

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391065 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.15

(22) Дата подачи заявки
2021.10.08

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ДЛЯ ДОЗИРУЮЩЕГО АЭРОЗОЛЬНОГО
ИНГАЛЯТОРА

(31) 20201060.9

(32) 2020.10.09

(33) EP

(86) PCT/EP2021/077827

(87) WO 2022/074183 2022.04.14

(71) Заявитель:
КЪБЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Дзамбелли Энрико, Бонелли Сауро,
Копелли Диего, Дальи Альбери
Массимильяно, Усберти Франческа
(IT)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение в общем относится к фармацевтической композиции, содержащей средство LABA, необязательно в комбинации с другими активными ингредиентами, смесь по меньшей мере двух неорганических кислот, пропеллент и соразтворитель. Также изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения респираторных заболеваний, таких как астма и COPD.

A1

202391065

202391065

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 577628EA/081

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ДЛЯ ДОЗИРУЮЩЕГО АЭРОЗОЛЬНОГО ИНГАЛЯТОРА

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение, в общем, относится к фармацевтической композиции, содержащей средство LABA, смесь по меньшей мере двух неорганических кислот, пропеллент и сорастворитель; кроме того, изобретение относится к применению таких фармацевтических композиций для лечения и предупреждения респираторных заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Дозирующие аэрозольные ингаляторы (pMDI) являются хорошо известными устройствами для доставки фармацевтических продуктов в дыхательные пути посредством ингаляции. Устройство pMDI, как правило, имеет содержащий лекарственное средство контейнер (или "емкость", как упоминается в настоящем описании), и дозирующее устройство, имеющее мундштук. На емкости обычно закреплена система отмеряющего клапана. В зависимости активных ингредиентов и от дополнительных компонентов, таких как эксципиенты, кислоты и прочие, конечный состав pMDI может иметь форму раствора или суспензии. Как известно в данной области, обычно считается, что раствор лишен осадка или частиц, в то время как суспензия, как правило, относится к составу, имеющему некоторый нерастворенный материал или преципитат. В устройствах pMDI может использоваться пропеллент для впрыскивания капель, содержащих фармацевтические продукты, в дыхательные пути в качестве аэрозоля.

Бромид гликопиррония (также известный как гликопирролат), относящийся к антагонистам мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA), является особенно эффективным бронходилататором при лечении респираторных заболеваний при комбинировании со средствами LABA и кортикостероидами.

Аэрозольные ингаляционные композиции, пригодные для устройства pMDI, содержащего формотерол в комбинации с бромидом гликопиррония, описаны в литературе.

В WO 2011/076842 описана фармацевтическая композиция, содержащая бромид гликопиррония, растворенный в пропелленте HFA и сорастворителе, содержащем некоторое количество 1 М хлористоводородной кислоты (HCl), где состав демонстрирует хороший профиль стабильности.

В WO 2011/076843 описана стабилизированная фармацевтическая композиция, содержащая формотерол, бромид гликопиррония, растворенный в пропелленте HFA и сорастворителе, где состав содержит некоторое количество 1 М HCl, находящееся в диапазоне 0,1-0,3 мкг/мл.

В WO 2015/101576 описано устройство pMDI, в частности, пригодное для

применения с раствором формотерола, беклометазона дипропионата и бромида гликопиррония, содержащимся в покрытой FEP емкости. Как описано в указанном документе, состав, содержащийся в покрытой FEP емкости, имеет повышенную стабильность и сниженное количество продуктов деградации, в основном, N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида.

Химическая стабильность активных фармацевтических ингредиентов (API), содержащихся в фармацевтических композициях, является особенно желаемой для получения составов, пригодных для продажи и для обеспечения доставки постоянной дозы активных ингредиентов на срабатывание.

Хотя в вышеупомянутом документе уровня техники описаны технические детали эффективных составов и устройств, все еще существует потребность в поиске альтернативного состава аэрозоля, содержащего средство LABA, в частности, в комбинации со средством LAMA и кортикостероидом, который является стабильным на протяжении более длительного срока годности продукта, с возможностью использовать коммерчески доступные емкости, изготовленные из алюминия или нержавеющей стали.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что включение смеси неорганических кислот в состав, содержащий средство LABA, необязательно в комбинации со средством LAMA и/или кортикостероидами, по существу предотвращает деградацию указанных активных ингредиентов, таким образом, сохраняя состав стабильным на протяжении более длительного периода времени и обеспечивая улучшение профиля стабильности состава при достижении подходящих условий, даже когда состав содержится в алюминиевом контейнере.

Преимущественно, указанные аэрозольные составы, содержащие смесь неорганических кислот, как описано в настоящем описании, когда они составлены в пропелленте в присутствии соразтворителя, могут использоваться в устройстве рMDI, в частности, для лечения респираторных заболеваний, таких как астма и/или COPD с превосходными характеристиками распыления.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей средство LABA, соразтворитель, пропеллент и смесь по меньшей мере двух неорганических кислот, предпочтительно HCl и H₃PO₄.

В частности, изобретение относится к такому составу, также содержащему средство LAMA и кортикостероидное средство.

В следующем аспекте изобретение относится к применению указанной фармацевтической композиции, содержащей средство LABA, соразтворитель, пропеллент и смесь по меньшей мере двух неорганических кислот, в качестве лекарственного средства.

В следующем аспекте изобретение дополнительно относится к применению фармацевтической композиции, содержащей средство LABA, соразтворитель, пропеллент и смесь по меньшей мере двух неорганических кислот, для лечения и/или профилактики

респираторных нарушений, в частности, астмы и COPD.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют те же значения, которые обычно подразумевает специалист в данной области.

"Молярное соотношение" между формотеролом, или его солью, или сольватом указанной соли, и кислотой вычисляют с учетом числа молей формотерола, или его соли, или сольвата указанной соли в составе и количества молей выбранной кислоты в составе.

Если нет иных указаний, термин "LABA" или "средство LABA" включает в своем значении бета-2 агонист длительного действия, как известно в данной области, такой как формотерола фумарат, арформотерол или фенотерол.

Если не предусматривается иное, термин "формотерола фумарат" или "FF" относится к (R, R)-(±)формотерола фумарату или его дигидрату.

Если нет иных указаний, термин "LAMA" или "средство LAMA" включает в своем антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, как известно в данной области, такой как гликопирроний, метскополамин, ипратропий.

Бромид гликопиррония, химически определяемый как бромид 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния, имеет два хиральных центра, соответствующих четырем потенциальным различными стереоизомерам с конфигурациями: (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- и (3S,2'S)-. Для применения настоящего изобретения на практике может использоваться бромид гликопиррония, в форме любого из этих чистых энантиомеров или диастереомеров или любой их комбинации.

Если нет иных указаний термин "бромид гликопиррония" относится к рацемической смеси бромида (3S,2'R),(3R,2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния, известной как гликопирролат (наименование USAN).

Термин "% масс./масс." означает процент по массе компонента относительно общей массы состава.

Термин "% масс./об." означает процент по массе компонента относительно общего объема состава.

Что касается термина "кажущееся значения pH", как указано в настоящем описании, следует отметить, что вычисление pH обычно является характерным для водной жидкости, например, где вода является преобладающим компонентом. В относительно апротонных растворителях (таких как пропелленты, используемые в рамках настоящего изобретения, например, система HFA или HFO), протоны являются негидратированными и их коэффициенты активности могут отличаться от коэффициентов активности в водном растворе. Хотя применимо уравнение Нерста (описывающее потенциал электрохимической ячейки как функцию концентраций ионов, принимающих участие в реакции) в отношении электромагнитного поля (EMF) и pH-метрическая система

стеклянного электрода генерирует переменный милливольтный выход в зависимости от концентрации протонов и полярности носителя, данные рН-метра отражают "кажущееся значение рН" в соответствии с настоящим изобретением. В связи с этим, кажущееся значение рН в соответствии с изобретением может быть измерено способами, известными в данной области, например, как указано в "Correlation between Apparent pH and Acid or Base Concentration in ASTM Medium" Orest Popovych, Analytical Chemistry 1964, 36,4,878-882; Analytical Standard Test Method (ASTM) D6423-19 "Standard Test Method for Determination of pH of Denatured Fuel Ethanol and Ethanol Fuel Blends".

Как упоминалось выше, настоящее изобретение неожиданно продемонстрировало, что включение смеси неорганических кислот в состав, содержащий средство LABA, необязательно в комбинации со средством LAMA и/или кортикостероидом, стабилизирует полученный таким образом состав, даже когда он содержится в алюминиевой емкости, а также возможно позволяет использовать синергический эффект между выбранными кислотами, как подробно описано в настоящем описании.

В соответствии с одним вариантом осуществления, состав по изобретению характеризуется тем, что он содержит смесь двух или более монопротонных или полипротонных кислот, предпочтительно неорганических кислот, причем указанная смесь содержит по меньшей мере хлористоводородную кислоту (HCl) и/или фосфорную кислоту (H₃PO₄).

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления состав по изобретению содержит смесь HCl и H₃PO₄. В этом отношении, было неожиданно обнаружено, что состав, пригодный для введения рMDI и содержащий по меньшей мере средство LABA, и необязательно средство LAMA и/или кортикостероид, является особенно стабильным, когда используют комбинацию HCl и H₃PO₄ в определенных молярных соотношениях. Из данных, полученных в экспериментальной части настоящего описания ниже, очевидно, что использование этих двух кислот повышает стабильность синергичным образом относительно H₃PO₄ отдельно. Этот эффект обеспечивает не только повышение стабильности, но также наделяет полученный таким образом состав степенью стабильности в алюминиевой емкости, сравнимой со степенью стабильности, достигаемой с использованием HCl отдельно с использованием технологии FER.

Таким образом, в одном аспекте состав по изобретению содержит смесь двух неорганических кислот, предпочтительно, HCl и H₃PO₄ в молярном соотношении, выражаемом в количестве моль HCl/H₃PO₄, составляющем приблизительно от 0,0018 до 0,0030, предпочтительно приблизительно от 0,0020 до 0,0030. Более предпочтительно молярное соотношение HCl/H₃PO₄ составляет приблизительно от 0,0022 до 0,0028, еще более предпочтительно молярное соотношение HCl/H₃PO₄ составляет приблизительно от 0,0023 до 0,0027.

Преимущественно предпочтительное молярное соотношение может быть установлено путем надлежащего дозирования кислот, используемого в различных концентрациях, например, выраженных в качестве молярности или % масс./масс.

В одном предпочтительном варианте осуществления концентрация HCl составляет 1 М, т.е. в фармацевтический состав добавляют определенное количество водного раствора, содержащего 1 М HCl. В другом предпочтительном варианте осуществления H₃PO₄ добавляют в концентрации 85% масс./масс., т.е. в фармацевтический состав добавляют определенное количество H₃PO₄ (85% по массе в воде в расчете на общую массу H₃PO₄ и воды).

В соответствии с изобретением, количество 1 М HCl, содержащейся в фармацевтическом составе, находится в диапазоне приблизительно от 0,019 до 0,021% масс./масс. (в расчете на общую массу состава) и количество H₃PO₄, 85% масс./масс., находится в диапазоне приблизительно от 0,001 до 0,002% масс./масс. (в расчете на общую массу состава).

Предпочтительно, количество HCl находится в диапазоне приблизительно от 0,019 до 0,021% масс./масс. (в расчете на общую массу состава) и количество H₃PO₄, 85% масс./масс., составляет 0,001% масс./масс. (в расчете на общую массу состава). Более предпочтительно, количество HCl составляет 0,019% масс./масс. (в расчете на общую массу состава) и количество H₃PO₄, 85% масс./масс., составляет 0,001% масс./масс. (в расчете на общую массу состава).

Как показано в экспериментальной части, таблица 2, добавление смеси HCl и H₃PO₄ к составу, содержащему формотерола фумарат, бромид гликопиррония и BDP, содержащемуся в алюминиевой емкости, повышает стабильность состава в отношении % остаточных активных ингредиентов, в частности, формотерола фумарата, относительно соответствующих составов, содержащих одну кислоту. Как может быть понятно, указанная комбинация неорганических кислот в действительности способна стабилизировать не только формотерола фумарат, но также и другие активные ингредиенты, содержащиеся в составе, такие как бромид гликопиррония и беклометазона дипропионата, до такой степени, которая сравнима со стабильностью, достигаемой с использованием технологии FEP.

Настоящее изобретение обеспечивает несколько преимуществ над уровнем техники, таких как повышение стабильности состава с течением времени, хороший срок хранения, хорошая воспроизводимость конечного состава, сохранение оптимальных химических условий в емкостях, хорошо доступных из коммерческих источников, и стабильная доставка и эффективность лечения, в частности, при составлении в качестве раствора для устройства pMDI.

Более того, предпочтительная комбинация выбранных кислот также может позволить избежать использования покрытой FEP емкости, таким образом, обеспечивая более простой процесс производства и конечную систему устройства. Как известно из уровня техники и как указано далее, состав, содержащий формотерол и бромид гликопиррония, содержащийся в покрытой FEP емкости, в действительности обладает повышенной стабильностью, не достижимой, когда тот же состав содержится, например, в алюминиевой емкости.

Теперь авторы изобретения обнаружили, что комбинация неорганических кислот, в частности, комбинация HCl и H₃PO₄, неожиданно способна обеспечивать степень стабилизации состава в соответствии с настоящим изобретением, когда он содержится в алюминиевой емкости, которая сравнима со степенью стабилизации, достигаемой при использовании технологии FER уровня техники, как можно видеть в таблицах 2 и 3.

В соответствии с изобретением, настоящий состав может представлять собой раствор, суспензию или систему, содержащие раствор и суспензию.

В предпочтительном варианте осуществления состав по изобретению представляет собой раствор. Предпочтительно один или несколько (более предпочтительно все) фармацевтически активных компонентов состава, например, LABA, LAMA и/или кортикостероида, полностью и равномерно растворены в пропелленте и соразтворителе.

Еще более предпочтительно состав по изобретению содержит средство LABA, смесь по меньшей мере двух неорганических кислот, предпочтительно HCl и H₃PO₄, и/или кортикостероид.

В одном варианте осуществления средство LABA состава согласно изобретению, выбрано из группы, состоящей из: фенотерола, формотерола фумарата, формотерола фумарата дигидрата, арформотерола, кармотерола (TA-2005), индакатерола, милветерола, бамбутерола, кленбутерола, вилантерола, олодатерола, абедитерола, тербуталина, сальметерола, диастереомерных смесей и их фармацевтически приемлемой соли или их гидрата.

В одном варианте осуществления LABA представляет собой формотерола фумарат, предпочтительно формотерола фумарата дигидрат.

В другом варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит салбутамол, или (R)-салбутамол (левалбутерол), или их фармацевтически приемлемую соль или их гидрат.

Предпочтительно, количество LABA в соответствии с настоящим изобретением составляет 0,0005-0,04% масс./масс., более предпочтительно 0,001-0,03% масс./масс., еще более предпочтительно 0,005-0,02% масс./масс.

В одном варианте осуществления средство LAMA состава согласно изобретению выбрано из группы, состоящей из: гликопиррония, ипратропия, окситропия, тропия, тиотропия, аклидиния и умеклидиния с любым их фармацевтическим противоионом.

Предпочтительным средством LAMA является бромид гликопиррония.

В одном варианте осуществления средство LAMA, предпочтительно бромид гликопиррония, присутствует в составе по изобретению в количестве в диапазоне от 0,005 до 0,14% (масс./масс.), предпочтительно от 0,010 до 0,13% (масс./масс.), более предпочтительно от 0,010 до 0,045% (масс./масс.), где % (масс./масс.) означает количество компонента по массе, выраженное в качестве процента относительно общей массы композиции.

В одном варианте осуществления кортикостероидный компонент состава согласно изобретению выбран из группы, состоящей из: будезонида, беклометазона, например, в

качестве сложного эфира моно- или дипропионата, флунизолида, флукаризона, например, в качестве сложного эфира пропионата или фууроата, циклесонида, мометазона, например, в качестве сложного эфира фууроата, мометазона дезонида, рофлепонида, гидрокортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, нафлоркорта, дефлазакорта, галопредона ацетата, флуоцинолона ацетонида, флуоционида, клокортолона, типредана, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, римексолоната, депродона пропионата, триамцинолона, бетаметазона, флуорокортизона, дезоксикортикостерона, рофлепонида, этипреднола диклоацетата.

Особенно предпочтительными являются беклометазона дипропионат (BDP) и будезонид.

В еще более предпочтительном варианте осуществления кортикостероидным компонентом является беклометазона дипропионат (BDP).

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения количество кортикостероидного компонента, предпочтительно BDP, составляет 0,01-0,7% масс./масс., более предпочтительно 0,05-0,5% масс./масс., еще более предпочтительно 0,08-0,35% масс./масс.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, включающему: средство LABA, средство LAMA, кортикостероид и смесь по меньшей мере двух неорганических кислот.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему: средство LABA, средство LAMA, кортикостероид и смесь HCl и H₃PO₄.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему: средство LABA, средство LAMA, кортикостероид и смесь HCl и H₃PO₄ в молярном соотношении HCl/H₃PO₄, составляющем приблизительно от 0,0018 до 0,0030, предпочтительно приблизительно от 0,0020 до 0,0030, более предпочтительно приблизительно от 0,0022 до 0,0028, еще более предпочтительно приблизительно от 0,0023 до 0,0027.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему: формотерола фуумарат, бромид гликопиррония, BDP и смесь по меньшей мере двух неорганических кислот.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, содержащему: гликопирроний, формотерол, BDP и смесь HCl и H₃PO₄.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, содержащему: формотерола фуумарат, бромид гликопиррония, BDP и смесь HCl и H₃PO₄ в молярном соотношении HCl/H₃PO₄,

составляющем приблизительно от 0,0018 до 0,0030, предпочтительно приблизительно от 0,0020 до 0,0030, более предпочтительно приблизительно от 0,0022 до 0,0028, еще более предпочтительно приблизительно от 0,0023 до 0,0027.

Как указано выше, состав по изобретению является особенно пригодным для введения в качестве раствора pMDI. В этом отношении настоящий состав также содержит пропеллент и предпочтительно, соразворитель, как описано в настоящем описании ниже.

Пропеллент состава по изобретению выбран из гидрофторалкана (HFA) и гидрофторолефинов (HFO) и их смеси.

В одном варианте осуществления пропеллент на основе гидрофторалкана выбран из группы, состоящей из: HFA134a (1,1,1,2-тетрафторэтан), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, HFA152a (1,1-дифторэтан) и их смесей.

В одном варианте осуществления пропеллент HFO состав согласно изобретению выбран из группы, состоящей из: 1,3,3,3-тетрафторпропена (HFO-1234ze) и 2,3,3,3-тетрафторпропена (HFO-1234yf).

Предпочтительно пропеллент представляет собой пропеллент HFA, более предпочтительно HFA134a.

В не менее предпочтительном варианте осуществления пропеллентом является HFA152a.

HFA или HFO могут присутствовать в составе в количестве в диапазоне от 75 до 95% (масс./масс.), предпочтительно от 85 до 90% (масс./масс.), в расчете на общую массу состава.

Как указано выше, в одном варианте осуществления состав, содержащий смесь неорганических кислот согласно изобретению, может необязательно дополнительно содержать дополнительные компоненты, такие как эксципиенты, добавки и низколетучие компоненты. Добавление указанных компонентов в подходящем случае можно калибровать для модулирования, например, физико-химических свойств состава. В этом отношении и также в соответствии описанными выше предпочтительными вариантами осуществления, изобретение относится к составу, как подробно описано выше, также содержащему пропеллент HFA или HFO, соразворитель и необязательно низколетучий компонент.

Предпочтительно, указанный соразворитель представляет собой полярное соединение, способное повышать растворимость компонентов в составе. Предпочтительными соразворителями являются алифатические спирты, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, такие как метанол, этанол, пропанол, изопропанол и т.п., предпочтительно этанол, более предпочтительно безводный этанол.

Когда он присутствует, указанный соразворитель используют в количестве составляющем от 5% масс./масс. до 20% масс./масс., более предпочтительно от 10% до 15% масс./масс., в расчете на общую массу состава.

Когда он присутствует, низколетучий компонент представляет собой соединение, характеризующееся наличием давления пара при 25°C ниже 0,1 кПа, предпочтительно

ниже 0,05 кПа. Предпочтительные низколетучие компоненты выбраны из группы, состоящей из: гликолей, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина или его сложных эфиров, аскорбилпальмитата и изопропилмиристата, где изопропилмиристал и глицерин являются особенно предпочтительными.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему, состоящему из или состоящему по существу из: средства LABA, средства LAMA и/или кортикостероида, смеси по меньшей мере двух неорганических кислот, пропеллента и алифатического спирта, имеющего от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно этанола, более предпочтительно безводного этанола.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему, состоящему из или состоящему по существу из: средства LABA, средства LAMA и/или кортикостероида, смеси HCl и H₃PO₄, пропеллента HFA и алифатического спирта, имеющего от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно этанола, более предпочтительно безводного этанола.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему, состоящему из или состоящему по существу из: бромида гликопиррония, формотерола fumarата, BDP, смеси по меньшей мере двух неорганических кислот, пропеллента HFA и этанола, более предпочтительно безводного этанола.

В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему, состоящему из или состоящему по существу из: бромида гликопиррония, формотерола fumarата, BDP, смеси HCl и H₃PO₄, пропеллента HFA, предпочтительно HFA 134a или HFA 152a, и этанола, более предпочтительно безводного этанола.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему, состоящему из или состоящему по существу из: бромида гликопиррония, формотерола fumarата, BDP, смеси HCl и H₃PO₄ в молярном соотношении HCl/H₃PO₄, составляющем приблизительно от 0,0018 до 0,0030, более предпочтительно приблизительно от 0,0020 до 0,0030, более предпочтительно приблизительно от 0,0022 до 0,0028, еще более предпочтительно приблизительно от 0,0023 до 0,0027, пропеллента HFA, выбранного из HFA 134a и HFA 152a, и этанола.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему, состоящему из или состоящему по существу из: бромида гликопиррония, формотерола fumarата, BDP, смеси HCl и H₃PO₄ в молярном соотношении HCl и H₃PO₄, составляющем приблизительно от 0,0022 до 0,0028, предпочтительно приблизительно от 0,023 до 0,027, пропеллента HFA, выбранного из HFA 134a и HFA 152a, и этанола.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, предпочтительно раствору, пригодному для введения через рMDI, содержащему, состоящему из или состоящему по существу из: бромида гликопиррония, формотерола фумарата, BDP, количества 1 М HCl в диапазоне приблизительно от 0,019 до 0,021% масс./масс. (в расчете на общую массу состава), количества H₃PO₄, 85% масс./масс., в диапазоне приблизительно от 0,001 до 0,002% масс./масс. (в расчете на общую массу состава), предпочтительно 0,001% масс./масс. (в расчете на общую массу состава), пропеллента HFA, выбранного из HFA 134a и HFA 152a, и этанола.

В некоторых вариантах осуществления состав свободен от других эксципиентов, отличных от эксципиентов, прямо определенных выше. Например, состав может быть свободен от эксципиентов, отличных от соразтворителя, пропеллента и двух неорганических кислот (например, HCl и H₃PO₄). Предпочтительно состав по существу свободен от других кислот, более предпочтительно по существу свободен от других кислот или оснований, отличных от кислот или оснований, определенных выше (например, HCl и H₃PO₄).

Что касается емкости или контейнера, часть или весь контейнер устройства рMDI, пригодного для вмещения состава по изобретению, могут быть изготовлены из металла, например алюминия, или сплавов металлов, нержавеющей стали или анодированного алюминия, фтор-пассивированного алюминия и т.п. Альтернативно контейнер может представлять собой пластмассовую емкость или покрытую пластмассой стеклянную бутылку.

Металлические контейнеры могут иметь часть или всю внутреннюю поверхность, покрытые инертным органическим покрытием.

Покрытие обычно наносят на внутреннюю поверхность емкости, таким образом, обеспечивая внутренний слой, выступающий в качестве поверхности контакта между внутренней поверхностью емкости и составом, содержащимся в ней.

В этом отношении, подходящая покрытая емкость по изобретению может иметь часть или всю ее внутреннюю поверхность, покрытые инертным органическим или неорганическим покрытием, например, таким как полимер фторированный этилен-пропилен (FEP), полимер полиэфирсульфон (PES), полимер фторированный этилен-пропилен-полиэфирсульфон (FEP-PES) и т.п., в соответствии с уровнем техники. Однако преимуществом настоящего изобретения является то, что такие покрытия могут не быть необходимыми для достижения подходящей стабильности, т.е. очень высокая стабильность может быть достигнута даже в не покрытых FEP емкостях (например, стандартные алюминиевые емкости).

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к описанному выше составу, содержащемуся в контейнере рMDI, изготовленном из алюминия или нержавеющей стали. Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к контейнеру рMDI, изготовленному из алюминия или нержавеющей стали, заполненному составом по изобретению, как подробно описано выше. Предпочтительными являются алюминиевые

емкости.

На емкости контейнера устройства рMDI, как правило, закреплен отмеряющий клапан для доставки терапевтически эффективной дозы активных ингредиентов. Система отмеряющего клапана содержит по меньшей мере одно уплотнительное кольцо, изготовленное из надлежащего эластомерного материала, выбранного из: EPDM (полимер из этилен-пропилен-диенового мономера), бутиловых или галогенбутиловых каучуков, таких как хлорбутиловый или бромбутиловый каучуки (необязательно, галогенированные сополимеры изотубителена с изопреном), TPE (термопластический эластомер), циклоолефинового сополимера (COC) или их комбинации.

Подходящие клапаны для настоящего изобретения доступны в продаже, например, от производителей, хорошо известных в данной области, таких как Bepac, Aptar-Valois и V.A.R.I.

Отмеряющий клапан согласно изобретению, как правило, способен доставлять объем в диапазоне от 25 до 150 мкл, предпочтительно в диапазоне от 50 до 100 мкл, и более предпочтительно от 50 мкл до 70 мкл на срабатывание; наиболее предпочтительными являются 50, 63 и 100 мкл на срабатывание.

Эффективность устройства рMDI зависит от дозы, депонируемой в соответствующей области легких. На депонирование влияет аэродинамическое распределение размера частиц состава, которое может быть характеризовано *in vitro* посредством нескольких параметров.

Могут быть определены следующие параметры частиц, выпускаемых рMDI под давлением:

i) массовый срединный аэродинамический диаметр (MMAD) представляет собой диаметр, вокруг которого массовые аэродинамические диаметры выпускаемых частиц распределены равномерно;

ii) доставляемую дозу вычисляют из совокупного депонирования в ACI, деленного на количество срабатываний на эксперимент;

iii) вдыхаемую дозу (доза тонких частиц=FPD) получают из депонирования со ступени 3 (S3) на фильтр (AF) ACI, соответствующего частицам с диаметром < 4,7 микрометров, деленного на количество срабатывания на эксперимент;

iv) вдыхаемая фракция (фракция тонких частиц=FPF), которая представляет собой процентное соотношение между вдыхаемой дозой и доставляемой дозой.

v) Дозу "экстратонкого измельчения" получают из депонирования со ступени 6 (S6) на фильтр, соответствующего частицам диаметра $\leq 1,1$ микрометра, деленного на количество срабатываний на эксперимент.

В соответствии со следующим аспектом изобретения предусматривается способ заполнения аэрозольного ингалятора фармацевтической композицией по изобретению. Для получения крупномасштабных партий для коммерческого производства заполненных контейнеров могут использоваться общепринятые способы и установки для производства нерасфасованной продукции, хорошо известные специалистам в области производства

фармацевтических аэрозолей.

В качестве общего примера, указанная методология может включать стадии:

- a) получения раствора, содержащего: формотерола фумарат, BDP, бромид гликопиррония и этанол;
- b) заполнения контейнера указанным раствором;
- c) добавления количества HCl и H₃PO₄, приводящего к молярному соотношению HCl/H₃PO₄, составляющему приблизительно от 0,0018 до 0,0030;
- d) укупоривание клапаном и газирование пропеллентом HFA.

Упакованные составы по изобретению являются стабильными в течение более длительных периодов времени при хранении в нормальных условиях температуры и влажности.

Стабильность оценивают путем измерения содержания остаточного активного ингредиента.

В следующем аспекте изобретение относится к описанному выше составу для применения в качестве лекарственного средства. Таким образом, изобретение относится к применению состава, как описано в настоящем описании, для получения лекарственного средства.

Предпочтительно, состав по изобретению предназначен для профилактических целей или для симптоматического облегчения широкого диапазона респираторных нарушений, таких как астма всех типов и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к составу, как описано в настоящем описании, для лечения и/или профилактики респираторных нарушений, предпочтительно для лечения и/или профилактики астмы или COPD.

Другие респираторные нарушения, при которых применение фармацевтических композиций по изобретению может быть полезным, представляют собой нарушения, характеризующиеся обструкцией периферических дыхательных путей в результате воспаления и наличия слизи, такие как хронический обструктивный бронхит, хронический бронхит, эмфизема, острое повреждение легких (ALI), кистозный фиброз, ринит и взрослый или острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

Как также будет понятно, подразумевается, что все описанные в настоящем описании варианты осуществления включены в объем настоящего изобретения, также в любой возможной комбинации со всеми другими предпочтительными вариантами осуществления, как описано в настоящем описании выше и ниже.

Изобретение далее описано с помощью следующих неограничивающих примеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ПРИМЕР 1

Проводили исследование для изучения химической стабильности состава, предназначенного для введения через pMDI, содержащего формотерола фумарата

дигидрат (FF), бромид гликопиррония (GB) и беклометазона дипропионат (BDP). Указанный состав представлял собой раствор, содержащийся в алюминиевой емкости, на которой закреплен клапан Веспак, имеющий отмеряемый объем 63 мкл.

К составу добавляли разный тип и количество кислот, либо отдельно, либо в смеси, таким образом, получая составы 1-4, как указано в таблице 1 и 2.

Таблица 1

КОМПОНЕНТ	Состав 1 %масс./масс.	Состав 2 %масс./масс.	Состав 3 %масс./масс.	Состав 4 %масс./масс.
FF	0,008	0,008	0,008	0,008
BDP	0,136	0,136	0,136	0,136
GB	0,034	0,034	0,034	0,034
1 М HCl	0,019	0,021	0	0
H ₃ PO ₄ (85% масс./масс.)	0,001	0,001	0,001	0,002
Безводный этанол	12	12	12	12
HFA 134a	87,8	87,8	87,8	87,8

Составы 1-4 помещали в камеры для определения стабильности при 40°C, 75% Р.Н. в перевернутом положении на 1 месяц (1 М), а затем проверяли в анализе API и соответствующих продуктов деградации. % Остаточные количества API приведены в таблице 2.

Таблица 2

Состав	1 М HCl% масс./масс.	85% масс./масс. H ₃ PO ₄ , %масс./масс.	Молярное соотношение HCl/H ₃ PO ₄	FF%	GB%	BDP%
1	0,019	0,001	0,0025	97,0	99,6	99,8
2	0,021	0,001	0,0028	96,1	100,8	100,9
3	0	0,001		85,0	95,5	99,2
4	0	0,002		86,0	98,3	99,9

Как можно видеть из таблицы 2, когда смесь HCl и H₃PO₄ добавляют в соответствии с составами 1-2, достигают значительного повышения химической стабильности формотерола (FF), бромида гликопиррония (GB) и беклометазона дипропионата (BDP). Следует отметить, что %FF может достигать величин даже выше 95%. В действительности, составы 1 и 2 демонстрируют значительно увеличенную стабильность с точки зрения остаточных количеств FF%, GB% и BDP%, например, по сравнению со стабильностью составов 3 и 4, где H₃PO₄ присутствует отдельно и где %FF

фактически ниже 90%.

ПРИМЕР 2

Тот же анализ, что и в примере 1, проводили с использованием соответствующего состава, но в присутствии только HCl, и в алюминиевой покрытой FEP емкости с закрепленным клапаном Vesprak, имевшим отмеряемый объем 63 мкл.

Полученный таким образом состав (состав с FEP) помещали в камеры для определения стабильности при 40°C, 75% R.H. в перевернутом положении на 1 месяц (1 М), а затем проверяли в анализе API и соответствующих продуктов деградации. % Остаточные количества API и соответствующие тотальные продукты деградации приведены в таблице 3.

Таблица 3

	1 М HCl% масс./масс.	85% масс./масс. H ₃ PO ₄ , %масс./масс.	FF%	GB%	BDP%
Состав с FEP	0,019	0,0	97,4	100,2	101,4

Как очевидно из сравнения приведенных выше таблиц 2 и 3, смесь неорганических кислот согласно изобретению обеспечивает стабилизацию с точки зрения остаточного количества % API, в частности, в отношении формотерола, сравнимую с высокой степенью стабилизации, достигаемой с использованием технологии FEP. В обоих случаях, в действительности, %FF может даже превышать 95%, таким образом, отражая значительную степень стабильности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая средство LABA, соразворитель, пропеллент и смесь по меньшей мере двух неорганических кислот.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где средство LABA выбрано из группы, состоящей из: фенотерола, формотерола фумарата, формотерола фумарата дигидрата, арформотерола, кармотерола (ТА-2005), индакатерола, милветерола, бамбутерола, кленбутерола, вилантерола, олодатерола, абедитерола, тербуталина, сальметерола, их диастеромерных смесей и их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов.

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-2, где средство LABA представляет собой формотерола фумарата дигидрат.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где смесь по меньшей мере двух неорганических кислот содержит по меньшей мере HCl.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где смесь по меньшей мере двух неорганических кислот содержит по меньшей мере H₃PO₄.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где указанная смесь по меньшей мере двух неорганических кислот представляет собой смесь HCl и H₃PO₄.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где молярное соотношение HCl/H₃PO₄ составляет от 0,0018 до 0,0030, предпочтительно от 0,0020 до 0,0030.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где молярное соотношение HCl/H₃PO₄ составляет от 0,0022 до 0,0028.

9. Фармацевтическая композиция по пп.7-8, где молярное соотношение HCl/H₃PO₄ составляет от 0,0023 до 0,0027.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9, где количество 1 М HCl находится в диапазоне приблизительно от 0,019 до 0,021% масс./масс. (в расчете на общую массу состава) и количество H₃PO₄ 85% масс./масс. находится в диапазоне приблизительно от 0,001 до 0,002% масс./масс. (в расчете на общую массу состава).

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где количество HCl находится в диапазоне приблизительно от 0,019 до 0,021% масс./масс. (в расчете на общую массу состава) и количество H₃PO₄, 85% масс./масс., составляет 0,001% масс./масс. (в расчете на общую массу состава).

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, дополнительно содержащая средство LAMA, выбранное из группы, состоящей из: гликопиррония, ипратропия, окситропия, тропсия, тиотропия, аклидиния и умеклидиния с любым их фармацевтическим противоионом.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где средство LAMA представляет собой бромид гликопиррония.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-13, дополнительно содержащая кортикостероид, выбранный из группы состоящей из: будезонида, беклометазона, например, в качестве сложного эфира моно- или дипропионата, флунизолида, флукаризона, например, в качестве сложного эфира пропионата или

фууроата, циклесонида, мометазона, например, в качестве сложного эфира фууроата, мометазона дезонида, рофлепонида, гидрокортизона, преднизона, преднизолон, метилпреднизолон, нафлоркта, дефлазакорта, галопредона ацетата, флуоцинолона ацетонида, флуоционида, клокортолона, типредана, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, римексолон, депродона пропионата, триамцинолона, бетаметазона, флудрокортизона, дезоксикортикостерона, рофлепонида, этипреднола диклоацетата.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где кортикостероидом является будезонид или беклометазона дипропионат (BDP).

16. Фармацевтическая композиция по п.15, где кортикостероидом является беклометазона дипропионат (BDP).

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-16, где композиция представляет собой раствор.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-17, где соразтворитель представляет собой алифатический спирт, имеющий от 1 до 4 атомов углерода.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где соразтворителем является этанол.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-19, где пропеллент выбран из: гидрофторалканов (HFA) и гидрофторолефинов (HFO), и их смеси.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, где пропеллент выбран из: HFA134a, HFA152a и их смесей

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-21, где композиция содержится в контейнере, изготовленном из алюминия, нержавеющей стали, анодированного алюминия и фтор-пассивированного алюминия.

23. Контейнер для устройства рMDI, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп.1-21.

24. Контейнер по п.23, изготовленный из алюминия.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-22 для применения в качестве лекарственного средства.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-22 для лечения и/или профилактики респираторных нарушений.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп.25-26 для лечения и/или профилактики астмы или COPD.