

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **021604**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2015.07.30**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/40* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201290374**

(22) Дата подачи заявки  
**2010.12.22**

---

(54) **АЭРОЗОЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ И COPD**

---

(31) **09015980.7**

(32) **2009.12.23**

(33) **EP**

(43) **2013.01.30**

(86) **PCT/EP2010/070478**

(87) **WO 2011/076842 2011.06.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:  
**Бонелли Сауро, Усберти Франческа,  
Цамбелли Энрико (IT)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В. (RU)**

(56) US-A1-2004101483  
"Glycopyrronium Bromide" In: "Martindale  
The complete drug reference", 1 January 2002  
(2002-01-01), Pharmaceutical Press, XP002579323,  
ISBN: 0853694990, vol. 33, p. 467-467, the whole  
document  
WO-A2-2005074900  
US-A1-2006257324

---

(57) Настоящее изобретение относится к стабильным композициям аэрозольного раствора, содержащим гликопиррония бромид, для введения пациентам с COPD (хроническое обструктивное заболевание легких) и другими респираторными состояниями.

**021604**

**B1**

**021604**

**B1**

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям аэрозольного раствора, содержащим гликопиррония бромид, предназначенным для применения в дозирующих ингаляторах, находящихся под давлением. Кроме того, изобретение относится к применению таких композиций в предупреждении и терапии респираторных расстройств, включая COPD (хроническое обструктивное заболевание легких).

### Предшествующий уровень техники

Гликопиррония бромид (также известный как гликопирролат) представляет собой мускариновый M3 антихолинэргический агент, используемый для уменьшения слюноотделения, ассоциированного с введением некоторых анестетиков, и в качестве вспомогательной терапии пептических язв. Также сообщалось, что он эффективен в лечении астматических симптомов (Hansel et al., Chest 2005; 128:1974-1979).

WO 2005/107873 касается применения гликопирролата для лечения детской астмы.

В WO 01/76575 раскрыта композиция с контролируемым высвобождением для легочной доставки гликопирролата. Композиция предназначена для применения в лечении респираторного заболевания, в частности хронической обструктивной болезни легких (COPD). В заявке обращается внимание на сухие порошковые композиции, подходящие для доставки при помощи ингалятора сухого порошка (DPI).

Одним из недостатков DPI является то, что недостаточные скорости потока при вдыхании пациентом могут привести к доставке уменьшенной дозы и неполной дезагрегации порошка, что приводит к неудовлетворительному функционированию устройства. По этой причине DPI обычно используют только для детей старшего возраста и взрослых. Дети младшего возраста и другие люди с затруднениями при вдыхании могут получить пользу от использования аэрозольных композиций на основе пропеллента, вводимых при помощи дозирующих ингаляторов, находящихся под давлением (pMDI). В pMDI используют пропеллент для выталкивания капелек, содержащих фармацевтический продукт, в дыхательные пути в аэрозоле.

В US 2004/101483, пример 4, раскрыто получение аэрозольной композиции (суспензии), где к микронизированному гликопиррония бромиду и твердому вспомогательному агенту, такому как стеарат магния, добавляют смесь HFA 227 плюс HFA 134a, предварительно обработанную 1,4 мас./мас. этанола.

В монографии Martindale Jan 2002 по гликопиррония бромиду показано, что в исследованиях по совместимости этого вещества с инфузионными растворами для инъекций и дополнительными агентами было показано, что стабильность гликопиррония бромида является ненадежной при pH выше 6 вследствие гидролиза сложного эфира.

В WO 2005/074900 раскрыта ингалируемая комбинация антихолинэргического агента и бета-2-миметика для лечения воспалительного или обструктивного респираторного заболевания, такого как COPD. В описании в общем случае упомянуты рацемический гликопирролат, один из его энантиомеров (R,R-гликопирролат) или диастереоизомеры и соли, однако в примерах раскрыты только комбинации R,R-энантиомера с формотеролом в виде композиции для сухого порошкового ингалятора (DPI) и композиции в виде суспензии для дозированного аэрозольного ингалятора (pMDI).

В US 2006/0257324 раскрыта доставка комбинации двух или более лекарственных средств, растворенных в системе HFA пропеллент-соразтворитель, по существу, с одинаковым распределением по размеру частиц, что делает возможным их совместное осаждение в одной и той же области дыхательных путей. Композиция включает бета-2-агонист (приведены примеры с формотеролом или кармотеролом) и кортикостероид (приведен пример с бекламетазона дипропионатом) или антихолинэргический агент, такой как ипратропий, окситропий, тиотропий или гликопиррония бромид (только упомянуты в общем).

Было бы желательно предложить клинически полезный аэрозольный продукт в форме раствора, который обеспечивает благоприятные терапевтические эффекты гликопиррония бромида в эффективных и постоянных дозах в течение продолжительного срока годности продукта и, в идеале, без необходимости хранения при особых значениях температуры или влажности.

### Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая гликопиррония бромид, растворенный в HFA (гидрофторалкановом) пропелленте, возможно соразтворитель и некоторое количество кислоты, достаточное для стабилизации гликопиррония бромида. Также могут быть включены дополнительные фармацевтически активные ингредиенты.

В еще одном аспекте изобретения предлагается дозирующий ингалятор, находящийся под давлением, или другой контейнер, подходящий для доставки аэрозоля и содержащий фармацевтическую композицию по изобретению.

В другом аспекте изобретения предлагается применение фармацевтических композиций, которые описаны в данном описании изобретения, для терапевтического или паллиативного лечения или предупреждения таких состояний дыхательных путей, как COPD.

### Подробное описание предпочтительных воплощений

Композицию в виде раствора гликопиррония бромид в НФА-пропелленте с этанолом в качестве растворителя получали и проверяли на стабильность через 3 месяца после хранения при различных значениях температуры и влажности. Одну партию хранили при оптимальных условиях (охлаждение); другие партии хранили в условиях ускоренного разрушения при высокой температуре и влажности. Хотя охлажденная партия оставалась стабильной в течение 3-месячного периода, другие партии в значительной степени разрушались в течение этого промежутка времени. Так, впервые было отмечено, что гликопиррония бромид проявляет недостаточную стабильность в каком-либо типе композиции.

Таким образом, простая аэрозольная композиция в виде раствора гликопиррония бромида, растворенного в пропелленте и сорастворителе, не соответствует требованиям для практического применения, а именно из-за того, что она должна быть применима пациентом без охлаждения и, кроме того, доставлять постоянные дозы активного ингредиента.

Авторы настоящего изобретения смогли преодолеть эти проблемы стабильности посредством включения в композицию определенного количества неорганической кислоты. В частности, они обнаружили, что включение в раствор 1 М соляной кислоты (HCl) в диапазоне 0,005-1,0 мг/мкл, предпочтительно 0,099-0,74 мг/мкл и более предпочтительно 0,18-0,32 мг/мкл, является достаточным, чтобы избежать разрушения гликопиррония бромида в течение продолжительного периода неоптимального хранения, обеспечивая тем самым постоянную дозу гликопиррония бромида на активацию рMDI, содержащего композицию в виде раствора.

Гликопиррония бромид, химически определяемый как 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромид, имеет два хиральных центра, соответствующих четырем возможным различным стереоизомерам с конфигурациями (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- и (3S,2'S)-. Гликопиррония бромид в форме любого из таких чистых энантиомеров или диастереомеров или любой их комбинации можно использовать в практическом осуществлении настоящего изобретения. В одном воплощении изобретения предпочтительной является рацемическая смесь (3S,2'R),(3R,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромида, также известная как гликопирролат. Гликопиррония бромид присутствует в композиции в количестве в диапазоне от 0,005 до 0,14% (мас./мас.), предпочтительно от 0,010 до 0,13% (мас./мас.), более предпочтительно от 0,015 до 0,04% (мас./мас.), где % (мас./мас.) означает массовое количество компонента, выраженное в процентах по отношению к общей массе композиции.

Гликопирролат имеется в продаже и может быть синтезирован согласно способу, описанному в US 2956062 или в Franko B.V. and Lunsford C.D., J. Med. Pharm. Chem. 2(5), 523-540, 1960.

Пропеллентный компонент композиции может представлять собой любой сжиженный давлением пропеллент и предпочтительно является гидрофторалканом (HFA) или смесью разных HFA, более предпочтительно выбран из группы, состоящей из HFA134a (1,1,1,2-тетрафторэтан), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) и их смесей. Предпочтительный HFA представляет собой HFA134a. HFA могут присутствовать в композиции в количестве в диапазоне от 75 до 95% (мас./мас.), предпочтительно от 85 до 90% (мас./мас.).

Сорастворитель, включенный в композицию по изобретению, имеет более высокую полярность, чем пропеллент, и может включать одно или более веществ, таких как фармацевтически приемлемый спирт, в частности этанол, или полиол, такой как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль.

Сорастворитель предпочтительно выбирают из группы низших разветвленных или линейных (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиловых спиртов, таких как этанол и изопропиловый спирт. Предпочтительно сорастворитель представляет собой этанол.

Концентрация сорастворителя варьируется в зависимости от конечной концентрации активного ингредиента в композиции и от типа пропеллента. Например, этанол можно использовать в концентрации, находящейся в диапазоне от 5 до 25% (мас./мас.), предпочтительно от 8 до 20% (мас./мас.), более предпочтительно от 10 до 15% (мас./мас.). В одном из предпочтительных воплощений концентрация этанола составляет 12% (мас./мас.).

Отношение пропеллента к сорастворителю в композиции предпочтительно находится в диапазоне от 50:50 до 95:5 (мас./мас.).

Предполагается, что HCl различной молярности или альтернативные неорганические кислоты (минеральные кислоты) могли бы замещать 1 М HCl в композициях по изобретению. Например, альтернативные кислоты могут представлять собой любую фармацевтически приемлемую одноосновную или полиосновную кислоту, такую как (но без ограничения ими): галогеноводороды (соляная кислота, бромисто-водородная кислота, йодисто-водородная кислота и т.д.), фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота и оксокислоты галогенов.

Фармацевтически активные компоненты композиции предпочтительно полностью и гомогенно растворяются в смеси пропеллента и сорастворителя, т.е. композиция предпочтительно представляет собой композицию раствора.

Возможно композиции препаратов в виде раствора могут содержать другие фармацевтические эксципиенты или добавки, известные в данной области техники. В частности, композиции по изобретению

могут содержать один или более компонентов с низкой летучестью. Компоненты с низкой летучестью полезны для увеличения масс-медианного аэродинамического диаметра (ММAD) частиц аэрозоля при активации ингалятора и/или для улучшения растворимости активного ингредиента в смеси пропеллент/соразтворитель.

Компонент с низкой летучестью, если он присутствует, имеет давление насыщенного пара при 25°C ниже 0,1 кПа, предпочтительно ниже 0,05 кПа. Примерами низколетучих компонентов могут являться эфиры, такие как изопропилмирикат, аскорбилмирикат, эфиры токоферола; гликоли, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин; или поверхностно-активные агенты, такие как насыщенная органическая карбоновая кислота (т.е. лауриновая, миристиновая, стеариновая кислоты) или ненасыщенная карбоновая кислота (т.е. олеиновая или аскорбиновая кислота).

Количество компонента с низкой летучестью может варьироваться от 0,1 до 10% мас./мас., предпочтительно от 0,5 до 5% (мас./мас.), более предпочтительно от 1 и до 2% (мас./мас.).

В одном воплощении изобретения количество воды, составляющее от 0,005 и до 0,5% (мас./мас.), возможно может быть добавлено к композиции для благоприятного влияния на растворимость активного ингредиента без увеличения ММAD капелек аэрозоля при активации.

Преимущественно композиции по изобретению не содержат эксципиенты (такие как поверхностно-активные вещества) помимо соразтворителя, пропеллента и стабилизирующего количества кислоты.

Изобретение также относится к способу приготовления фармацевтической композиции, включающему добавление 1 М HCl или к раствору гликопиррония бромида в пропелленте HFA и соразтворителе, где количество добавленной 1 М HCl находится в диапазоне 0,005-1,0 мкг на 1 мкл конечного раствора.

Фармацевтические композиции по изобретению могут также содержать другие, дополнительные фармацевтически активные агенты для отдельного, последовательного или одновременного применения. Возможные дополнительные фармацевтически активные компоненты композиции включают любые известные в данной области техники для профилактики или лечения респираторных заболеваний и их симптомов. Примерами этих активных компонентов являются: бета-2-агонисты, такие как формотерол, салбутамол, фенотерол, кармотерол (ТА 2005), индакатерол, милветерол, вилантерол (GSK 642444), тербуталин, салметерол, битолтерол, метапротеренол, все в форме единственных стереоизомеров или их смесей и их солей; кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионат, флутиказона пропонат, бутиксокорт, мометазона фураат, триамцинолона ацетонид, будесонид и его 22R-эпимер, циклесонид, флунизолид, лотепреднол и рофлепонид; другие антимускариновые лекарственные средства, такие как метаскопаламин, ипратропия бромид, окситропия бромид и тиотропия бромид; ингибиторы фосфодиэстеразы IV, такие как циломиласт, рофлумиласт и тетомиласт. Среди этих дополнительных активных компонентов особенно предпочтительным является формотерола фумарат.

Композиции по изобретению можно ингалировать из любого подходящего MDI-устройства, известного специалисту. Требующиеся дозы отдельных фармацевтически активных компонентов композиции зависят от идентичности компонента и типа и серьезности болезненного состояния, но предпочтительно являются такими, чтобы доставлять терапевтическое количество активного ингредиента за одну или две активации. Вообще говоря, дозы активного ингредиента находятся в диапазоне примерно 0,5 мкг-1000 мкг на активацию, например примерно 1-100 мкг/активацию, и иногда примерно 5-50 мкг/активацию. Специалисту в данной области известно, как определять подходящую дозировку каждого отдельного фармацевтически активного ингредиента.

В конкретном примере гликопиррония бромида предпочтительная дозировка составляет примерно 0,5-100 мкг на активацию, предпочтительно примерно 1-40 мкг на активацию, более предпочтительно примерно 5-26 мкг на активацию, еще более предпочтительно 25 мкг на активацию.

Фармацевтической композицией по изобретению заполняют устройства pMDI, известные в данной области техники. Указанные устройства содержат баллон, оснащенный дозирующим клапаном. Активация дозирующего клапана позволяет высвобождать небольшую часть распыляемого продукта.

Часть или весь баллон могут быть изготовлены из металла, например алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. Альтернативно баллон может представлять собой пластиковый контейнер или стеклянный флакон, покрытый пластиком.

Металлические баллоны могут иметь часть или все внутренние поверхности, облицованные инертным органическим покрытием. Примерами предпочтительных покрытий являются эпоксидно-фенольные смолы, перфорированные полимеры, такие как перфторалкоксиалкан, перфторалкоксиалкилен, перфторалкилены, такие как политетрафторэтилен (Тефлон), фторированный этилен-пропилен (FEP), полиэфирсульфон (PES) или смеси фторированный этилен-пропиленполиэфирсульфон (FEP-PES) или их комбинация. Другие подходящие покрытия могут представлять собой полиамид, полиимид, полиамидимид, полифениленсульфид или их комбинации.

В некоторых воплощениях предпочтительно использовать баллоны, имеющие внутреннюю поверхность, облицованную FEP-PES, или можно использовать Тефлон.

В других конкретных воплощениях можно использовать баллоны, изготовленные из нержавеющей стали.

Контейнер закрывают дозирующим клапаном для доставки ежедневной терапевтически эффектив-

ной дозы активного ингредиента. Как правило, узел дозирующего клапана содержит уплотнительное кольцо с образованным в нем отверстием, отлитую основную часть, прикрепленную к муфте, которая запрессовывает дозирующую камеру, сердечник, состоящий из сердечника и удлинителя сердечника, внутреннего и внешнего изолирующего слоя вокруг дозирующей камеры, пружины вокруг сердечника, и прокладки для предотвращения утечки пропеллента через клапан.

Изолирующий слой прокладки и изолирующие слои вокруг дозирующего клапана могут содержать эластомерный материал, такой как EPDM (этилен-пропилен-диеновый мономер), хлорбутиловый каучук, бромбутиловый каучук, бутиловый каучук или неопрен. EPDM-каучуки являются особенно предпочтительными. Дозирующую камеру, сердечник и удлинитель сердечника изготавливают, используя подходящие вещества, такие как нержавеющая сталь, полиэфир (например, полибутилтерефталат (PBT)) или ацетали. Пружину изготавливают из нержавеющей стали, возможно включающей титан. Уплотнительное кольцо может быть изготовлено из металла, например алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. Подходящие клапаны имеются в продаже у таких производителей, как Valois, Bepak plc and 3M-Neotechnic Ltd.

rMDI активируют посредством дозирующего клапана, способного доставлять объем 25-100 мкл, предпочтительно 40-70 мкл и возможно примерно 50 мкл или примерно 63 мкл на активацию.

Каждый заполненный баллон удобно устанавливают в подходящее канальное устройство перед применением для создания дозирующего ингалятора для введения лекарственного средства в легкие пациента. Подходящие канальные устройства включают, например, активатор клапана и цилиндрический или конусоподобный канал, через который лекарственное средство может быть доставлено из заполненного баллона посредством дозирующего клапана в рот пациента, например активатор-мундштук.

В типичной компоновке стержень клапана помещен в сопловой аппарат, который имеет отверстие, ведущее в камеру расширения. Камера расширения имеет выходное отверстие, которое простирается до мундштука. Как правило, подходящими являются отверстия активатора (выход), имеющие диаметр в диапазоне 0,15-0,45 мм и длину от 0,30 до 1,7 мм. Предпочтительно используют отверстие, имеющее диаметр от 0,2 до 0,44 мм, например 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 или 0,42 мм.

В некоторых воплощениях изобретения может быть полезно использовать отверстия активатора, имеющие диаметр в диапазоне от 0,10 до 0,22 мм, в частности от 0,12 до 0,18 мм, такие как описанные в WO 03/053501. Использование указанных мелких отверстий может также увеличить длительность образования облака и, следовательно, может облегчить координирование образования облака с медленным вдыханием пациента.

В случае, когда попадания воды в композицию следует избегать, может быть желательно оборачивать MDI-продукт в эластичную упаковку, способную сопротивляться проникновению воды. Также может быть желательно включать в упаковку вещество, которое способно абсорбировать любой пропеллент и соразворитель, которые могут вытекать из баллона (например, молекулярное сито).

Возможно MDI-устройство, заполненное композицией по изобретению, можно использовать вместе с подходящими вспомогательными устройствами, способствующими правильному применению ингалятора. Указанные вспомогательные устройства имеются в продаже и, в зависимости от их формы и размера, известны как "спейсеры", "резервуары" или "камеры расширения". Volumatic™, например, является одним из наиболее широко известных и используемых резервуаров, в то время как Aerochamber™ является одним из наиболее широко используемых и известных спейсеров. О подходящей камере расширения сообщается, например, в WO 01/49350.

Композицию по изобретению также можно использовать с обычными активируемыми вдохом ингаляторами под давлением, такими как ингаляторы, известные под зарегистрированными названиями Easi-Breathe™ и Autohaler™.

Эффективность MDI-устройства является функцией дозы, осаждаемой в соответствующей области в легких. На осаждение влияет аэродинамическое распределение по размеру частиц композиции, которое можно охарактеризовать *in vitro* посредством нескольких параметров.

Аэродинамическое распределение по размеру частиц композиции по изобретению можно охарактеризовать, используя каскадный импактор согласно способу, описанному в Европейской Фармакопее, 6 издание, 2009 (6.5), часть 2.09.18. Можно использовать Apparatus E, действующий при скорости потока в диапазоне от 30 до 100 л/мин, или Apparatus D - каскадный импактор Андерсена (ACI), - действующий при скорости потока 28,3 л/мин. Осаждение лекарственного средства на каждой пластинке ACI определяют посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Могут быть определены следующие параметры частиц, выделяемых находящимся под давлением MDI:

- 1) масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD) представляет собой диаметр, вокруг которого массовые аэродинамические диаметры выделяемых частиц распределяются одинаково;
- 2) доставленную дозу рассчитывают из совокупного осаждения в ACI, разделенного на количество активаций на эксперимент;
- 3) вдыхаемую дозу (дозу тонкодисперсных частиц = FPD) получают из осаждения со ступеней 3

(S3) до фильтра (AF) ACI, и она соответствует частицам с диаметром  $\leq 4,7$  мкм, разделенным на количество активаций на эксперимент;

4) вдыхаемую фракцию (фракцию тонкодисперсных частиц = FPF), которая представляет собой процентное отношение вдыхаемой дозы и доставленной дозы;

5) "высокодисперсную" дозу получают из осаждения со ступеней 6 (S6) до фильтра, она соответствует частицам с диаметром  $\leq 1,1$  мкм, разделенным на количество активаций на эксперимент.

При активации рMDI-устройства, в котором их содержат, растворы по изобретению способны обеспечивать общую FPF выше 40%, предпочтительно выше 50%, более предпочтительно выше 60%.

Кроме того, композиции по изобретению способны обеспечивать во время активации фракцию, имеющую больше или ровно 30% выделенных частиц с диаметром равным или менее 1,1 мкм, при определении по содержанию ступеней S6-AF каскадного импактора Андерсена, относительно общей дозы тонкодисперсных частиц, собранных на ступенях импактора S3-AF. Предпочтительно фракция выделенных частиц с диаметром, равным или менее 1,1 мкм, больше или равна 40%, более предпочтительно больше 50%, еще более предпочтительно больше 60%, наиболее предпочтительно больше 70%.

Согласно еще одному аспекту изобретения предлагается способ заполнения аэрозольного ингалятора композицией по изобретению. Для получения крупномасштабных партий для коммерческого производства заполненных баллонов можно использовать обычные способы изготовления больших партий и машинное оборудование, хорошо известные специалистам в области изготовления фармацевтических аэрозолей. Способ включает:

а) приготовление раствора, содержащего гликопиррония бромид, соразтворитель (например, этанол), минеральную кислоту, пропеллент, содержащий HFA, и возможно компонент с низкой летучестью, при температуре от  $-50$  до  $-60^{\circ}\text{C}$ , при которых раствор не испаряется;

б) холодное заполнение ингалятора приготовленным раствором;

в) помещение клапана на баллон и обжатие.

Альтернативный способ включает:

а) приготовление раствора, содержащего гликопиррония бромид, соразтворитель (например, этанол), минеральную кислоту и возможно компонент с низкой летучестью;

б) заполнение открытого баллона нерасфасованным раствором;

в) помещение клапана на баллон и (вакуумное) обжатие;

г) заполнение под давлением баллона пропеллентом HFA через клапан.

Еще один альтернативный способ включает:

а) приготовление раствора, содержащего гликопиррония бромид, соразтворитель (например, этанол), минеральную кислоту, возможный компонент с низкой летучестью и пропеллент HFA, используя сосуд под давлением;

б) помещение клапана на пустой баллон и обжатие;

в) заполнение под давлением баллона конечным раствором композиции через клапан.

Упакованные композиции по изобретению являются стабильными в течение длительных периодов времени при хранении при нормальных условиях температуры и влажности. В предпочтительном воплощении упакованные композиции являются стабильными в течение по меньшей мере 6 месяцев при  $25^{\circ}\text{C}$  и 60% RH (относительная влажность), более предпочтительно в течение по меньшей мере 1 года, наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 2 лет. Стабильность оценивают путем измерения содержания остаточного активного ингредиента. "Стабильная" композиция, как определено в данном описании изобретения, означает композицию, сохраняющую по меньшей мере примерно 85%, предпочтительно по меньшей мере примерно 90% и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 95% остаточного содержания каждого активного ингредиента в данный момент времени, при измерении при помощи ВЭЖХ в УФ и видимой части спектра (UV VIS).

Оптимизированные стабильные композиции соответствуют характеристикам, которые требуются согласно ICH Guideline Q1B или CPMP/QWP/122/02 Rev. L, релевантным в отношении тестирования лекарственного продукта на стабильность для целей регистрации лекарственного средства.

Продукт по изобретению можно применять для профилактических целей или для симптоматического облегчения широкого диапазона респираторных расстройств, таких как астма всех типов и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD).

Другие респираторные расстройства, для которых применение фармацевтических композиций по изобретению может быть полезным, представляют собой расстройства, характеризующиеся обструкцией периферических дыхательных путей в результате воспаления и присутствия слизи, такие как хронический обструктивный бронхит, хронический бронхит, эмфизема, острое повреждение легких (ALI), муковисцидоз, ринит и респираторный дистресс-синдром у взрослых/или острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

## Примеры

Пример 1. Стабильность гликопиррония бромида во время хранения с добавлением кислоты или без добавления кислоты.

Препараты в виде раствора готовили с композициями, показанными в табл. 1.

Таблица 1

Композиция тестируемых препаратов в виде раствора Gly для pMDI

Теоретический состав единичной дозы (мкг/активация для клапана 63 мкл)					
	Гликопиррония бромид (GLY)	Безводный этанол	1 М HCl	HFA 134a	Всего
Без кислоты	25	8856	-	64919	73800
С кислотой	25	8856	14	64905	73800

Образцы, содержащие кислоту, готовили в виде препарата путем добавления 1 М HCl в количестве, соответствующем 0,222 мкг/мкл раствора.

Раствор наливали в баллоны, которые хранили перевернутыми в различных условиях: 5°; 25°С/60% RH; 30°С/75% RH; 40°С/75% RH. Образцы анализировали хроматографически на содержание гликопиррония бромида через 1-3 месяца хранения и через 6 месяцев хранения только для 5°; 25°С/60% RH. Результаты представлены в следующей табл. 2.

Таблица 2

Содержание GLY в баллоне pMDI (средний % остатка ± стандартное отклонение)

Температура /относительная влажность	Гликопиррония бромид (без кислоты)				Гликопиррония бромид (с кислотой)			
	1М	2М	3М	6М	1М	2М	3М	6М
5°С	98,4±0,9	99,9±1,3	99,3±2,1	99,6±0,4	102,8±1,1	101,4±0,5	103,3±0,5	103,5±0,4
25°С/60%	93,84±1,4	91,3±0,7	90,3±1,1	84,2±0,2	101,7±0,7	101,9±0,5	102,7±0,0	102,8±0,4
30°С/75%	90,5±4,2	87,8±1,8	88,9±2,3	-	101,1±1,2	100,7±0,0	102,3±0,4	-
40°С/75%	92,5±3,1	88,4±4,7	80,2±1,9	-	100,1±2,4	101,8±0,4	102,0±1,4	-

Как показано в табл. 2, GLY был относительно нестабильным при хранении в субоптимальных условиях. Через 3 месяца при 40°С/75% RH содержание GLY в образцах уменьшалось до примерно 80%. Однако в присутствии кислоты отсутствовало значительное разрушение GLY в 3 месяца, независимо от условий хранения. Полученные данные при 5°; 25°С/60% RH показывают, что в присутствии кислоты продукт можно хранить как в нормальных условиях, так и в условиях ускоренного старения, тогда как при отсутствии кислоты его невозможно хранить при 25°С/60% RH.

Пример 2. Стабильность гликопиррония бромида во время хранения с различными количествами HCl.

Препараты в виде раствора готовили с композицией, соответствующей примеру 1, табл. 1, с добавлением следующих различных количеств 1 М HCl:

1 М HCl мкг/активацию (для клапана 63 мкл)	мкг/мкл композиции
0,312	0,0050
3,13	0,0497
6,25	0,0992
11,8	0,187
15,6	0,248
20,6	0,327
25,0	0,397
28,1	0,446
46,8	0,743
65,6	1,041

Растворы наливали в обычные, снабженные клапанами EPDM, алюминиевые баллоны, которые хранили перевернутыми в течение 1 месяца при 40°С/75% RH. Образцы анализировали хроматографически на содержание гликопиррония бромида, значения представляют собой средние значения от трех бал-

лонов.

Для всего диапазона концентраций кислоты было обнаружено отсутствие проблем стабильности.

Остаточное содержание гликопиррония бромида находилось в диапазоне от  $95,9 \pm 0,5\%$  до  $101,9 \pm 2,4\%$  относительно содержания в момент времени 0, и общее количество продукта разрушения варьировалось от  $0,8 \pm 0,1$  до  $3,7 \pm 1,0\%$  от всей композиции. Кроме того, когда концентрации кислоты были ниже  $0,187$  мкг/мкл или выше  $0,743$  мкг/мкл, получали меньше остаточного активного ингредиента, более высокие уровни разрушения продуктов и большую изменчивость их уровней.

Следовательно, стабильные препараты гликопиррония бромида в виде HFA раствора могут быть получены с использованием количества 1 М соляной кислоты (HCl) в диапазоне  $0,005$ - $1,0$  мкг/мкл, предпочтительно  $0,099$ - $0,74$  мкг/мкл и более предпочтительно  $0,18$ - $0,32$  мкг/мкл.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая гликопиррония бромид в дозировке  $0,5$ - $100$  мкг на активацию, растворенный в HFA (гидрофторалкановом) пропелленте и сорастворителе, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 1 М соляную кислоту (HCl) в количестве  $0,005$ - $1,0$  мкг/мкл.

2. Композиция по п.1, где диапазон 1 М HCl составляет  $0,18$ - $0,32$  мкг/мкл.

3. Композиция по п.1 или 2, где сорастворитель представляет собой этанол.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где гликопиррония бромид присутствует в дозировке  $1$ - $40$  мкг на активацию.

5. Композиция по любому из пп.1-4, где гликопиррония бромид присутствует в дозировке  $5$ - $26$  мкг на активацию.

6. Композиция по любому из пп.1-5, где гликопиррония бромид присутствует в дозировке  $25$  мкг на активацию.

7. Композиция по любому из пп.1-6, которая дополнительно содержит один или более фармацевтически активных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из бета-2-агонистов, кортикостероидов, антимускариновых агентов и ингибиторов фосфодиэстеразы (IV).

8. Композиция по п.7, где указанный дополнительный фармацевтически активный ингредиент представляет собой формотерола фумарат.

9. Композиция по п.7 или 8, где указанный дополнительный фармацевтически активный ингредиент представляет собой беклометазона дипропионат.

10. Дозирующий ингалятор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп.1-9.

11. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по п.1 и дополнительно содержащий один или более фармацевтически активных ингредиентов для отдельного, последовательного или одновременного введения, где указанные фармацевтически активные ингредиенты выбраны из группы, состоящей из бета-2-агонистов, кортикостероидов, антимускариновых агентов и ингибиторов фосфодиэстеразы (IV).

12. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении или профилактике респираторных заболеваний, таких как астма и COPD (хроническое обструктивное заболевание легких).

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9 для применения в предупреждении или лечении астмы и COPD.

14. Способ заполнения аэрозольного баллона фармацевтической композицией по любому из пп.1-9, включающий стадии:

а) получение раствора, содержащего гликопиррония бромид, сорастворитель, минеральную кислоту и возможно компонент с низкой летучестью;

б) заполнение открытого баллона раствором;

в) помещение клапана на баллон и обжатие;

г) заполнение баллона под давлением HFA пропеллентом через клапан.

