

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033227**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.09.30</p> <p>(21) Номер заявки
201691126</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2014.12.23</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A61M 15/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/167</i> (2006.01)
<i>A61K 31/40</i> (2006.01)
<i>B65D 83/54</i> (2006.01)
<i>A61K 31/573</i> (2006.01)
<i>A61K 31/54</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **НАХОДЯЩАЯСЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ СТАБИЛЬНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ КОМБИНАЦИИ ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИДА И ФОРМОТЕРОЛА В ФОРМЕ РАСТВОРА**

- | | |
|--|--|
| <p>(31) 13199784.3</p> <p>(32) 2013.12.30</p> <p>(33) EP</p> <p>(43) 2016.12.30</p> <p>(86) PCT/EP2014/079259</p> <p>(87) WO 2015/101576 2015.07.09</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КБЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)</p> <p>(72) Изобретатель:
Бонелли Сауро, Копелли Диего, Дальи Альбери Массимилиано, Усберти Франческа, Цамбелли Энрико (IT)</p> <p>(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнагьев А.В. (RU)</p> | <p>(56) EP-A1-2201934
US-A1-2004126325
WO-A2-2011076843
WO-A2-2011076841</p> |
|--|--|

- (57) Изобретение относится к дозирующему ингалятору под давлением, содержащему аэрозольный баллон, покрытый с внутренней стороны смолой, содержащей фторированный этиленпропиленовый (ФЭП) полимер, где указанный баллон содержит фармацевтическую аэрозольную композицию в форме раствора, содержащую гликопиррония бромид и формотерол или его соль, возможно в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, стабилизированную посредством выбранного количества минеральной кислоты, и где количество продукта разложения, представляющего собой N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид, ниже предела количественного определения при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев в аэрозольном баллоне, снабженном дозирующим клапаном, имеющим по меньшей мере бутилкаучуковую прокладку. Изобретение также относится к способу снижения указанного продукта разложения формотерола в течение срока хранения указанной фармацевтической аэрозольной композиции в форме раствора, предназначенной для применения в дозирующем ингаляторе под давлением.

033227
B1

033227
B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к аэрозольной композиции в форме раствора, предназначенной для применения с дозирующим ингалятором под давлением (рMDI), содержащей гликопиррония бромид и формотерол или его соль, или сольват указанной соли, возможно в комбинации с ингаляционным кортикостероидом (ИКС), стабилизированной посредством выбранного количества минеральной кислоты, где указанная композиция содержится в металлическом баллоне, с внутренней стороны покрытом смолой, содержащей фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер.

Более конкретно, согласно указанному изобретению предложены вышеуказанные композиции для рMDI, которые при хранении в вышеупомянутых баллонах с покрытием в течение продолжительного периода времени в условиях жестких температур и относительной влажности (ОВ) показали количество продуктов разложения, в частности N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида, значительно ниже предела количественного определения (то есть ниже 0,10% масс./масс. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание).

Кроме того, изобретение относится к применению таких стабильных аэрозольных композиций в форме раствора в предупреждении и терапии заболеваний дыхательных путей, в частности обструктивных респираторных расстройств, таких как астма и ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких).

Предшествующий уровень техники

Гликопиррония бромид (также известный как гликопирролат) представляет собой антихолинергическое средство, блокирующее мускариновые М3-рецепторы, применяемое для уменьшения слюноотделения, ассоциированного с введением некоторых обезболивающих средств, и в качестве вспомогательной терапии для пептических язв. Также описано, что он является эффективным в лечении астматических симптомов (Hansel et al., Chest 2005; 128: 1974-1979).

WO 2005/107873 относится к применению гликопирролата для лечения детской астмы.

В WO 01/76575 раскрыта композиция с контролируемым высвобождением для доставки гликопирролата в легкие. Композиция предназначена для применения в лечении респираторных заболеваний, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Заявка на патент сосредоточена, главным образом, на сухих порошковых композициях, подходящих для доставки посредством сухого порошкового ингалятора (DPI).

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

WO 2005/110402 относится к комбинациям гликопирролата с бета-2-агонистом инданового класса или класса бензотриазол-2-оновых производных для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

WO 2006/105401 относится к комбинациям антихолинергического средства, кортикостероида и длительно действующего бета-2-агониста для предупреждения и лечения респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, при этом гликопирролат входит в число возможных антихолинергических средств.

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

WO 2007/057221 и WO 2007/057219, соответственно, относятся к комбинациям гликопиррониевой соли с бета-2-агонистом (или аналогом), представляющим собой инданильное производное, или с противовоспалительным стероидом, в частности с мометазона фууроатом.

В примере 4 WO 00/07567 раскрыта аэрозольная композиция в форме суспензии, где к смеси микронизированных активных веществ, а именно формотерола фумарата, гликопиррония бромида и динатрийкромогликата, добавлена пропеллентная смесь ГФА (гидрофторалкан) и закись азота вместе с 2% масс. этанола.

В монографии по гликопиррония бромиду "Martindale. The complete drug reference", Jan. 2002 (стр. 467) показано, что в исследованиях на совместимость этого вещества с водными инфузионными растворами для инъекций и добавками стабильность гликопиррония бромида выше рН 6 вызывает сомнения вследствие сложнэфирного гидролиза.

В US 2002/025299 раскрыты находящиеся под давлением аэрозольные композиции разных активных ингредиентов, среди которых есть формотерол или его комбинации с беклометазона дипропионатом, в форме раствора, дополнительно подкисленные HCl и подвергнутые хранению в определенных баллонах, таких как баллоны из нержавеющей стали либо анодированного алюминия или даже облицованные инертным органическим покрытием.

В WO 2005/074900 раскрыта ингалируемая комбинация антихолинергического средства с бета-2 миметическим средством для лечения воспалительных или обструктивных респираторных заболеваний; в примерах приведены композиции R,R-энантиомера гликопиррония бромида в комбинации с формотеролом: в виде композиции для DPI или суспензии для рMDI.

В US 2006/0257324 раскрыта доставка комбинации двух или более лекарственных средств, раство-

ренных в системе пропеллент ГФА-соразтворитель, имеющих по существу одинаковое распределение частиц по размерам, что делает возможным их совместное осаждение в одной и той же области легочного тракта. Эти композиции содержат бета-2-агонист (примерами являются формотерол или кармотерол) и кортикостероид (примером является беклометазона дипропионат) или антихолинергическое средство, такое как ипратропия, окситропия, тиотропия или гликопиррония бромид, причем эти последние вещества только в общем процитированы в описании.

Формотерол представляет собой лекарственное средство - агонист бета-2-адренергических рецепторов, способное к расслаблению гладкой мышцы в бронхах и раскрытию дыхательных путей для облегчения обструктивных состояний. Его обычно применяют для лечения астмы и других респираторных заболеваний.

Недавно стала доступной под торговой маркой Foster® эффективная терапевтическая комбинация, содержащая формотерола фумарат и беклометазона дипропионат (БДП). Указанный продукт разработан для доставки в легкие посредством различных аэрозольных средств, включающих также дозирующие ингаляторы под давлением (pMDI).

В этом отношении известно, что аэрозольные растворы формотерола фумарата являются относительно нестабильными и имеют короткий срок хранения, если хранятся в неоптимальных условиях. Для устранения этого недостатка композиция Foster® была должным образом доработана путем включения подходящего количества неорганической кислоты с целью стабилизации формотерольного компонента в выбранном очевидном диапазоне pH, например как описано в EP 1157689.

В WO 2011/076843 заявителем дополнительно раскрыты аэрозольные композиции в форме раствора для pMDI, содержащие гликопиррония бромид в комбинации с формотеролом или его солями, возможно включающие ингаляционный кортикостероид, такой как БДП, где добавлено подходящее количество минеральной кислоты, в частности 1M HCl в диапазоне 0,1-0,3 мкг/мкл, чтобы и формотерольный и гликопиррония бромидный компоненты были должным образом стабилизированы. Кроме того, вышеуказанные композиции делали возможным поддержание количества продукта разложения, называемого в данном описании DP3, на низких уровнях.

Однако при использовании относительно высоких количеств кислоты в качестве стабилизирующего вспомогательного средства для формотерольного и гликопиррониевого компонентов количество DP3, обнаруженное после хранения в течение 3 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%, в действительности было значительным.

Следовательно, как раскрыто в WO 2011/076843, может, таким образом, потребоваться дополнительная стадия, включающая удаление кислорода из свободного пространства над продуктом в аэрозольном контейнере, например путем включения стадии кислородной очистки посредством вакуумного опрессовывания в процессе заполнения аэрозольного контейнера, для того чтобы снизить содержание DP3.

Во время разработки состава таких комбинаций продукт разложения DP3 далее был идентифицирован как представляющий собой N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид (см. аналитические подробности в экспериментальной части).

Так как образование этого продукта разложения, когда оно при его количественной оценке значительно выше порога идентификации / квалификационного порога (не менее 1,0% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание [как определено в ICH Guideline Q3B(R2)]) может представлять собой потенциальную проблему для таких комбинированных композиций для pMDI, особенно полезным может быть метод снижения содержания DP3 ниже приемлемого порога, отличный от известных способов, включающих удаление кислорода и требующий стадии специальной очистки при заполнении аэрозольного контейнера во время изготовления.

Таким образом, было бы желательно предложить клинически полезный аэрозольный комбинированный продукт, сочетающий в себе терапевтические эффекты формотерола или его солей, или сольвата указанной соли и гликопиррония бромида, возможно вместе с дополнительными активными ингредиентами, такими как ингаляционные кортикостероиды, в частности с беклометазона дипропионатом, для того, чтобы каждый отдельный фармацевтически активный компонент должным образом доставлять в легкие в эффективных и согласующихся дозах в течение длительного срока годности продукта и, в идеальном варианте, без необходимости в особых температурных или влажностных условиях хранения, которые иначе могли бы потребоваться для поддержания низких уровней продуктов разложения, таких как DP3.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что вышеуказанные комбинированные композиции при хранении соответствующим образом в алюминиевых баллонах, которые с внутренней стороны покрыты смолой, содержащей фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер, дополнительно снабженных стандартными клапанами, дают возможность минимизировать количества продуктов разложения в течение их срока хранения, в частности количество DP3 даже ниже порога обнаружения, что было определено после хранения в жестких температурных и влажностных условиях.

Краткое изложение сущности изобретения

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложен дозирующий ингалятор под давлением, содержащий аэрозольный баллон, покрытый с внутренней стороны смолой, содержащей фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер, где указанный баллон содержит фармацевтическую аэрозольную композицию в форме раствора, содержащую:

- а) гликопиррония бромид в дозе в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание;
- б) формотерол или его соль, или сольват указанной соли в дозе в диапазоне от 1 до 25 мкг на срабатывание;
- в) пропеллент ГФА (гидрофторалкан);
- г) сорастворитель; и
- д) стабилизирующее количество минеральной кислоты.

Предпочтительно, в указанной композиции количество продукта разложения формотерола, представляющего собой N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид, ниже 0,10% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола fumarата 6 мкг/срабатывание при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Предпочтительно, указанное стабилизирующее количество минеральной кислоты представляет собой количество кислоты, эквивалентное 1М соляной кислоте в диапазоне от 0,15 до 0,28 мкг/мкл.

Более предпочтительно, указанное стабилизирующее количество минеральной кислоты представляет собой количество кислоты, эквивалентное 1М соляной кислоте в диапазоне от 0,200 до 0,240 мкг/мкл.

Еще более предпочтительно, указанное стабилизирующее количество минеральной кислоты представляет собой количество кислоты, эквивалентное 1М соляной кислоте в диапазоне от 0,200 до 0,227 мкг/мкл.

Предпочтительно, указанный сорастворитель представляет собой этанол.

Предпочтительно, указанная соль формотерола представляет собой формотерола fumarат.

Предпочтительно, указанная сольватная форма соли формотерола представляет собой формотерола fumarата дигидрат.

Предпочтительно, указанная фармацевтическая аэрозольная композиция в форме раствора дополнительно содержит один или более фармацевтически активных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из бета-2-агонистов, ингаляционных кортикостероидов, антимускариновых агентов и ингибиторов фосфодиэстеразы-4.

Предпочтительно, указанный ингаляционный кортикостероид выбран из группы беклометазона дипропионата, будесонида или его 22R-эпимера, циклезонида, флунизонида, флутиказона пропионата, флутиказона фуurato, мометазона фуurato, бутиксокорта, триамцинолона ацетонида, триамцинолона, метилпреднизолон, преднизона, лотепреднола и рофлепонида.

Предпочтительно, указанный ингаляционный кортикостероид представляет собой беклометазона дипропионат и присутствует в количестве в диапазоне от 50 до 250 мкг на срабатывание.

Предпочтительно, указанный ингаляционный кортикостероид представляет собой будесонид и присутствует в количестве в диапазоне от 50 до 250 мкг на срабатывание.

Предпочтительно, общий уровень продуктов разложения формотерола ниже 10% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола fumarата 6 мкг/срабатывание, и остаточный уровень формотерола fumarата выше 90% мас./мас. по отношению к его исходному содержанию при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Более предпочтительно, указанный общий уровень продуктов разложения формотерола ниже 2% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола fumarата 6 мкг/срабатывание, и остаточный уровень формотерола fumarата выше 95% мас./мас. по отношению к его исходному содержанию при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения количества продукта разложения формотерола, представляющего собой N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид (DP3), в течение срока хранения фармацевтической аэрозольной композиции в форме раствора, предназначенной для применения в дозирующем ингаляторе под давлением, содержащей:

- а) гликопиррония бромид в дозе в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание;
- б) формотерол или его соль, или сольват указанной соли в дозе в диапазоне от 1 до 25 мкг на срабатывание;
- в) пропеллент ГФА;
- г) сорастворитель;
- д) стабилизирующее количество минеральной кислоты,

отличающемся тем, что указанный способ включает содержание вышеупомянутой композиции в аэрозольном баллоне, покрытом с внутренней стороны смолой, содержащей фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер.

Предпочтительно, способ по изобретению дополнительно отличается тем, что общий уровень продуктов разложения формотерола ниже 10% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание, и остаточный уровень формотерола фумарата выше 90 мас./мас. по отношению к его исходному содержанию при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Более предпочтительно, способ по изобретению дополнительно отличается тем, что общий уровень продуктов разложения формотерола ниже 2% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание, и остаточный уровень формотерола фумарата выше 95% мас./мас. по отношению к его исходному содержанию при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Подробное описание предпочтительных воплощений

Неожиданно было обнаружено, что в фармацевтической аэрозольной композиции в форме раствора, предназначенной для применения в дозирующем ингаляторе под давлением, содержащей:

- а) гликопиррония бромид в дозе в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание;
- б) формотерол или его соль, или сольват указанной соли в дозе в диапазоне от 1 до 25 мкг на срабатывание;
- в) пропеллент ГФА;
- г) соразтворитель;
- д) стабилизирующее количество минеральной кислоты и возможно
- е) ингаляционный кортикостероид,

вследствие использования металлического баллона, имеющего специфическое внутреннее покрытие, содержащее фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер, уровень продукта разложения, представляющего собой N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид, образованного в результате взаимодействия формотерола и гликопиррония бромида, поддерживается ниже значения 0,10% мас./мас., представляющего собой предел количественного определения (по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание), при хранении композиции в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев независимо от типа используемого дозирующего клапана.

Находящаяся под давлением аэрозольная композиция настоящей комбинации в форме раствора, изготовленная с этим специальным контейнером, после хранения в течение 6 месяцев при 25°C и ОВ 60% в дополнение к уровню продукта разложения DP3 ниже предела количественного определения 0,10% масс./масс. (по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание) показала общий уровень продуктов разложения формотерола в приемлемых пределах ниже 10% масс./масс. (по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание), предпочтительно ниже 3% мас./мас. и наиболее предпочтительно ниже 2% мас./мас., и сохранение остаточного уровня формотерола фумарата, наиболее нестабильного компонента композиции, выше 90% мас./мас., предпочтительно выше 92% и наиболее предпочтительно выше 95% мас./мас. по отношению к его исходному содержанию.

Уровни гликопиррония бромида и возможного ингаляционного кортикостероида поддерживались почти такими же, как соответствующие исходные уровни.

Другие виды баллонов, с внутренней стороны покрытых разными полимерами или с использованием технологий пассивирования, имеющиеся в продаже, не были способны контролировать образование указанного конкретного продукта разложения и релевантный профиль химической стабильности компонентов указанной комбинации.

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 этих чистых энантиомеров или диастереомеров или любой их комбинации можно применять при осуществлении настоящего изобретения на практике. В одном воплощении изобретения рацемическая смесь (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромида, определенная как трео-смесь, также известная как гликопирролат, является предпочтительной. Гликопиррония бромид присутствует в композиции в количестве в диапазоне от 0,005 до 0,14% (мас./мас.), предпочтительно от 0,008 до 0,090% (мас./мас.), более предпочтительно от 0,01 до 0,045% (мас./мас.), где % (мас./мас.) означает количество по массе компонента, выраженное в виде процента по отношению к суммарной 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.

Формотерол, обычно применяемый в терапии в виде рацемической смеси (R,R), (S,S), химически определен как (±),(R*,R*)-N-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид, может находиться в виде форме свободного основания или его соли либо сольвата. Предпочтительно формотерол предлагается в форме его фумаратной соли; более предпочтительно, сольватная форма соли формотерола представляет собой формотерола фумарата дигидрат. Формотерола фу-

марат можно, например, использовать в композиции в количестве 0,002-0,08% масс./масс., предпочтительно 0,005-0,02% мас./мас.

Предпочтительно, когда фармацевтически активные компоненты композиции полностью и гомогенно растворены в смеси пропеллента и соразтворителя, то есть композиция предпочтительно представляет собой композицию в форме раствора.

В настоящем изобретении при ссылке на композицию в форме раствора, где активные ингредиенты полностью растворены в композиции, когда в описании в общем цитируется формотерола фумарат, подразумевают обе формы: формотерола фумарат и формотерола фумарата дигидрат, который представляет форму его сольвата, имеющуюся в продаже.

Соразтворитель, включенный в композиции согласно изобретению, имеет более высокую полярность, чем пропеллент, и может включать одно или более веществ, таких как фармацевтически приемлемый спирт или полиол, в количестве, допускающем солиubilизацию фармацевтически активных компонентов композиции (формотерола фумарата, гликопиррония бромида и, возможно, ингаляционного кортикостероида) в пропелленте.

Предпочтительно спиртовой соразтворитель выбран из группы низших разветвленных или линейных алкиловых (C₁-C₄) спиртов, таких как этанол и изопропиловый спирт. Предпочтительно соразтворитель представляет собой этанол.

Предпочтительно полиоловый соразтворитель выбран из глицерина, пропиленгликоля или полиэтиленгликоля.

Концентрация соразтворителя будет варьироваться в зависимости от конечной концентрации активного ингредиента в композиции и от типа пропеллента. Например, этанол можно применять в концентрации, входящей в диапазон от 5 до 30% (масс./масс.), предпочтительно от 8 до 25% (мас./мас.), более предпочтительно от 10 до 15% (мас./мас.). В одном из предпочтительных воплощений концентрация этанола равна примерно 12% (мас./мас.).

Пропеллентный компонент композиции может представлять собой любой находящийся под давлением сжиженный пропеллент и предпочтительно представляет собой гидрофторалкан (ГФА) или смесь разных ГФА; более предпочтительно, выбранных из группы, состоящей из ГФА 134а (1,1,1,2-тетрафторэтан), ГФА 227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) и их смесей. Предпочтительный ГФА представляет собой ГФА 134а. ГФА могут присутствовать в композиции в количестве в диапазоне от 70 до 95% (мас./мас.), предпочтительно от 85 до 90% (мас./мас.).

Соотношение пропеллента к соразтворителю в композиции находится в диапазоне от 70:30 до 95:5 (мас./мас.).

Стабилизирующее количество минеральной кислоты, достаточное для стабилизации гликопиррония бромида и формотерола, представляет собой количество кислоты, эквивалентное 1М соляной кислоте (HCl) в диапазоне от 0,1 до 0,3 мг/мл композиции, предпочтительно от 0,15 до 0,28 мг/мл, более предпочтительно от 0,18 до 0,26 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,200 до 0,240 мг/мл, наиболее предпочтительно от 0,200 до 0,227 мг/мл и в частности от 0,213 до 0,222 мг/мл композиции.

HCl с другой молярностью или альтернативные неорганические кислоты (минеральные кислоты) могут заменять 1М HCl в композиции согласно изобретению. Например, при использовании кислоты в концентрации, отличной от 1М HCl, ее количество должно быть пропорционально по отношению к концентрации в соответствии с расчетами, известными специалисту в области техники.

Альтернативные кислоты могут представлять собой любую фармацевтически приемлемую одноосновную или многоосновную кислоту, такую как (без ограничения) галогеноводороды (соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и так далее), фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота и галогеноксиокислоты.

Возможно, аэрозольная композиция в форме раствора может содержать другие фармацевтические эксципиенты или добавки, известные в области техники. В частности, композиции согласно изобретению могут содержать один или более низколетучих компонентов. Низколетучие компоненты являются полезными для увеличения масс-медианного аэродинамического диаметра (ММАД) частиц аэрозоля при срабатывании ингалятора и/или улучшения растворимости активного ингредиента в смеси пропеллент/соразтворитель.

Низколетучий компонент, когда присутствует, имеет давление пара при 25°C ниже 0,1 кПа, предпочтительно ниже 0,05 кПа. Примеры низколетучих компонентов представляют собой сложные эфиры, такие как изопропилмирилат, аскорбилмирилат, сложные эфиры токоферола; гликоли, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин; и поверхностно-активные агенты, такие как насыщенные органические карбоновые кислоты (например, лауриновая, миристиновая, стеариновая кислота) или ненасыщенные карбоновые кислоты (например, олеиновая или аскорбиновая кислота).

Количество низколетучего компонента 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 в композиции возможно добавлять воду в количестве, входящем в диапазон от 0,005 до 0,3% (мас./мас.), для благоприятного воздействия на растворимость активного ингредиента без увеличения ММАД капелек аэрозоля при нажатии.

Предпочтительно, композиции согласно изобретению не содержат эксципиентов (таких как поверхностно-активные вещества), отличных от соразтворителя, пропеллента и стабилизирующего количества кислоты.

Фармацевтические композиции согласно изобретению кроме того могут содержать один или более дополнительных фармацевтически активных агентов для отдельного, последовательного или одновременного применения. Один или более дополнительных фармацевтически активных агентов композиции включают любой активный ингредиент, известный в области техники для профилактики или лечения респираторных заболеваний и их симптомов. Примеры одного или более дополнительных фармацевтически активных агентов выбирают из следующих классов:

бета-2-агонист, выбранный из группы сальбутамола, фенотерола, кармотерола (ТА-2005; CHF 4226), индакатерола, милвистерола, вилантерола (GSK 642444), олодатерола, абедитерола, тербуталина, сальметерола, битолтерола, метапротеренола и их солей, возможно в форме единственного стереоизомера или его смеси;

ингаляционный кортикостероид, выбранный из группы беклометазона дипропионата, будесонида или его 22R-эпимера, циклезонида, флунизонида, флутиказона пропионата, флутиказона фууроата, мометазона фууроата, бутиксокта, триамцинолона ацетонида, триамцинолона, метилпреднизолона, преднизона, лотепреднола и рофлепонида;

антимускариновое лекарственное средство, выбранное из метскополамина, ипратропия, окситропия, тропия, тиотропия, аклидиния и умеклидиния в виде бромидной соли или соли с любым другим фармацевтически приемлемым противоионом;

ингибитор фосфодиэстеразы-4 (PDE-4), выбранный из CHF 6001, циломиласта, рофлумиласта, теомиласта, оглемиласта и их солей.

В предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению содержит ингаляционный кортикостероид, выбранный из беклометазона дипропионата (БДП), будесонида, флутиказона фууроата, флутиказона пропионата и мометазона фууроата в дополнение к компонентам: формотерола фуурату и гликопиррония бромиду. В этом воплощении более предпочтительный ингаляционный кортикостероид выбран из БДП и будесонида. БДП или будесонид присутствуют в количестве 0,02-0,8% мас./мас., более предпочтительно 0,042-0,43% мас./мас. Наиболее предпочтительный ингаляционный кортикостероид представляет собой БДП.

Композиции согласно изобретению можно вдыхать из любого известного подходящего устройства MDI, находящегося под давлением. Желательные дозы отдельных фармацевтически активных компонентов композиции зависят от индивидуальности компонента и типа и серьезности болезненного состояния, но предпочтительно представляют собой такие, чтобы доставлять терапевтическое количество активного ингредиента за одно или два срабатывания. В общем, дозы активного ингредиента находятся в диапазоне примерно 0,5-1000 мкг на срабатывание, например примерно 1-300 мкг/срабатывание, и иногда примерно 5-150 мкг/срабатывание. Специалист в этой области знает, как определить подходящую дозу для каждого отдельного фармацевтически активного ингредиента.

Что касается формотерола фуурата в его дигидратной форме, то предпочтительная доза находится в диапазоне от 1 до 24 мкг на срабатывание, более предпочтительно в диапазоне от 6 до 12 мкг на срабатывание. В конкретном воплощении доза формотерола фуурата дигидрата составляет 6 или 12 мкг на срабатывание.

Что касается гликопиррония бромиды, то предпочтительная доза находится в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание, более предпочтительно в диапазоне от 6 до 25 мкг на срабатывание. В конкретном воплощении доза гликопиррония бромиды составляет 6, 12,5 или 25 мкг на срабатывание.

Что касается возможного компонента, когда он выбран из ингаляционного кортикостероида, то предпочтительная доза находится в диапазоне от 20 до 1000 мкг на срабатывание, предпочтительно в диапазоне от 50 до 250 мкг на срабатывание. В конкретных воплощениях доза беклометазона дипропионата и будесонида выбрана из 50, 100 или 200 мкг на срабатывание.

Фармацевтической композицией согласно изобретению заполняют устройства pMDI, известные в области техники. Указанные устройства содержат баллон, снабженный дозирующим клапаном. Срабатывание дозирующего клапана позволяет высвобождать небольшую порцию аэрозольного продукта.

Часть или все баллоны, известные в области техники, могут быть изготовлены из металла, например алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. Альтернативно, контейнер может представлять собой пластиковый баллон или покрытую пластиком стеклянную бутылку.

У металлических контейнеров для pMDI часть их внутренних поверхностей или все их внутренние поверхности могут быть облицованы или пассивированы инертным органическим или неорганическим покрытием, наносимым путем обычного нанесения слоя или путем плазменного нанесения слоя. Примеры покрытий представляют собой эпоксифенольные смолы, перфторированные полимеры, такие как перфторалкоксилан, перфторалкоксилалкилен, перфторалкилены, такие как политетрафторэтилен (Тетфлон), фторированный этилен-пропилен (ФЭП), полиэфирсульфон (ПЭС) или смеси фторированный этилен-пропилен - полиэфирсульфон (ФЭП-ПЭС) или их комбинации. Другие подходящие покрытия могут

представлять собой полиамид, полимид, полиамидимид, полифениленсульфид или их комбинации.

Согласно изобретению баллоны имеют внутреннюю поверхность, покрытую смолой, содержащей ФЭП полимер или смесь ФЭП-ПЭС.

Подходящие баллоны имеются в продаже от производителей, таких как, например, 3M, Presspart и Pressteck.

Баллон закрыт дозирующим клапаном для доставки терапевтически эффективной дозы активных ингредиентов. Обычно блок дозирующего клапана включает кольцо, имеющее образованное в ней отверстие, литой корпус, прикрепленный к кольцу, который удерживает дозирующую камеру, шток, состоящий из сердечника и удлинителя сердечника, внутреннее и наружное уплотнения вокруг дозирующей камеры, пружину вокруг сердечника и прокладку для предупреждения утечки пропеллента через клапан.

Уплотнительная прокладка и уплотнения вокруг дозирующего клапана могут содержать эластомерный материал, выбранный из ЭПДМ (этиленпропилендиеновый мономер), неопрена и бутилкаучука. Среди бутилкаучуков предпочтительными являются хлорбутилкаучук и бромбутилкаучук. Особенно предпочтительным является ЭПДМ.

Дозирующая камера, сердечник и удлинитель сердечника изготовлены с использованием подходящих материалов, такие как нержавеющая сталь, сложные полиэфиры (например, полибутилентерефталат (ПБТ)) или ацетали. Пружина изготовлена из нержавеющей стали, возможно содержащей титан. Кольцо может быть изготовлено из металла, например алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. Подходящие клапаны имеются в продаже от производителей, таких как, например, Valois-Aptar, Bepak plc, V.A.R.I., 3M-Neotech Ltd., Rexam, Coster.

pMDI приводится в действие посредством дозирующего клапана, способного доставлять объем в диапазоне от 25 до 150 мкл, предпочтительно в диапазоне от 50 до 100 мкл и более предпочтительно 50 мкл или 63 мкл на срабатывание.

Для удобства каждый заполненный контейнер перед использованием вставляют в подходящее канальное устройство с образованием дозирующего ингалятора для введения лекарственного средства в легкие пациента. Подходящие канальные устройства включают, например, клапанный актуатор и цилиндрический или конусовидный канал, через который лекарственное средство можно доставлять из заполненного контейнера при помощи дозирующего клапана в рот пациента, например мундштуковый актуатор.

В типичной компоновке шток клапана помещен в держатель штока клапана в блоке сопла, имеющем проход, ведущий в расширительную камеру. Расширительная камера имеет выпускной проход, который переходит в мундштук. Выпускные проходы актуатора, имеющие диаметр в диапазоне 0,15-0,45 мм и длину от 0,30 до 1,7 мм, обычно являются подходящими. Предпочтительно используют проход, имеющий диаметр от 0,2 до 0,45 мм, например 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 или 0,42 мм.

В некоторых воплощениях изобретения может быть полезным использование проходов актуатора, имеющих диаметр в диапазоне от 0,10 до 0,22 мм, в частности от 0,12 до 0,18 мм, таких как описано в WO 03/053501. Применение указанных тонких проходов также может увеличить период образования облака и, следовательно, может облегчить координацию образования облака с медленным вдыханием, совершаемым пациентом.

Подходящие актуаторы для доставки композиции согласно изобретению представляют собой традиционные актуаторы, у которых продольная ось баллона (совмещенная с продольной осью держателя штока клапана) расположена под углом большим или равным 90° по отношению к продольной оси мундштука, которая обычно совмещена с проходом актуатора, но также можно использовать актуатор согласно WO 2012/032008, у которого продольная ось выпускного прохода актуатора совмещена с продольной осью держателя штока клапана.

Другие подходящие актуаторы для доставки композиции согласно изобретению раскрыты в WO 2014/033057, где проход блока сопла характеризуется присутствием трубчатого элемента, переходящего из отверстия прохода в мундштучную часть в направлении продольной оси, совмещенной с продольной осью мундштучной части. В частности, указанный трубчатый элемент установлен так, чтобы заключить отверстие прохода в карман.

В случае, когда следует избегать попадания воды в композицию, может быть желательным обращение продукта MDI в эластичную упаковку, способную противостоять попаданию воды. Также может быть желательным включение в упаковку вещества, способного адсорбировать любой пропеллент и растворитель, который может просочиться из контейнера (например, силикагель или молекулярное сито).

Возможно, устройство MDI, заполненное композицией согласно изобретению, можно применять вместе с подходящими вспомогательными устройствами, благоприятствующими правильному использованию ингалятора. Указанные вспомогательные устройства имеются в продаже и в зависимости от их формы и размера известны как "спейсеры", "резервуары" или "расширительные камеры". Volumatic™ представляет собой, например, один из наиболее широко известных и используемых резервуаров, в то время как Aerochamber™ представляет собой один из наиболее широко используемых и известных спей-

серов. Подходящая расширительная камера описана, например, в WO 01/49350.

Композицию согласно изобретению также можно применять с обычными находящимися под давлением активируемыми дыханием ингаляторами, такими как ингаляторы, известные под зарегистрированными торговыми марками Easi-Breathe™ и Autohaler™.

Композицию согласно изобретению также можно вводить с помощью актуатора, снабженного механическим или электронным счетчиком доз или индикатором доз, известным в области техники, который может быть установлен снаружи над актуатором или интегрирован внутрь актуатора. Такой счетчик доз или индикатор доз может показать, соответственно, количество или диапазон введенных доз и/или количество или диапазон доз, все еще остающихся в баллоне.

Эффективностью устройства MDI является функция дозы, осажденной в соответствующей области легких. На осаждение влияет распределение частиц композиции по аэродинамическому размеру, которое можно охарактеризовать *in vitro* посредством нескольких параметров.

Распределение частиц композиции согласно изобретению по аэродинамическому размеру можно охарактеризовать, используя каскадный импактор, согласно методу, описанному в 7^{ом} издании европейской фармакопеи, 2013 (7.8), часть 2.9.18. Используют прибор E (Apparatus E), работающий в диапазоне скоростей потока от 30 л/мин до 100 л/мин. Осаждение лекарственного средства на каждой чашке каскадного импактора определяют посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Могут быть определены следующие параметры частиц, выпущенных посредством находящегося под давлением MDI:

- 1) масс-медианный аэродинамический диаметр (ММАД) представляет собой диаметр, вокруг которого в равной степени распределены массовые аэродинамические диаметры выпущенных частиц;
- 2) доставленную дозу рассчитывают, исходя из кумулятивного осаждения в каскадном импакторе, деленного на число срабатываний на эксперимент;
- 3) вдыхаемая доза (доза тонкодисперсных частиц, FPD) соответствует массе частиц с диаметром не более 5 микрон, деленной на число срабатываний на эксперимент;
- 4) вдыхаемая фракция (фракция тонкодисперсных частиц, FPF) представляет собой процентное соотношение между вдыхаемой дозой и доставленной дозой;
- 5) "сверхвысокодисперсную" дозу получают, исходя из осаждения из чашки 6 (C6) на фильтре, который соответствует частицам с диаметром не более 1,4 мкм, деленного на число срабатываний на эксперимент.

Растворы согласно изобретению способны к обеспечению, при срабатывании устройства pMDI, в котором они содержатся, суммарной FPF выше 25%, предпочтительно выше 30%, более предпочтительно выше 35%.

Кроме того, композиции согласно изобретению способны к обеспечению, при срабатывании, фракции выше или равной 15% выпущенных частиц с диаметром, равным или меньше 1,4 микрон, определенной по содержанию чашек от C6 до фильтра (C6-F) каскадного импактора, относительно суммарной дозы тонкодисперсных частиц, собранных в чашках от C3 до фильтра (C3-F) импактора. Предпочтительно, фракция выпущенных частиц с диаметром равным или меньше 1,4 микрон выше или равна 20%, более предпочтительно выше 25%.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложен способ заполнения аэрозольного ингалятора композицией согласно изобретению. Общеизвестные способы и оборудование для изготовления нерасфасованной продукции, хорошо известные в области производства фармацевтических аэрозолей, можно использовать для изготовления крупномасштабных партий для промышленного производства заполненных контейнеров.

Первый способ включает:

а) получение раствора гликопиррония бромид, формотерола фумарата и, возможно, ингаляционно-го кортикостероида, предпочтительно выбранного из беклометазона дипропионата и будесонида, в соразвителе (например, этаноле), минеральной кислоте, пропелленте, содержащем ГФА, и возможном низкотлетучем компоненте при температуре от -50 до -60°C, при которой композиция не испаряется;

б) заполнение баллона в холодных условиях полученным раствором и в) установку клапана на пустой баллон и опрессовывание. Альтернативный способ включает:

а) получение раствора гликопиррония бромид, формотерола фумарата и, возможно, ингаляционно-го кортикостероида, предпочтительно выбранного из беклометазона дипропионата и будесонида, в соразвителе (например, этаноле), минеральной кислоте и возможном низкотлетучем компоненте;

б) заполнение открытого баллона нерасфасованным раствором;

в) установку клапана на баллон и опрессовывание и

г) заполнение баллона пропеллентом ГФА под давлением через клапан. Дополнительный альтернативный способ включает:

а) получение раствора гликопиррония бромид, формотерола фумарата и, возможно, ингаляционно-го кортикостероида, предпочтительно выбранного из беклометазона дипропионата и будесонида, в соразвителе (например, этаноле), минеральной кислоте, пропелленте, содержащем ГФА, и возможном низкотлетучем компоненте с использованием сосуда под давлением;

- б) установку клапана на пустой баллон и опрессовывание и
- в) заполнение баллона конечным раствором под давлением через клапан.

В одном воплощении изобретения кислород по существу удаляют из свободного пространства над продуктом в аэрозольном контейнере, используя обычные способы для дополнительной стабилизации формотерольного компонента, особенно при более высоких концентрациях кислоты. Это может быть достигнуто различным образом, в зависимости от способа заполнения контейнера. Очистка может быть достигнута, например, посредством вакуумного опрессовывания или посредством использования пропеллента. В предпочтительном воплощении второй способ заполнения, описанный выше, модифицируют путем включения стадии кислородной очистки в стадию (в) вакуумного опрессовывания.

Упакованная композиция согласно изобретению является стабильной в течение длительных периодов времени, если хранится при нормальных температурных и влажностных условиях. В предпочтительном воплощении упакованная композиция является стабильной в течение 6 месяцев при 25°C и ОВ 60%, более предпочтительно в течение по меньшей мере 9 месяцев. Стабильность оценивают путем измерения содержания остаточного активного ингредиента и содержания примесей/продуктов разложения. "Стабильная" композиция, как определено в данном описании изобретения, означает, что содержание остаточного активного ингредиента составляет по меньшей мере примерно 90% мас./мас. (что представляет собой содержание в процентах по массе по отношению к его исходному содержанию в момент времени 0), предпочтительно по меньшей мере примерно 95% мас./мас.; и что общее содержание продукта разложения составляет не более, чем примерно 10% по массе по отношению к исходному содержанию активного ингредиента в момент времени 0, предпочтительно не более, чем примерно 5% по массе в заданный момент времени, при измерении посредством ВЭЖХ в УФ (ультрафиолетовом) диапазоне и в видимой части спектра.

Оптимизированные стабильные композиции отвечают требованиям руководства ICH (Международной конференции по гармонизации) Quideline Q1A(R2), относящимся к тестированию лекарственного продукта на стабильность для целей регистрации лекарственного средства.

Композиции комбинированного продукта согласно изобретению можно применять для профилактических целей, или для терапевтических целей, или для облегчения симптомов широкого диапазона состояний, и в одном аспекте изобретение, таким образом, относится к применению любой из этих фармацевтических композиций в качестве лекарственного средства. В частности, комбинированные продукты согласно изобретению являются полезными в предупреждении или лечении многих респираторных расстройств, таких как астма всех типов и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Следовательно, в заявке также раскрыт способ предупреждения и/или лечения респираторного заболевания, такого как астма и ХОБЛ, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно изобретению.

В заявке также раскрыто применение фармацевтических композиций согласно изобретению для терапевтического или паллиативного лечения или предупреждения респираторных заболеваний и их симптомов.

Респираторные расстройства, в отношении которых применение фармацевтических композиций согласно изобретению также 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 (ОПЛ), муковисцидоз, ринит и респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Пример 1. Стабильность аэрозольной композиции тройной комбинации в форме раствора, хранившейся в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%.

Исследование проводили для изучения стабильности тройной комбинации формотерола фумарата (ФФ), гликопиррония бромид (ГЛИ) и беклометазона дипропионата (БДП) в аэрозольной композиции в форме раствора, состав которой приведен в Таблице 1, и которую хранили в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в опрессованных баллонах различного типа с разными видами клапанов.

В табл. 1. - состав аэрозольной композиции тройной комбинации формотерола фумарата (ФФ) дигидрата, гликопиррония бромид (ГЛИ) и беклометазона дипропионата (БДП) в форме раствора. Содержание % мас./мас. означает процентное содержание по массе каждого компонента по отношению к суммарной массе композиции.

Таблица 1

Компонент	Масса в мкг на срабатывание (63 мкл)	Масса в мкг/мкл	Содержание % (масс./масс.)
БДП	100	1,59	0,135
ФФ дигидрат	6	0,095	0,0081
ГЛИ	12,5	0,20	0,0169
Этанол (безводный)	8856	140,57	12,000
1М HCl	14	0,22	0,0019
ГФА 134a	64811,5	1028,75	87,820

Партии образцов хранили в перевернутом положении, что считается наихудшим состоянием для стабильности лекарственного продукта, и 3 контейнера из каждой партии анализировали на остаточное содержание активных ингредиентов и всех продуктов разложения формотерола (среди которых DP3: соответствующий N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамиду) в контрольный момент времени 6 месяцев.

Структуру DP3 идентифицировали посредством экспериментов с использованием ВЭЖХ/МС (масс-спектрометрия) / МС, выполненных с разложившимися образцами тройной комбинации формотерола fumarata, гликопиррония бромида и беклометазона дипропионата в аэрозольной композиции в форме раствора.

Для определения положения замещающего атома брома тройную комбинацию дейтерированного формотерола fumarata (N-(3-дейтеро)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида), гликопиррония бромида и беклометазона дипропионата изготавливали в обыкновенных опрессованных алюминиевых баллонах с клапанами, снабженными ЭПДМ (этиленпропилендиеновый мономер)-каучуковыми уплотнениями (RB700 от Bsprak), и хранили при 40°C и ОВ 75% в течение 1 месяца. Анализ продуктов разложения указал на то, что атом дейтерия дейтерированного формотерола fumarata был замещен атомом брома с образованием продукта разложения DP3. Кроме того, синтезировали стандартный образец N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида и охарактеризовывали посредством ¹H-ЯМР и МС/МС анализа. МС/МС-спектр стандартного образца N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида показал картину фрагментации, сопоставимую с картиной фрагментации DP3.

Остаточное содержание каждого активного ингредиента, DP3 и суммарное количество продуктов разложения формотерола измеряли, применяя утвержденный способ на основе ВЭЖХ в УФ диапазоне и в видимой части спектра. Масс-спектрометрический детектор использовали для подтверждения молекулярных масс выявленных продуктов разложения, обнаруженных в каждом баллоне.

Результаты, суммированные в следующей ниже табл. 2, показали, что после 6 месяцев при 25°C/относительной влажности (ОВ) 60% конфигурации, демонстрирующие наилучшие результаты в отношении более высокого содержания активного ингредиента (в частности, гликопиррония бромида и формотерола), наименьших уровней всех продуктов разложения формотерола (по отношению к теоретическому содержанию формотерола fumarata 6 мкг/срабатывание) и, неожиданно, содержания продукта разложения DP3 ниже предела количественного определения 0,10% мас./мас. (по отношению к теоретическому содержанию формотерола fumarata), представляли собой такие, когда композицию хранили в алюминиевых баллонах, с внутренней стороны покрытых смолой, содержащей фторированный этиленпропиленовый (ФЭП) полимер.

Хотя, как известно из приведенного выше документа WO 2011/076843, вакуумное опрессовывание улучшает стабильность композиции посредством удаления кислорода из аэрозольного баллона, неожиданные улучшения стабильности на самом деле были получены в результате использования баллонов, покрытых ФЭП.

Композиция согласно изобретению, упакованная в баллоны, с внутренней стороны покрытые смолой, содержащей фторированный этиленпропиленовый (ФЭП) полимер, показала уровень продукта разложения DP3 ниже предела количественного определения 0,10% мас./мас. (по отношению к теоретическому содержанию формотерола fumarata 6 мкг/срабатывание), суммарные уровни продуктов разложения формотерола ниже 2% мас./мас. (по отношению к теоретическому содержанию формотерола fumarata 6 мкг/срабатывание) и сохранение остаточного уровня формотерола fumarata, наиболее нестабильного компонента композиции, выше 95% мас./мас. после хранения в описанных условиях.

Табл. 2 - результаты теста на стабильность для примера 1, выполненного на композиции, хранившейся в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%.

Таблица 2

БАЛЛОН	КЛАПАН	ОПРЕССОВЫВАНИЕ	ФФ ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	ГЛИ ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	БДП ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	DP3 (% масс./масс. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата)	Суммарное количество продуктов разложения ФОРМОТЕРОЛА (% масс./масс. по отношению к теорети- ческому содержанию формотерола фумарата)
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 1	Нормальное	97,0	99,2	99,5	менее 0,10	1,6
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 1	Вакуумное	96,9	98,9	99,3	менее 0,10	1,6
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 2	Нормальное	98,6	100,2	99,0	менее 0,10	1,8
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 2	Вакуумное	99,6	100,8	99,6	менее 0,10	1,6
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 3	Нормальное	96,1	98,5	97,9	менее 0,10	0,58
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 4	Нормальное	97,7	99,0	99,4	менее 0,10	1,5
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 4	Вакуумное	96,3	98,6	99,1	менее 0,10	0,74
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 5	Нормальное	99,1	100,3	99,2	менее 0,10	1,3
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 5	Вакуумное	98,2	100,0	98,9	менее 0,10	1,8
Покрытый плазменным нанесением алюминий 2	ЭПДМ 2	Нормальное	74,5	99,1	99,7	8,98	16,0
Покрытый плазменным нанесением алюминий 2	ЭПДМ 2	Вакуумное	91,8	101,2	100,6	3,40	5,6
Покрытый плазменным нанесением алюминий 2	ЭПДМ 4	Нормальное	94,8	98,4	98,3	1,21	2,6
Покрытый плазменным нанесением алюминий 2	ЭПДМ 4	Вакуумное	85,2	98,5	98,6	5,00	8,1
Покрытый плазменным нанесением алюминий 2	ЭПДМ 5	Нормальное	93,5	99,2	99,7	1,9	3,7
Анодированный алюминий	ЭПДМ 2	Нормальное	84,6	96,5	99,4	1,4	4,9
Анодированный алюминий	ЭПДМ 3	Нормальное	89,0	98,0	99,1	0,41	4,6
Покрытый плазменным нанесением алюминий 3	ЭПДМ 2	Нормальное	90,6	98,7	99,8	1,8	3,1
Пассивированная фтором поверхность алюминия	ЭПДМ 2	Нормальное	70,0	96,8	99,7	10,4	14,0

Пассивированная фтором поверхность алюминия	ЭПДМ 3	Нормальное	82,4	97,8	99,7	5,2	8,0
Анодированный алюминий	ЭПДМ 6	Нормальное	73,8	85,8	96,5	1,43	11,9
Анодированный алюминий	ЭПДМ 3	Нормальное	83,0	94,4	97,3	0,74	5,4
Пассивированная фтором поверхность алюминия 2	ЭПДМ 6	Нормальное	86,0	95,8	94,5	1,97	5,6
Покрытый плазменным нанесением алюминий 3	ЭПДМ 6	Нормальное	88,0	96,0	94,2	0,66	2,5
Пассивированная фтором поверхность алюминия 2	ЭПДМ 3	Нормальное	82,0	96,8	97,3	5,78	10,4
Покрытый плазменным нанесением алюминий 3	ЭПДМ 3	Нормальное	76,8	96,0	97,5	0,17	4,3

% (мас./мас.), если не определено специально, относится к содержанию по массе каждого вещества по отношению к его исходному содержанию в композиции.

Разные номера около каждого клапана или обозначения баллонов характеризуют различные виды баллона или клапана от одного и того же или разных поставщиков, как представлено ниже.

Клапаны: ЭПДМ 1-3 представляют собой, соответственно, Веспак: RB700, BK700, BK701; ЭПДМ 4-6 представляют собой, соответственно, Artar 808, 810 и 820;

Баллоны: покрытый ФЭП от ЗМ; из анодированного алюминия, из покрытого плазменным нанесением алюминия 2 и 3 и баллоны с пассивированной фтором алюминиевой поверхностью были от Presspart.

Пример 2. Стабильность аэрозольной композиции тройной комбинации в форме раствора, хранившейся в течение 1 месяца при 40°C и относительной влажности (ОВ) 75%.

Дополнительное исследование выполняли для изучения стабильности тройной комбинации формотерола фумарата (ФФ), гликопиррония бромид (ГЛИ) и беклометазона дипропионата (БДП) в аэрозольной композиции в форме раствора, состав которой был таким же, как приведенный в табл. 1 примера 1, и которую хранили в более напряженных условиях, и в частности в течение 1 месяца при 40°C и относительной влажности (ОВ) 75%, используя опрессованные баллоны различного вида с разными видами клапанов.

Партии образцов хранили в перевернутом положении, что считается наихудшим состоянием для стабильности лекарственного продукта, и 3 контейнера из каждой партии анализировали на остаточное содержание активных ингредиентов и всех продуктов разложения формотерола (среди которых DP3: соответствующий N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамиду) в контрольный момент времени 1 месяц.

Остаточное содержание каждого активного ингредиента, DP3 и суммарное количество продуктов разложения формотерола измеряли, применяя утвержденный способ на основе ВЭЖХ в УФ диапазоне и в видимой части спектра. Масс-спектрометрический детектор использовали для подтверждения молекулярных масс выявленных продуктов разложения, обнаруженных в каждом баллоне.

Результаты, суммированные в следующей ниже табл. 3, подтвердили результаты, полученные после 6 месяцев хранения при 25°C и 60% ОВ.

Табл. 3 - результаты теста на стабильность для примера 2, выполненного на композиции, хранившейся в течение 1 месяца при 40°C и относительной влажности (ОВ) 75%.

Таблица 3

БАЛЛОН	КЛАПАН	ОПРЕССО-ВЫВАНИЕ	ФФ ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	ГЛИ ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	БДП ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	DP3 (% масс./масс. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата)	Суммарное количество продуктов разложения ФОРМОТЕРОЛА (% масс./масс. по отношению к теорети- ческому содержанию формотерола фумарата)
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 1	Нормальное	96,2	99,5	99,0	менее 0,10	1,1
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 1	Вакуумное	96,2	99,2	99,7	менее 0,10	1,3
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 2	Нормальное	100,0	101,0	100,0	менее 0,10	1,5
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 2	Вакуумное	100,1	101,0	99,7	менее 0,10	1,5
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 4	Нормальное	98,7	99,5	100,2	менее 0,10	1,0
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 4	Вакуумное	98,6	99,1	99,4	менее 0,10	0,8
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 5	Нормальное	99,5	100,8	99,4	менее 0,10	1,0
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 5	Вакуумное	99,2	100,0	99,6	менее 0,10	1,0
Анодированный алюминий	ЭПДМ 2	Нормальное	90,4	97,0	98,3	0,47	3,2
Покрытый плазменным нанесением алюминий 3	ЭПДМ 2	Нормальное	89,8	98,3	99,0	0,81	2,9
Покрытый плазменным нанесением алюминий 3	ЭПДМ 3	Нормальное	94,0	99,7	100,4	0,15	1,5
Пассивированная фтором поверхность алюминия	ЭПДМ 2	Нормальное	82,7	94,5	96,3	1,7	6,2
Пассивированная фтором поверхность алюминия	ЭПДМ 3	Нормальное	88,0	97,3	99,4	0,98	4,6

% (мас./мас.), если не определено специально, относится к содержанию по массе каждого вещества по отношению к его исходному содержанию в композиции.

Разные номера около каждого клапана или обозначения баллонов характеризуют различные виды баллона или клапана от одного и того же или разных поставщиков, как представлено ниже.

Клапаны: ЭПДМ 1-3 представляют собой, соответственно, Веспак: RB700, BK700, BK701; ЭПДМ 4 и 5 представляют собой, соответственно, Aptar 808, 810;

Баллоны: покрытый ФЭП от 3М; из анодированного алюминия, из покрытого плазменным нанесением алюминия 2 и 3 и баллоны с пассивированной фтором алюминиевой поверхностью были от Press-part.

Пример 3. Стабильность аэрозольной композиции тройной комбинации в форме раствора, хранившейся в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% при различных концентрациях HCl.

Дополнительное исследование выполняли для изучения стабильности тройной комбинации формотерола фумарата (ФФ), гликопиррония бромид (ГЛИ) и беклометазона дипропионата (БДП) в аэрозольных композициях в форме раствора, соответствующих композициям примера 1 (табл. 1), где количество 1М соляной кислоты изменяли в диапазоне от 0,200 до 0,240 мкг/мкл, и хранившихся в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в алюминиевых баллонах согласно изобретению, покрытый ФЭП (как определено ранее), обжатых с клапанами ЭПДМ (вид 2, соответствующий Веспак BK700).

Партии образцов хранили в перевернутом положении, что считается наихудшим состоянием для стабильности лекарственного продукта, и 3 контейнера из каждой партии анализировали на остаточное содержание активных ингредиентов и всех продуктов разложения формотерола (среди которых DP3: соответствующий N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]

фенил]формамиду) в контрольный момент времени 6 месяцев.

Остаточное содержание каждого активного ингредиента, DP3 и суммарное количество продуктов разложения формотерола измеряли, применяя утвержденный способ на основе ВЭЖХ в УФ диапазоне и в видимой части спектра. Масс-спектрометрический детектор использовали для подтверждения молекулярных масс выявленных продуктов разложения, обнаруженных в каждом баллоне.

Результаты, суммированные в следующей ниже табл. 4, подтвердили результаты, полученные после 6 месяцев хранения при 25°C и 60% ОВ, для более подробного диапазона количеств 1М НСl, присутствующей в композиции, хранившейся в покрытых ФЭП баллонах.

Табл. 4 - результаты теста на стабильность для Примера 3, выполненного на композиции в форме раствора, содержащей БДП (100 мкг/доза), ФФ дигидрат (6 мкг/доза), ГЛИ (12,5 мкг/доза), безводный этанол (12% мас./мас.; 8856 мкг/доза), ГФА 134а (вплоть до 100% мас./мас.), 1М НСl (в изменяемых количествах, как указано ниже), хранившейся в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%.

Таблица 4

содержание 1М НСl (мкг/мкл)	ОПРЕССО- ВЫВАНИЕ	ФФ	ГЛИ	БДП	DP3	Суммарное количество продуктов разложения ФОРМОТЕРОЛА (% масс./масс. по отношению к теорети- ческому содержанию формотерола фумарата)
		ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	(% масс./масс. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата)	
0,200	Нормальное	92,1	95,6	96,9	менее 0,10	2,58
0,213	Нормальное	95,3	97,0	96,9	менее 0,10	1,68
0,222	Нормальное	96,8	101,0	102,3	менее 0,10	0,70
0,227	Нормальное	97,3	101,7	103,0	менее 0,10	0,60
0,231	Нормальное	96,5	101,2	102,1	менее 0,10	0,97
0,236	Нормальное	94,8	101,2	102,3	менее 0,10	1,67
0,240	Нормальное	92,1	102,3	101,5	менее 0,10	2,80

Пример 4. Стабильность дополнительной аэрозольной композиции тройной комбинации в форме раствора, хранившейся в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%.

Исследование выполняли для изучения стабильности тройной комбинации формотерола фумарата (ФФ), гликопиррония бромида (ГЛИ) и будесонида в аэрозольной композиции в форме раствора, состав которой приведен в табл. 5, и которую хранили в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в опрессованных баллонах различного вида с разными видами клапанов.

Табл. 5 - состав аэрозольной композиции тройной комбинации формотерола фумарата (ФФ) дигидрата, гликопиррония бромида (ГЛИ) и будесонида в форме раствора. Содержание % мас./мас. означает процентное содержание по массе каждого компонента по отношению к суммарной массе композиции.

Таблица 5

Компонент	Масса в мкг на срабатывание (63 мкл)	Масса в мкг/мкл	Содержание % (масс./масс.)
Будесонид	100	1,59	0,135
ФФ дигидрат	6	0,095	0,0081
ГЛИ	12,5	0,20	0,0169
Этанол (безводный)	8856	140,57	12,000
1М НСl	14	0,22	0,0019
ГФА 134а	64811,5	1028,75	87,820

Партии образцов хранили в перевернутом положении, что считается наихудшим состоянием для стабильности лекарственного продукта, и 3 контейнера из каждой партии анализировали на остаточное содержание активных ингредиентов и всех продуктов разложения формотерола (среди которых DP3: соответствующий N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамиду) в контрольный момент времени 6 месяцев.

Остаточное содержание каждого активного ингредиента, DP3 и суммарное количество продуктов разложения формотерола измеряли, применяя утвержденный способ на основе ВЭЖХ в УФ диапазоне и

в видимой части спектра. Масс-спектрометрический детектор использовали для подтверждения молекулярных масс выявленных продуктов разложения, обнаруженных в каждом баллоне.

Результаты, суммированные в следующей ниже табл. 6, подтвердили, что после 6 месяцев при 25°C/относительной влажности (ОВ) 60% конфигурации, демонстрирующие наилучшие результаты в отношении более высокого содержания активного ингредиента (в частности, гликопиррония бромид и формотерола), наименьших уровней всех продуктов разложения формотерола (по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание) и, главным образом, содержания продукта разложения DP3 ниже предела количественного определения 0,10% мас./мас. (по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата), представляли собой такие, когда композицию хранили в алюминиевых баллонах, с внутренней стороны покрытых смолой, содержащей фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер.

Композиция согласно изобретению, упакованная в баллоны, с внутренней стороны покрытые смолой, содержащей фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер, даже в присутствии другого ингаляционного кортикостероида (будесонида вместо БДП) показала уровень продукта разложения DP3 ниже предела количественного определения 0,10% мас./мас. (по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание), суммарные уровни продуктов разложения формотерола ниже 2% мас./мас. (по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание) и сохранение остаточного уровня формотерола фумарата, наиболее нестабильного компонента композиции, выше 95% мас./мас. после хранения в описанных условиях.

Табл. 6 - результаты теста на стабильность для примера 4, выполненного на композиции, хранившейся в течение 6 месяцев при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%.

Таблица 6

БАЛЛОН	КЛАПАН	ОПРЕССОВЫВАНИЕ	ФФ ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	ГЛИ ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	БУДЕСО- НИД ОСТАТОЧ- НЫЙ (% масс. / масс.)	DP3 (% масс./масс. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата)	Суммарное количество продуктов разложения ФОРМОТЕРОЛА (% масс./масс. по отношению к теорети- ческому содержанию формотерола фумарата)
Покрытый ФЭП алюминий	ЭПДМ 2	Нормальное	97,1	99,0	100,6	менее 0,10	0,82
Пассивированная фтором поверхность алюминия	ЭПДМ 2	Нормальное	91,3	97,3	99,2	1,92	3,86
Покрытый плазменным нанесением алюминий 3	ЭПДМ 2	Нормальное	94,2	96,7	98,6	0,20	0,85

Разные номера около каждого клапана или обозначения баллонов характеризуют различные виды баллона или клапана от одного и того же или разных поставщиков, как представлено ниже.

Клапаны: ЭПДМ 2 представляет собой Bspak BK700.

Баллоны: покрытый ФЭП от 3М; из покрытого плазменным нанесением алюминия 3 и баллоны с пассивированной фтором поверхностью алюминия были от Presspart.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дозирующий ингалятор под давлением, содержащий аэрозольный баллон, покрытый с внутренней стороны смолой, содержащей фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер, где указанный баллон содержит фармацевтическую аэрозольную композицию в форме раствора, содержащую:

- гликопиррония бромид в дозе в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание;
- формотерол, или его соль, или сольват указанной соли в дозе в диапазоне от 1 до 25 мкг на срабатывание;
- пропеллент ГФА (гидрофторалкан);
- соразтворитель и
- стабилизирующее количество минеральной кислоты.

2. Дозирующий ингалятор под давлением по п.1, отличающийся тем, что количество продукта разложения формотерола, представляющего собой N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид, ниже 0,10% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

3. Дозирующий ингалятор под давлением по п.1 или 2, где стабилизирующее количество минеральной кислоты представляет собой количество кислоты, эквивалентное 1М соляной кислоте в диапазоне от 0,15 до 0,28 мкг/мкл.

4. Дозирующий ингалятор под давлением по п.3, где стабилизирующее количество минеральной кислоты представляет собой количество кислоты, эквивалентное 1М соляной кислоте в диапазоне от 0,200 до 0,240 мкг/мкл.

5. Дозирующий ингалятор под давлением по п.4, где стабилизирующее количество минеральной кислоты представляет собой количество кислоты, эквивалентное 1М соляной кислоте в диапазоне от 0,200 до 0,227 мкг/мкл.

6. Дозирующий ингалятор под давлением по любому из пп.1-5, где соразтворитель представляет собой этанол.

7. Дозирующий ингалятор под давлением по п.1, где соль формотерола представляет собой формотерола фумарат.

8. Дозирующий ингалятор под давлением по п.1, где сольватная форма соли формотерола представляет собой формотерола фумарата дигидрат.

9. Дозирующий ингалятор под давлением по п.1, где фармацевтическая аэрозольная композиция в форме раствора дополнительно содержит один или более фармацевтически активных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из бета-2-агонистов, ингаляционных кортикостероидов, антимукарбиновых агентов и ингибиторов фосфодиэстеразы-4.

10. Дозирующий ингалятор под давлением по п.9, где ингаляционный кортикостероид выбран из группы беклометазона дипропионата, будесонида или его 22R-эпимера, циклезонида, флунизонида, флутиказона пропионата, флутиказона фууроата, мометазона фууроата, бутиксокорта, триамцинолона ацетонида, триамцинолона, метилпреднизолон, преднизона, лотепреднола и рофлепонида.

11. Дозирующий ингалятор под давлением по п.10, где ингаляционный кортикостероид беклометазон дипропионат присутствует в количестве в диапазоне от 50 до 250 мкг на срабатывание.

12. Дозирующий ингалятор под давлением по п.10, где ингаляционный кортикостероид будесонид присутствует в количестве в диапазоне от 50 до 250 мкг на срабатывание.

13. Дозирующий ингалятор под давлением по п.1, где общий уровень продуктов разложения формотерола ниже 10% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание и остаточный уровень формотерола фумарата выше 90% мас./мас. по отношению к его исходному содержанию при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

14. Дозирующий ингалятор под давлением по п.13, где общий уровень продуктов разложения формотерола ниже 2% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание и остаточный уровень формотерола фумарата выше 95% мас./мас. по отношению к его исходному содержанию при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

15. Способ снижения количества продукта разложения формотерола, представляющего собой N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид (DP3), в течение срока хранения фармацевтической аэрозольной композиции в форме раствора, предназначенной для применения в дозирующем ингаляторе под давлением, содержащей:

а) гликопиррония бромид в дозе в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание;

б) формотерол, или его соль, или сольват указанной соли в дозе в диапазоне от 1 до 25 мкг на срабатывание;

в) пропеллент ГФА;

г) соразтворитель;

д) стабилизирующее количество минеральной кислоты,

отличающийся тем, что включает содержание вышеупомянутой композиции в аэрозольном баллоне, покрытом с внутренней стороны смолой, содержащей фторированный этилен-пропиленовый (ФЭП) полимер.

16. Способ по п.15, дополнительно отличающийся тем, что общий уровень продуктов разложения формотерола ниже 10% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание и остаточный уровень формотерола фумарата выше 90 мас./мас. по отношению к его исходному содержанию при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

17. Способ по п.15 или 16, дополнительно отличающийся тем, что общий уровень продуктов разложения формотерола ниже 2% мас./мас. по отношению к теоретическому содержанию формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание и остаточный уровень формотерола фумарата выше 95% мас./мас. по отношению к его исходному содержанию при хранении в условиях ускоренных испытаний при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 6 месяцев.

