигать скорости доставки вдыхаемой дозы от около 0,25 мкг/мин до около 20 мкг/мин.

Распыляемая композиция, вводимая распылителем с вибрирующей сеткой, может обеспечивать аэрозоль, имеющий геометрическое стандартное отклонение распределения по размеру распыляемых капель распыляемой композиции от около 1 до около 3.

Распыляемая композиция, вводимая распылителем с вибрирующей сеткой, может обеспечивать аэрозоль, имеющий массовый медианный аэродинамический диаметр размера капель распыляемой композиции от около 2,5 микрон до около 10,5 микрон.

Способ введения распыляемой композиции тиотропия с помощью распылителя с вибрирующей сеткой, причем указанная композиция содержит от около 1 мкг до около 100 мкг тиотропия, при этом указанная распыляемая композиция при введении указанным распылителем с вибрирующей сеткой обеспечивает аэрозоль, имеющий массовый медианный аэродинамический диаметр от около 2,5 микрон до около 10,5 микрон и геометрическое стандартное отклонение распределения распыляемых капель от около 1 до около 3.

Распыляемая композиция, вводимая распылителем с вибрирующей сеткой, может обеспечивать дозу мелкодисперсных частиц, которая составляет не менее 10%.

Фракция мелкодисперсных частиц, полученная путем введения распыляемой композиции в распы-

литель с вибрирующей сеткой, может составлять от около 10% до около 60%.

Распыляемые композиции по настоящему изобретению при введении с помощью распылителя с вибрирующей сеткой в имитатор дыхания (BRS) показывают доставленную дозу от около 10% до около 70%.

Распыляемые композиции по настоящему изобретению, когда их вводят с помощью распылителя с вибрирующей сеткой, показывают распределение размера капель, при котором D10 составляет не более около 5 микрон, D50 составляет не более около 10 микрон, D90 составляет не более около 20 микрон, и диапазон [(D90 - D10) / D50] составляет не более около 5.

Время, необходимое для распыления распыляемой композиции из устройства-распылителя, может составлять от около 1 до около 15 минут.

Определения

В контексте данного документа следует понимать, что слова "содержат" и "включают" и варианты, такие как "содержит", "содержащий", "включает", "включающий", должны интерпретироваться как означающие включение в себя, за исключением случаев, когда контекстом подразумевается иное. То есть, использование данных слов может подразумевать включение конкретно не указанных элемента или элементов.

Термин "субъект" включает в себя, но не ограничивается ими, людей.

Для лечения в соответствии с показаниями с помощью терапевтического агента "эффективное количество" терапевтического агента будет распознаваться клиницистами и специалистами в данной области техники и включает в себя количество, эффективное для лечения, уменьшения, облегчения, улучшения, устранения или предотвращения одного или более симптомов состояния, которое стремились лечить, или, альтернативно, состояние, которого стремились избежать, или иным образом вызывать клинически распознаваемое благоприятное изменение состояния или его последствий.

Термин "скорость доставки вдыхаемой дозы" представляет собой скорость, с которой вдыхаемая доза лекарственного средства распыляется, вводится и доставляется в легкие пациента.

Термин "геометрическое стандартное отклонение" представляет собой геометрическую ширину лучшим образом согласующейся логарифмически нормальной функции данных о размере частиц.

Термин "массовый медианный аэродинамический диаметр" (MMAD) означает медианный аэродинамический размер множества частиц, обычно в полидисперсной совокупности. Термин "аэродинамический диаметр" представляет собой диаметр сферы с единичной плотностью, имеющей такую же скорость осаждения, обычно в воздухе, что и порошок, и, следовательно, представляет собой полезный способ для характеристики аэрозольного порошка или другой диспергированной частицы или состава из частиц с точки зрения его поведения при осаждении. Аэродинамический диаметр охватывает частицу или форму частицы, плотность и физический размер частицы или частицу. MMAD определяется в данном документе с помощью каскадного воздействия, если контекст не указывает на иное.

Термин "доза тонкодисперсных частиц" представляет собой дозу, выраженную в мкг или процентную долю от общей дозы, частиц аэрозольного лекарственного средства с аэродинамическим диаметром <5 микрон.

Термин "фракция тонкодисперсных частиц" представляет собой соотношение дозы тонкодисперсных частиц к общей извлеченной дозе.

Термин "D10" представляет собой значение диаметра частиц, ниже которого находится 10% совокупности частиц.

Термин "D50" представляет собой значение диаметра частиц, ниже которого находится 50% совокупности частиц и выше которого находится 50% совокупности частиц.

Термин "D90" представляет собой значение диаметра частиц, ниже которого находится 90% совокупности частиц.

Термин "по массе" обозначает "% мас./мас." от общей массы распыляемой композиции.

Примеры

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не являются ограничивающими.

Пример 1

Номер образца	Ингредиенты	Количество (мкг/2 мл)			
		10 мкг / 2 мл	20 мкг / 2 мл	40 мкг / 2 мл	80 мкг / 2 мл
1	Бромид тиотропия ИН	10	20	40	80
2	Хлорид натрия USP	18000	18000	18000	18000
3	Эдетат динатрия USP	20	20	20	20

4	Хлористоводородная кислота USP 0,5N HCl раствор	в достаточ. колич. до pH 2,7			
5	Вода для инъекций USP	в достаточ. колич. до 2 мл			

Способ

1. Наберите 85% количества воды для инъекций (WFI) в производственный сосуд. Охладите WFI до 20-25°C.

2. Добавьте и растворите в ней порцию для серии хлорида натрия при перемешивании. Проверьте прозрачность раствора.

3. Добавьте и растворите в нем порцию эдетата динатрия при перемешивании. Проверьте прозрачность раствора.

4. Проверьте pH и доведите pH до 2,7, используя 0,5N раствор HCl.

5. Добавьте и растворите в нем порцию безводного бромида тиотропия при перемешивании. Проверьте прозрачность раствора.

6. Доведите объем до конечного. Отправьте образец для анализа.

7. Профильтруйте весь полученный раствор через фильтр из PVDF на 0,22 мкм.

8. Поместите полученный раствор в флаконы из ПЭНД.

Содержимое композиций, показанных выше, выливали в резервуар распылителя с вибрирующей сеткой, такого как Omron Micro Air NE-U22. Затем оценивали композиции, используя устройство импактор следующего поколения (Next Generation Impactor - NGI). Устройство NGI имитирует несколько компонентов дыхательных путей. Данные, полученные с помощью устройства NGI, представляют собой долю препарата, попадающего в различные части дыхательных путей. Это дает оценку доли проглоченного и вдыхаемого лекарственного средства, лекарственного средства, остающегося в устройстве, и лекарственного средства, достигающего целевых участков. Способы оценки включают в себя, но не ограничиваются ими, фракцию тонкодисперсных частиц (FPF), дозу тонкодисперсных частиц (FPD), массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD), стандартное геометрическое отклонение (GSD) и т. д. В следующей таблице приведены характеристики распыляемых композиций в распылителе с вибрирующей сеткой, например Omron, Micro Air NE-U22.

№	10 мкг / 2 мл		20 мкг / 2 мл		40 мкг / 2 мл		80 мкг / 2 мл	
	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг
Доза, доставленная с помощью NGI	74	7,4	78	15,66	82,04	32,82	89,91	71,93
Массовый баланс	95,31	9,53	91,99	18,4	100,59	40,23	97,43	77,95
FPD	24,27	2,43	26,14	5,23	26,55	10,62	28,32	22,66
FPF	32,8		33,52		32,37		31,5	
ISM (Стадия I до МОС)		7,31		15,41		31,24		69,36
MMAD (мкм)	6,637		6,579		6,547		6,749	
GSD	1,958		1,902		1,879		1,860	
Время распыления (мин)	8		4,5		4,5-5		4	
Остаток в резервуаре (%)	~ 27		~ 21		~ 26		~ 22	

Пример 2

Номер образца	Ингредиенты	Количество (мкг/2 мл)			
		10 мкг / 2 мл	20 мкг / 2 мл	40 мкг / 2 мл	80 мкг / 2 мл
1	Бромид титропия ИН	12,04	24,07	48,14	96,29
2	Хлорид натрия USP	18000,00	18000,00	18000,00	18000,00
3	Эдетат динатрия USP	400,00	400,00	400,00	400,00
4	Хлористоводородная кислота USP 0,5N HCl	в достаточ. колич. рН			
5	Вода для инъекций USP	в достаточ. колич. до 2 мл			

Способ

1. Наберите 85% количества воды для инъекций. Охладите воду для инъекций до 20-25°C.
2. Добавьте и растворите в ней хлорид натрия при перемешивании. Проверьте прозрачность раствора.
3. Добавьте и растворите в нем эдетат динатрия при перемешивании. Проверьте прозрачность раствора.
4. Проверьте рН и доведите рН до 2,7, используя 1 н. раствор HCl.
5. Добавьте и растворите в нем безводный бромид титропия при перемешивании. Проверьте прозрачность раствора.
6. Доведите объем до конечного.
7. Профильтруйте весь полученный раствор через фильтр из PVDF на 0,22 мкм.
8. Наполните флаконы из ПЭНД полученным раствором.

Содержимое композиций, представленных в примере 2 выше, выливали в резервуар различных распылителей с вибрирующей сеткой, и затем оценивали доставку с использованием устройства импактор следующего поколения (NGI).

№	10 мкг / 2 мл					
	Устройство 1		Устройство 2		Устройство 3	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Доза, доставленная с помощью NGI	7,73	98,1	8,75	99,10	9,3 8	93,80
Массовый баланс	9,81	77,30	9,91	87,50	9,8 2	98,20
FPD	4,13	41,29	3,46	34,57	4,3	43,60
FPF	-	53,14	-	39,51	-	46,48
MMAD (мкм)	4,62		5,77		5,13	
GSD	1,99		1,93		1,68	
Время распыления (мин)	3 минуты		7 минут		10 минут	

№	40 мкг / 2 мл							
	Устройство 1		Устройство 2		Устройство 3		Устройство 4	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Доза, доставленная с помощью NGI	28,74	92,60	34,06	96,48	36,21	90,53	18,95	47,38
Массовый баланс	37,04	71,85	38,59	85,15	37,62	94,05	38,96	97,40
FPD	16,06	40,15	13,83	34,57	18,26	45,65	11,31	28,26
FPF	-	55,89	-	40,60	-	50,43	-	59,66
MMAD (мкм)	4,45		5,67		4,87		3,84	
GSD	2,01		1,88		1,72		2,39	
Время распыления (мин)	3 минуты		7 минут		10 минут		4 минуты	

Содержимое композиций, предложенных в примере 2 выше, выливали в резервуар различных распылителей с вибрирующей сеткой, и затем оценивали доставку с использованием устройства для имитации дыхания (BRS).

Дозировка	Устройство	Общая доставленная доза		Остаток в резервуаре	
		мкг	%	мкг	%
10 мкг/ 2 мл	Устройство 1	3,15	31,50	3,20	31,20
	Устройство 2	2,9	29,4	2,3	23,4
	Устройство 3	3,65	36,50	2,28	22,8
40 мкг/ 2 мл	Устройство 1	12,70	31,70	11,40	28,60
	Устройство 2	11,2	28,0	8,3	20,7
	Устройство 3	14,4	36	6,38	16,0
	Устройство 4	5,5	13,7	26,2	65,4

Распыляемые композиции анализировали на значения распределения размера капель. Результаты трех разных распылителей с вибрирующей сеткой приведены ниже.

Устройство 1

№	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)	Интервал
1	1,818	4,197	8,69	1,638
2	1,821	4,175	8,63	1,630
3	1,843	4,304	8,97	1,655
4	1,815	4,227	8,83	1,660
5	1,824	4,240	8,82	1,651
6	1,815	4,223	8,81	1,656
7	1,822	4,194	8,69	1,637
8	1,829	4,219	8,76	1,642
9	1,834	4,326	9,12	1,684
10	1,823	4,271	8,94	1,667
Среднее	1,824	4,238	8,83	1,652
Относительное стандартное отклонение, %	0,48	1,15	1,69	0,98
Максимум	1,843	4,326	9,12	1,684
Минимум	1,815	4,175	8,63	1,630

Устройство 2

№	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)	Интервал
1	2,564	5,915	11,75	1,553
2	2,518	5,929	11,90	1,582
3	2,454	5,831	11,79	1,601
4	2,253	5,554	11,33	1,635
5	2,335	5,646	11,43	1,611
6	2,252	5,482	11,15	1,624
7	2,313	5,608	11,39	1,619
8	2,342	5,644	11,45	1,614
9	2,265	5,497	11,22	1,629
10	2,100	5,306	11,13	1,701
Среднее	2,340	5,641	11,45	1,617
%ОСО	5,95	3,55	2,39	2,37
Максимум	2,564	5,929	11,90	1,701
Минимум	2,100	5,306	11,13	1,553

Устройство 3

№	D10 (м.д.)	D50 (м.д.)	D90 (м.д.)	Интервал
1	2,834	6,991	14,71	1,698
2	2,550	5,717	11,66	1,593
3	2,616	5,795	11,64	1,558
4	2,346	5,846	12,53	1,742
5	2,452	6,525	14,23	1,805
6	2,470	5,508	11,06	1,559
7	2,572	5,834	11,90	1,599
8	2,634	6,121	12,71	1,645
9	2,496	6,296	13,57	1,759
10	2,326	5,460	11,27	1,638
Среднее	2,530	6,009	12,53	1,660
%ОСО	5,88	7,97	10,11	5,26
Максимум	2,834	6,991	14,71	1,805
Минимум	2,326	5,460	11,06	1,558

Аббревиатуры

NGI - импактор следующего поколения,

МОС - коллектор с микроотверстиями,

FPD - доза мелкодисперсных частиц,

FPF - фракция мелкодисперсных частиц,

ISM - масса частиц, отобранных по размеру импактором,

MMAD - массовый медианный аэродинамический диаметр,

GSD - стандартное геометрическое отклонение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения бромида тиотропия, включающий введение посредством распылителя с вибрирующей сеткой распыляемой композиции для создания аэрозоля со скоростью доставки вдыхаемой дозы от 0,25 мкг/мин до 20 мкг/мин,

в котором

(i) указанная распыляемая композиция содержит (a) бромид тиотропия, (b) 0,9% хлорида натрия, (c) 0,01% мас./мас. эдетата динатрия и (d) воду,

(ii) указанный аэрозоль имеет распределение размера капель с D10 не более чем 5 микрон, D50 не более чем 10 микрон, D90 не более чем 20 микрон, интервал $[(D90 - D10) / D50]$ не более чем 5, или любую комбинацию любого из вышеперечисленного, и

(iii) указанный аэрозоль имеет дозу мелкодисперсных частиц не менее чем 10%, где указанная доза мелкодисперсных частиц представляет собой дозу, выраженную в мкг или как процентная доля от общей дозы, частиц аэрозольного лекарственного средства с аэродинамическим диаметром <5 микрон.

2. Способ введения бромида тиотропия, включающий введение посредством распылителя с вибрирующей сеткой распыляемой композиции для создания аэрозоля, имеющего одно или более из:

(i) геометрических стандартных отклонений распределения размера распыленных капель распыляемой композиции от 1 до 3,

(ii) массовых медианных аэродинамических диаметров капель распыляемой композиции от 2,5 микрон до 10,5 микрон или

(iii) любую комбинацию любого из вышеперечисленного,

в котором (i) указанная распыляемая композиция содержит (a) бромид тиотропия, (b) 0,9% хлорида натрия, (c) 0,01% мас./мас. эдетата динатрия и (d) воду,

(ii) указанный аэрозоль имеет распределение размера капель с D10 не более чем 5 микрон, D50 не более чем 10 микрон, D90 не более чем 20 микрон, интервал $[(D90 - D10) / D50]$ не более чем 5, или любую комбинацию любого из вышеперечисленного, и

(iii) указанный аэрозоль имеет дозу мелкодисперсных частиц не менее чем 10%, где указанная доза мелкодисперсных частиц представляет собой дозу, выраженную в мкг или как процентная доля от общей дозы, частиц аэрозольного лекарственного средства с аэродинамическим диаметром <5 микрон.

3. Способ по любому из пп.1 или 2, в котором аэрозоль имеет фракцию мелкодисперсных частиц от 10% до 60%.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором распыляемая композиция содержит от 1 мкг до 100 мкг бромида тиотропия.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором распыляемая композиция при введении посредством распылителя с вибрирующей сеткой имеет доставленную дозу от 10% до 70%.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором время, необходимое для распыления распыляемой композиции, составляет от 1 до 15 минут.

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором распыляемая композиция содержит (a) от 10 до 80 мкг бромида тиотропия, (b) 18000 мкг хлорида натрия, (c) 200 мкг эдетата динатрия, (d) хлористоводородную кислоту и (e) воду, причем композиция имеет pH 2,7.

8. Способ по любому из пп.1-6, в котором распыляемая композиция содержит (a) от 10 до 80 мкг бромида тиотропия, (b) 0,9% мас./мас. хлорида натрия, (c) 0,01% мас./мас. эдетата динатрия, (d) хлористоводородную кислоту и (e) воду, причем композиция имеет pH 2,7.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором распыляемая композиция состоит из бромида тиотропия, хлорида натрия, 0,01% мас./мас. эдетата динатрия, хлористоводородной кислоты и воды.

