

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **021917**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2015.09.30**

(21) Номер заявки  
**201290375**

(22) Дата подачи заявки  
**2010.12.22**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61K 31/40* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)

---

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АСТМЫ И COPD**

---

(31) **09180671.1**

(32) **2009.12.23**

(33) **EP**

(43) **2013.01.30**

(86) **PCT/EP2010/070479**

(87) **WO 2011/076843 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) **WO-A1-0007567**  
"Glycopyrronium Bromide", in: "Martindale  
the complete drug reference", 1 January 2002  
(2002-01-01), Pharmaceutical press, XP002579323,  
ISBN: 0853694990, vol. 33, pages 467-467, the whole  
document  
US-A1-2002025299  
WO-A2-2005074900  
US-A1-2006257324

(57) Изобретение касается аэрозольной композиции, подходящей для введения пациентам с COPD при помощи дозирующего ингалятора под давлением (pMDI), содержащей гликопиррония бромид вместе с формотеролом. Композиция также содержит HFA (гидрофторалкановый) пропеллент, соразтворитель и неорганическую кислоту в количестве, достаточном для стабилизации компонентов - гликопиррония бромида и формотерола. Возможно композиция также содержит беклометазона дипропионат.

**B1**

**021917**

**021917**  
**B1**

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям аэрозольного раствора, предназначенным для применения в дозирующих ингаляторах под давлением, содержащим гликопиррония бромид и формотерол или его соль. 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 М3 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).

В WO 2005/074918 раскрыты комбинации гликопирролата с глюкокортикоидными лекарственными средствами и их применение для лечения заболеваний дыхательных путей.

WO 2005/110402 касается комбинаций гликопирролата и бета-2-агониста инданового класса или производных бензотриазол-2-она для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

WO 2006/105401 касается комбинаций антихолинэргического средства, кортикостероида и бета-2-агониста с продолжительным действием для предупреждения и лечения респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей. Антихолинэргическое средство возможно представляет собой гликопирролат.

Согласно WO 2007/057223 и WO 2007/057222, комбинации гликопиррония бромида, соответственно, с противовоспалительным стероидом и, в частности, мометазона фууроатом, обеспечивают терапевтический эффект в лечении воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей.

WO 2007/057221 и WO 2007/057219 касаются комбинаций соли гликопиррония с бета-2 агонистом (или аналогом), являющимся производным инданила и, соответственно, с противовоспалительным стероидом и, в частности, с мометазона фууроатом.

В US 2004/101483, пример 4, раскрыто получение аэрозольной композиции (суспензии), где к микронизированному гликопиррония бромиду и твердому вспомогательному агенту, такому как стерат 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).

Формотерол представляет собой бета-2-агонистическое лекарственное средство, способное расслаблять гладкую мускулатуру бронхов и раскрывать дыхательные пути для ослабления состояний, характеризующихся одышкой. Его обычно используют в ведении астмы и других респираторных состояний.

В последнее время эффективная комбинированная терапия, включающая формотерола фумарат и беклометазона дипропионат (кортикостероид), стала доступна под торговым наименованием Foster®. Foster® предназначен для доставки посредством аэрозоля в легкие с использованием дозирующего ингалятора под давлением (pMDI). Давно известно, что аэрозольные растворы формотерола фумарата относительно нестабильны и имеют короткий срок хранения при хранении в субоптимальных условиях. Композиция Foster® включает некоторое количество неорганической кислоты для стабилизации формотерольного компонента (как описано в EP 1157689).

Было бы желательно предложить клинически полезный комбинированный аэрозольный продукт,

который объединяет терапевтические преимущества формотерола и гликопиррония бромид, возможно в сочетании с беклометазона дипропионатом. Такой продукт должен быть приготовлен в виде препарата таким образом, чтобы каждый отдельный фармацевтически активный компонент доставлялся в легкие в эффективных и постоянных дозах в течение продолжительного срока годности продукта и, в идеале, без необходимости хранения в особых условиях температуры или влажности.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

В настоящем изобретении предлагается фармацевтическая аэрозольная композиция, содержащая:

(а) гликопиррония бромид и

(б) формотерол или его соль;

растворенные в HFA (гидрофторалкановом) пропелленте и соразтворителе, где композиция также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизирующего агента. Возможно композиция дополнительно содержит беклометазона дипропионат.

В другом аспекте изобретения предлагается применение комбинированного продукта, содержащего гликопиррония бромид и формотерол или его соль, для предупреждения или лечения COPD и других респираторных заболеваний.

В еще одном аспекте изобретения предлагается баллон для применения с рMDI, содержащий:

(а) гликопиррония бромид и

(б) формотерол или его соль;

растворенные в пропелленте HFA и соразтворителе, где композиция также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизирующего агента.

#### **Подробное описание предпочтительных воплощений**

Когда были сделаны попытки приготовить в виде препарата комбинированный продукт в виде раствора, содержащий и гликопиррония бромид, и формотерол, неожиданно обнаружилось, что формотерольный компонент подвергается значительному разрушению при хранении в условиях высокой температуры и высокой относительной влажности в такой степени, что это делало продукт нежизнеспособным с клинической и с коммерческой точки зрения. Это наблюдалось, несмотря на присутствие кислоты в композиции, что, как правило, быть достаточно для стабилизации формотерольного компонента.

Также выяснилось, что гликопиррония бромид обычно является нестабильным в композициях аэрозольного раствора на основе HFA и соразтворителя, но стабилизируется путем включения в состав композиции кислоты.

В дополнительном анализе было показано, что в присутствии гликопиррония бромида часть формотерольного компонента подвергается разрушению на ряд различных продуктов. При субоптимальных условиях количество продукта разрушению, обозначаемого DP3, может превышать пороговые значения идентификации и квалификации для новых лекарственных продуктов (как определено в ICH Guideline Q3B(R2)). Таким образом, становится ясным, что композицию необходимо изменить так, чтобы улучшить стабильность формотерола и понизить уровни DP3 и других нежелательных продуктов распада.

Последующее экспериментирование показало, что одним успешным подходом, чтобы избежать этих проблем стабильности, является включение в композицию оптимизированного количества кислоты, так чтобы стабилизировать оба компонента, и формотерол, и гликопиррония бромид. В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что включение в раствор 1M HCl в количестве в диапазоне 0,1-0,3 мкг/мкл, предпочтительно 0,15-0,28 мкг/мкл, более предпочтительно 0,18-0,26 мкг/мкл, еще более предпочтительно 0,19-0,245 мкг/мкл является достаточным, чтобы стабилизировать гликопиррония бромид и формотерол в течение продолжительного периода неоптимального хранения, тем самым обеспечивая постоянную дозу гликопиррония бромида и формотерола при каждой активации рMDI, содержащего композицию в виде раствора. Количество кислоты, включенной в композицию, удобно определять в единицах количества добавленной кислоты, а не в единицах полученного pH, так как последний плохо определяется в неводных системах, таких как растворы на основе пропеллента.

Дальнейшим значительным открытием является то, что удаление кислорода из свободного места над продуктом в баллоне также стабилизирует формотерол в комбинированных композициях в виде раствора с гликопиррония бромидом.

Гликопиррония бромид, химически определенный как 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромид, имеет два хиральных центра, соответствующих четырем возможным разным 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 воплощении 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 количество по массе 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 BV and Lunsford CD, J Med Pharm Chem 2(5), 523-540, 1960.

Пропеллентный компонент композиции может представлять собой любой сжиженный давлением пропеллент и предпочтительно представляет собой гидрофторалкан (HFA) или смесь различных HFA, более предпочтительно, выбранных 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 HFA 134a. HFA могут присутствовать в композиции в количестве в диапазоне от 75 до 95% (мас./мас.), предпочтительно от 85 до 90% (мас./мас.).

Формотерольный компонент композиции может находиться в форме свободного основания или в виде соли или сольвата. Предпочтительно формотерол представлен в форме формотерола fumarата. Формотерола fumarат можно, например, использовать в композиции в количестве 0,005-0,07% мас./мас., предпочтительно 0,01-0,02% мас./мас.

Соразтворитель, 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.

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

Концентрация соразтворителя 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 соразтворителю в композиции находится в диапазоне от 50:50 до 95:5 (мас./мас.).

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

Предпочтительно, чтобы фармацевтически активные компоненты композиции, по существу, полностью и гомогенно растворялись в смеси пропеллента и соразтворителя, то есть композиция предпочтительно представляет собой композицию в виде 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 (MMAD) 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 насыщенные органические карбоновые кислоты (например лауриновая, миристиновая, стеариновая кислота) или ненасыщенные карбоновые кислоты (то есть 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 до 2% (мас./мас.).

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

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

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 салбутамол, фенотерол, кармотерол (TA 2005), индакатерол, милветерол, вилантерол (GSK 642444), тербуталин, салметерол, битолтерол, метапротеренол в форме единственных стереоизомеров или их смесей и их солей; кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, будесонид, лотепреднол и рофленид; другие антимускариновые лекарственные средства, такие как метаскопаламин, ипра-

тропия бромид, окситропия бромид и тиотропия бромид; ингибиторы фосфодиэстеразы IV, такие как: циломиласт, рофлумиласт и тетомиласт.

В предпочтительном воплощении композиции по изобретению содержат беклометазона дипропионат (BDP) в качестве активного агента в дополнение к компонентам формотерол и гликопиррония бромид. В этом воплощении BDP предпочтительно присутствует в композиции в количестве 0,07-0,41% мас./мас., предпочтительно 0,1-0,3% мас./мас.

Композиции по изобретению можно ингалировать из любого подходящего известного MDI-устройства. 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 0,5-1000 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 отношении формотерола предпочтительное дозирование составляет от примерно 0,5 до 50 мкг на активацию, предпочтительно от примерно 1 до 25 мкг на активацию и более предпочтительно от примерно 5 до 15 мкг на активацию. В конкретных воплощениях доза формотерола фумарата составляет 6 или 12 мкг/активацию.

В отношении гликопиррония бромида предпочтительное дозирование составляет примерно 0,5-100 мкг на активацию, предпочтительно примерно 1-40 мкг на активацию и более предпочтительно примерно 5-26 мкг на активацию. В одном конкретном воплощении доза гликопиррония бромида составляет примерно 25 мкг/активацию.

В отношении возможного компонента, беклометазона дипропионата, предпочтительное дозирование составляет от примерно 10 до 2000 мкг на активацию, предпочтительно от примерно 20 до 1000 мкг на активацию и более предпочтительно примерно 50-250 мкг на активацию. В конкретных воплощениях доза беклометазона дипропионата составляет примерно 50, 100, 200 мкг/активацию.

Фармацевтической композицией по изобретению заполняют устройства рMDI, известные в данной области техники. Указанные устройства содержат баллон, оснащенный дозирующим клапаном. Активация дозирующего клапана позволяет высвободить 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 перфторалкокксиалкан, перфторалкокксиалкилен, 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 можно 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 эффективной 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 полибутилентерефталат (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-Neotech Ltd.

рMDI активируют посредством дозирующего клапана, способного доставлять объем 25-100 мкл, предпочтительно 40-70 мкл и возможно примерно 50 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 па-

циента. 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 выдыханием 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 соразтворитель, 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 один из наиболее широко известных и используемых резервуаров, в то время как Aerochamber™ является один 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, и она соответствует частицам с диаметром  $\leq 1,1$  мкм, разделенным на количество активаций на эксперимент.

При активации pMDI-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.

Первый способ включает:

а) приготовление раствора из гликопиррония бромида и формотерола fumarата и возможно беклометазона дипропионата в возможном соразтворителе (например этаноле), минеральной кислоты, пропеллента, содержащего HFA и возможно компонента с низкой летучестью при температуре от -50 до -60°C, при которой этот раствор не испаряется;

б) холодное заполнение ингалятора приготовленным раствором; и

в) помещение клапана на баллон и обжатие.

Альтернативный способ включает:

а) приготовление раствора из гликопиррония бромида и формотерола fumarата и возможно беклометазона дипропионата в соразтворителе (например этаноле), минеральной кислоты и возможно компонента с низкой летучестью;

б) заполнение открытого баллона нерасфасованным раствором;

в) помещение клапана на баллон и обжатие; и

г) заполнение баллона под давлением HFA пропеллентом через клапан.

Еще один альтернативный способ включает:

а) приготовление раствора из гликопиррония бромида, формотерола fumarата (и возможно беклометазона дипропионата) и минеральной кислоты в возможном соразтворителе (например этаноле), возможного компонента с низкой летучестью и HFA пропеллента, используя сосуд под давлением;

б) помещение клапана на пустой баллон и обжатие; и

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

В одном воплощении изобретения кислород, по существу, удален из свободного пространства над продуктом в аэрозольном баллоне с использованием традиционных способов с целью дополнительной стабилизации формотерольного компонента, особенно при более высоких концентрациях кислоты. Это может быть достигнуто по-разному, в зависимости от способа заполнения баллона. Удаление может достигаться вакуумным обжатием или, например, посредством использования пропеллента. В предпочтительном воплощении второй способ заполнения, описанный выше, модифицируют путем включения удаления кислорода на стадии (в) вакуумным обжатием.

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°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 вУФ и видимой части спектра (UV VIS).

Оптимизированные стабильные композиции соответствуют характеристикам, которые требуются согласно ICH Guideline Q1B или CPMP/QWP/122/02 Rev. 1, релевантным в отношении тестирования лекарственного продукта на стабильность для целей регистрации лекарственного средства.

Композиции комбинированных продуктов по изобретению можно применять для профилактических целей или для симптоматического облегчения широкого диапазона респираторных расстройств, и, следовательно, в одном аспекте изобретение относится к применению любых таких фармацевтических композиций в качестве лекарственного средства. В частности, комбинированные продукты по изобретению полезны в предупреждении или лечении многих респираторных расстройств, таких как астма всех типов и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD).

Таким образом, в другом аспекте изобретение относится к способу предупреждения или лечения респираторного заболевания, такого как COPD, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно изобретению.

В изобретении также предлагается применение фармацевтических композиций по изобретению для терапевтического или паллиативного лечения или предупреждения респираторных заболеваний и их симптомов.

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 (ALT), муковисцидоз, ринит и респираторный дистресс-синдром у взрослых/или острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

## Примеры

Пример 1.

А) Стабильность однокомпонентных, двухкомпонентных и трехкомпонентных комбинированных композиций аэрозольного раствора

Исследование выполняли для изучения стабильности трехкомпонентной комбинации формотерола фумарата (FF), гликопиррония бромид (GLY) и беклометазона дипропионата (BDP) в композиции аэрозольного раствора, в упаковке в виде баллона, при варьирующихся условиях хранения.

В дополнение к трехкомпонентной комбинации двухкомпонентные комбинации (FF + BDP; FF + GLY) и единственный агент (GLY) включали в исследование, чтобы оценить, могут ли какие-либо возможные взаимодействия между активными ингредиентами влиять на стабильность лекарственного средства. GLY в качестве единственного агента готовили в виде препарата в присутствии и в отсутствие 1 М HCl, чтобы оценить стабилизирующий эффект кислоты.

Композиции партий обобщены в табл. 1.

Таблица 1

Состав теоретический единицы (мкг/активацию для клапана 63 мкл)							
Описание партии	BDP	FF	GLY	Безводный этанол	1 М HCl	HFA 134a	Всего
FF + GLY	.	6	25	8856	14	64899	73800
FF + GLY + BDP	100	6	25	8856	14	64799	73800
GLY	-	-	25	8856	-	64919	73800
GLY + кислота	-	-	25	8856	14	64905	73800
FF + BDP	100	6	-	8856	14	64824	73800

Опытные партии хранили в перевернутом виде при следующих условиях и два баллона анализировали на содержание в каждой контрольной точке (через 1, 2 и 3 месяца хранения):

+5°C

+25°C/относительная влажность 60% (ускоренные условия хранения)

+30°C/относительная влажность 75%

+40°C/относительная влажность 75%

Остаточное содержание активного ингредиента измеряли, используя стандартные хроматографические протоколы.

## Результаты

Таблица 2

Партия	Беклометазона дипропионат			Формотерола фумарат			Гликопиррония бромид		
	1 М	2 М	3 М	1 М	2 М	3 М	1 М	2 М	3 М
5°C	98,8±0,0	98,6±0,4	96,6±1,6	96,7±1,1	94,6±1,6	102,9±1,6	98,0±0,2	96,7±1,0	98,8±0,3
25°C/60% RH	96,3±0,8	-	96,6±0,8	98,1±2,1	95,9±1,0	96,4±0,1	96,8±0,8	97,5±0,1	98,2±0,1
30°C/75% RH	96,7±0,0	97,4±1,3	97,1±0,0	96,5±0,6	97,8±0,6	92,5±0,0	98,2±0,7	97,1±0,5	98,2±0,0
40°C/75% RH	97,4±0,4	93,3±2,9	97,1±0,8	95,7±0,8	94,2±2,9	88,6±0,4	97,6±0,0	97,5±0,6	98,9±0,8

Что касается трехкомпонентной комбинации, содержание BDP и GLY в баллоне не подвергалось значительному воздействию времени и температуры. Напротив, содержание формотерола фумарата в баллоне сильно зависело от условий хранения: % остатка по отношению к началу отсчета времени снижался в зависимости от времени и температуры; через 3 месяца при +30°C/75% RH % остатка достигал 92,5%; через 3 месяца при +40°C/75% RH он уменьшался до 88,6%.

Относительно двухкомпонентной комбинации FF+GLY см. табл. 3.

Таблица 3

Партия	Формотерола фумарат			Гликопиррония бромид		
	1 М	2 М	3 М	1 М	2 М	3 М
5°C	96,4±0,1	94,6±0,1	100,0±1,1	97,4±1,4	97,7±1,6	99,0±1,2
25°C/60%RH	96,6±1,2	95,6±1,5	96,8±0,5	99,2±1,2	98,2±0,1	98,8±1,4
30°C/75%RH	95,9±0,6	94,0±1,8	91,2±0,4	98,3±1,4	95,7±1,1	98,1±0,4
40°C/75%RH	93,7±1,5	90,9±0,6	88,1±0,5	97,5±0,2	96,9±1,0	98,2±0,1

Компонент GLY оставался стабильным при всех тестируемых условиях. Как и в трехкомпонентной комбинации, содержание формотерола фумарата в баллоне сильно зависело от времени и температуры:

через 3 месяца при +30°C/75% RH оно снижалось до 91,5%; через 3 месяца при +40°C/75% RH оно снижалось до 88,1%.

Напротив, содержание формотерола в двухкомпонентной комбинации FF+BDP не снижалось быстро с течением времени при любых различных условиях хранения. Эти противоречивые наблюдения приводят к выводу, что присутствие GLY в комбинации с формотерола фумаратом оказывает эффект дестабилизации формотерола фумарата.

Обнаружено, что в композиции с одним агентом, содержащей GLY, сохраняется постоянное содержание в присутствии 1 М HCl, но оно сильно зависело от времени и температуры хранения, если кислоту не включали.

#### В) Анализ примесей/продуктов разрушения

Все композиции, хранившиеся при 40°C/75% RH, испытывали стандартным способом ВЭЖХ в УФ и видимом свете на нехиральные примеси и продукты разрушения активных компонентов. MS(масс-спектрометрический)-детектор использовали для подтверждения молекулярных масс определенных примесей/продуктов разрушения, обнаруженных в баллонах FF+BDP и FF+GLY+BDP.

#### Результаты

Проанализированные методом ВЭЖХ/УФ такие композиции, содержащие и FF и GLY, имели высокие уровни продуктов разрушения, относящихся к формотерола фумарату. Также отмечалось, что количество каждого продукта разрушения увеличивалось с температурой.

Были идентифицированы три основных продукта разрушения: DP1, DP2 и неизвестный продукт разрушения (обозначенный DP3). Присутствие двух из этих продуктов разрушения (DP1, DP2) ранее было обнаружено в Foster®-подобных композициях, содержащих только низкие уровни кислоты.

#### В) Титрование содержания кислоты

Так как результаты теста на стабильность и примеси указали на важность кислоты в композициях для стабилизации формотерола фумарата в присутствии гликопиррония бромид, получали серии композиций трехкомпонентных комбинаций с добавленной 1 М HCl в диапазоне от 0,191 и до 0,254 мкг/мл. В каждой тестируемой паре образцов кислород из одного баллон был удален вакуумным обжатием с целью изучения влияния кислорода на процесс разрушения.

Через 3 месяца при 25°C/60% RH образцы анализировали на остаточное содержание в баллоне активных ингредиентов и основных примесей/продуктов разрушения. Компоненты GLY и BDP были стабильны в течение 3-месячного периода и подвергались незначительной разрушению. Результаты для компонента формотерола фумарат показаны в табл. 4.

Таблица 4

Удаление кислорода	1 М HCl мкг/мл	Формотерола фумарат (% остатка в t 0)	Сумма продуктов разрушения (% от всей композиции)	DP3 (% от всей композиции)
нет	0,191	101,9	1,6	
да	0,191	104,8	1,7	
нет	0,211	99,6	1,4	0,41
да	0,211	99,8	1,2	
нет	0,222	98,5	1,4	0,59
да	0,222	99,7	0,91	
нет	0,234	92,2	7,8	6,4
да	0,234	101,3	0,9	0,26

Сравнивая те образцы, из которых был удален кислород, наблюдалось последовательное снижение % продуктов разрушения FF по мере повышения содержания кислоты от 0,191 мкг/мл через 0,222 и 0,234 мкг/мл. Суммарный и индивидуальный % продуктов разрушения при этих значениях кислоты гораздо ниже 1% в каждом случае и, следовательно, ниже уровней идентификации/квалификации для регистрации лекарственного средства.

Эти результаты также означают, что без удаления кислорода концентрация кислоты в избытке примерно 0,22 мкг/мл действительно приводит к обратным результатам в стабилизации FF.

Таким образом, на основании данных результатов двухкомпонентный или трехкомпонентный комбинированный продукт, содержащий гликопиррония бромид и формотерола фумарат (и возможно беклометазона дипропионат), можно оптимально стабилизировать для клинических и коммерческих целей путем включения в состав 1 М HCl в количестве от 0,191 и до 0,234 мкг/мл, предпочтительно от 0,19 и до 0,23 мкг/мл в композиции в виде раствора, из которой был удален кислород.

Пример 2. Стабильность трехкомпонентных комбинированных композиций аэрозольного раствора

Исследование выполняли с целью изучения стабильности трехкомпонентной комбинации формотерола фумарата (FF), гликопиррония бромид (GLY) и беклометазона дипропионата (BDP) в композиции аэрозольного раствора с разными уровнями 1 М HCl, чтобы оценить стабилизирующий эффект кислоты, в обычных алюминиевых баллонах, снабженных стандартными клапанами EPDM, обжатыми при варьирующихся условиях (а именно с удалением или без удаления кислорода вакуумным обжатием).

Составы партий изложены в табл. 5.

Таблица 5

Состав теоретический единицы (мкг/активацию для клапана 63 мкл)							
№ композиции	BDP	FF	GLY	Безводный этанол	1 М HCl (конц. мкг/мкл)	HFA 134a	Всего
1	100	6	25	8856	3,1 (0,0496)	64810	73800
2	100	6	25	8856	6,2 (0,0992)	64807	73800
3	100	6	25	8856	8,7 (0,139)	64805	73800
4	100	6	25	8856	12 (0,188)	64801	73800
5	100	6	25	8856	12,5 (0,198)	64801	73800
6	100	6	25	8856	14 (0,222)	64799	73800
7	100	6	25	8856	14,5 (0,230)	64799	73800
8	100	6	25	8856	15,3 (0,243)	64798	73800
9	100	6	25	8856	16,5 (0,263)	64797	73800

Опытные партии хранили при +25°C/относительной влажности 60% (условия ускоренного хранения) в перевернутом положении и два баллона анализировали на содержание в каждой контрольной точке (через 1, 2 и 3 месяца хранения).

Остаточное содержание каждого активного ингредиента измеряли, используя стандартные хроматографические протоколы.

Результаты через 3 месяца хранения представлены в следующей табл. 6, где для каждой композиции рядом с каждым идентификационным номером включен код V для вакуумного обжатия и N для обычного обжатия (без удаления кислорода).

Таблица 6. Результат испытания на стабильность для композиций из табл. 5

Номер композиции/ обжатие	BDP (% остатка в t 0)	FF (% остатка в t 0)	GLY (% остатка в t 0)	Примеси/продукты разрушения (% от всей композиции)
1 N	101,2	89,4	98,5	3,5
2 N	99,6	89,0	97,5	2,5
3 N	98,8	89,3	96,7	1,9
4 N	100,8	92,5	98,9	1,7
5 N	100,8	101,9	99,3	1,6
6 N	99,8	99,6	96,8	1,4
7 N	101,0	98,5	98,6	1,4
8 N	100,5	92,2	97,7	7,8 (DP3 6,62%)
5 V	102,1	104,8	100,6	1,7
6 V	101,8	99,8	98,2	1,2
7 V	102,7	99,7	98,7	0,9
8 V	104,6	101,3	100,2	1,0
9 V	98,9	82,3	97,1	10,4 (DP3 >6%)

Эксперимент показал, что концентрации 1 М HCl выше 0,230 увеличивают образование продуктов разрушения, и в частности DP3, в композициях, обжатым обычным образом. Вакуумное обжатие позволяет избежать образования продуктов разрушения, и в частности DP3, вплоть до концентрации 1 М HCl 0,243.

Таким образом, данные результаты подтверждают, что трехкомпонентный комбинированный про-

дукт, содержащий гликопиррония бромид, формотерола fumarat и возможно беклометазона дипропионат, может быть оптимально стабилизирован для клинических и коммерческих целей путем включения 1 М HCl в количестве от 0,19 и до 0,243 мкг/мл, предпочтительно от 0,19 и до 0,230 мкг/мл в композицию раствора, обжатую без удаления кислорода, и от 0,19 и до 0,243 при обжатии с удалением кислорода.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
  - (а) гликопиррония бромид в дозировке в диапазоне 0,5-100 мкг на активацию и
  - (б) формотерол или его соль в дозировке в диапазоне 1-25 мкг на активацию;растворенные в HFA (гидрофторалкановом) пропелленте и соразтворителе, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 1 М HCl в количестве в диапазоне 0,1-0,3 мкг/мл.
2. Композиция по п.1, где диапазон 1 М HCl составляет 0,15-0,28 мкг/мл.
3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где соразтворитель представляет собой этанол.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где (а) гликопиррония бромид находится в дозировке в диапазоне 5-26 мкг на активацию и (б) формотерол или его соль находится в дозировке в диапазоне 5-15 мкг на активацию.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где (а) гликопиррония бромид находится в дозировке 25 мкг на активацию и (б) формотерола fumarat находится в дозировке от 6 до 12 мкг на активацию.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, из которой был, по существу, удален кислород.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, дополнительно содержащая один или более фармацевтически активных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из бета-2-агонистов, кортикостероидов, антимускариновых агентов и ингибиторов фосфодиэстеразы (IV).
8. Фармацевтическая композиция по п.7, где кортикостероид представляет собой беклометазона дипропионат.
9. Фармацевтическая композиция по п.8, где беклометазона дипропионат находится в дозировке в диапазоне 50-250 мкг на активацию.
10. Аэрозольный баллон, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп.1-9.
11. Баллон по п.10, в котором из свободного пространства над продуктом, по существу, был удален кислород.
12. Способ заполнения баллона по п.10 или 11, включающий следующие стадии:
  - (а) приготовление раствора гликопиррония бромида, формотерола fumarata и возможно беклометазона дипропионата в соразтворителе, к которому была добавлена 1 М HCl в количестве 0,1-0,3 мкг/мл конечного раствора;
  - (б) заполнение аэрозольного баллона указанным раствором;
  - (в) помещение клапана на баллон и (вакуумное) обжатие и
  - (г) заполнение баллона под давлением HFA пропеллентом через клапан.
13. Набор компонентов, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп.1-6 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-агонистов, кортикостероидов, антимускариновых агентов и ингибиторов фосфодиэстеразы (IV).
14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9 для применения в предупреждении или лечении астмы и COPD (хроническое обструктивное заболевание легких).

