

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046192**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.15

(21) Номер заявки
202292385

(22) Дата подачи заявки
2021.02.18

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(54) ДОЗИРУЮЩИЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЗАБУФЕРЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ

(31) 20158552.8; 20214098.4

(32) 2020.02.20; 2020.12.15

(33) EP

(43) 2022.10.21

(86) PCT/EP2021/053936

(87) WO 2021/165348 2021.08.26

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

(72) Изобретатель:
Дзамбелли Энрико (IT)

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

(56) WO-A1-2015101576
MOON CHAENO ET AL. "Delivery Technologies for Orally Inhaled Products: an Update", AAPS PharmSciTech, Springer international publishing, CHAM, vol. 20, no. 3, 19 February 2019 (2019-02-19), XP037175705, DOI: 10.1208/S12249-019-1314-2, page 117

(57) Изобретение, главным образом, относится к составу аэрозоля, содержащему формотерол, беклометазона дипропионат и бромид гликопиррония, причем указанный состав содержится в покрытой емкости, в частности, пригодной для применения в дозирующем аэрозольном ингаляторе для лечения респираторных заболеваний.

046192

B1

046192
B1

Область изобретения

Изобретение относится, главным образом, к составу аэрозоля, содержащему по меньшей мере LABA, LAMA, кортикостероид и пропеллент, причем указанный состав содержится в покрытой емкости, в частности, пригодной для применения в ингаляторе отмеренной дозы в сфере 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. 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. На протяжении многих лет предпочтительными пропеллентами, используемыми с этой целью, были производные хлорфторуглеродов, которые имеют коммерческие названия "Фреоны" или "CFC", такие как CCl₃F (Фреон 11 или CFC-11), CCl₂F₂ (Фреон 12 или CFC-12) и CClF₂-CClF₂ (Фреон 114 или CFC-114). Вследствие международных опасений, что полностью и частично галогенированные хлорфторуглероды имеют критическую величину потенциала глобального потепления (GWP), действующего на защитный слой озона, многие страны заключили соглашение, Монреальский протокол, предписывающее значительное ограничение их производства и применения и в конечном итоге полный отказ от них. Следовательно, гидрофторалканы (HFA), в частности 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227a) были идентифицированы и признаны в качестве заменителей CFC в фармацевтическом секторе. С тех пор пропелленты гидрофторалканы HFA 134a и HFA 227a широко используются в сфере респираторных заболеваний, в частности, учитывая их эффективность и совместимость со многими активными ингредиентами, такими как кортикостероиды, LABA или антимускариновые лекарственные средства.

Однако, несмотря на эффективность указанных пропеллентов HFA и несмотря на их широкое применение во многих фармацевтических лекарственных средствах, уже находящихся в продаже, возможность иметь альтернативный класс пропеллентов и альтернативные способы получения эффективных устройств pMDI всегда актуальна. В качестве общей ссылки в этом отношении, см., например, "Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology", Third Edition 2019, Anthony J. Hickey et Al. где на стр.440, в табл. 18.3, сравнивается с точки зрения потенциала глобального потепления несколько пропеллентов, потенциально пригодных для применения в медицине.

Это касается, например, оптимизации механических компонентов устройства pMDI, таких как клапаны и емкости, или даже возможности наличия свободных от пропеллентов устройств для распыления, систем распылительной сушки или устройств, характеризующихся более благоприятным воздействием на окружающую среду.

Дополнительным признаком, который следует учитывать при рассмотрении устройства pMDI, является кажущееся значение pH и содержание воды в составе, распыляемом посредством такого устройства. В качестве общей ссылки в этом отношении см., например, WO 01/89480 и WO 03/074024.

Фторуглеродные полимеры часто используются для покрытия внутренних поверхностей емкостей pMDI для предотвращения адгезии частиц, или отложения на стенках емкости, т.е. избегания слипания, в случае суспензионных составов, и для избегания образования побочных продуктов.

В EP0820323 описан pMDI имеющий часть или всю его внутреннюю поверхность, покрытую одним или несколькими фторуглеродными полимерами, для распределения ингаляционного лекарственного состава, содержащего сальметерол и фторуглеродный пропеллент, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами, где покрытие внутренней поверхности емкости значительно снижает или по существу устраняет проблему адгезии или отложения сальметерола.

В WO 2015/101576 описано устройство pMDI, в частности, пригодное для применения с раствором формотерола, беклометазона дипропионата и бромида гликопиррония, содержащимся в покрытой FER емкости. Как описано в указанном документе, состав, содержащийся в покрытой FER 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. Этот продукт (идентифицированный как DP3), в действительности, является конкретным продуктом деградации, образующимся в результате взаимодействия формотерола и ионов брома из бромида гликопиррония, когда эти два активных ингредиента растворены в системе HFA-этанол в присутствии кислоты, в частности, хлористоводородной кислоты.

В EP2706987 описан состав для применения в устройстве рMDI, содержащий беклометазона дипропионат и HFA152, в частности, пригодный для лечения респираторных заболеваний.

В WO2018/051131 в примере 1, таблица 4, описан фармацевтический состав, содержащий беклометазона дипропионат и формотерола фумарата дигидрат, пропеллент, содержащий 1,1-дифторэтан (HFA 152a), необязательно средство LAMA, такое как бромид гликопиррония и глицерин. Однако в WO2018/051131 не описана покрытая емкость, пригодная для применения с описанным выше составом.

В WO2018/051130 описан фармацевтический состав, содержащий компонент в виде лекарственного средства, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, и компонент в виде пропеллента, содержащий HFA 152a, где указанный состав демонстрирует удовлетворительную стабильность без применения кислотных стабилизаторов.

В WO2019236559, опубликованной 12 декабря 2019 года, описаны фармацевтические композиции для применения в устройстве рMDI, содержащем беклометазона дипропионат, формотерола фумарата дигидрат, гликопирроний, пропеллент, выбранный из HFA 134a, 227a и 152a, соразстворитель, органическую кислоту(ы) и необязательно воду.

В US20160324778 описана медицинская композиция для применения под давлением, содержащая пропеллент, выбранный из HFO-1234yf (2,3,3,3-тетрафторпропен) и HFO-1234ze (1,3,3,3-тетрафторпропен) и одного или нескольких активных ингредиентов, таких как формотерол и беклометазона дипропионат, где активный ингредиент имеет форму суспензии или раствора с пропеллентом.

Хотя описанный выше уровень техники относится к эффективным техническим решениям для составов и устройств, все еще существует необходимость найти подходящее устройство рMDI для применения в сфере респираторных заболеваний для лечения, например, астмы и/или COPD, которое не только предусматривает снижение потенциала глобального потепления (GWP), но также удобным образом обеспечивает хорошую систему стабилизации, в частности, в отношении калибровки и поддержания кажущегося значения pH состава, содержащегося в указанном устройстве. В действительности, отмечается, что в документах уровня техники отсутствует подходящий и практичный способ забуферивания кажущегося значения pH состава, подходящего для устройства рMDI, содержащего по меньшей мере кортикостероид, средство LABA, средство LAMA и пропеллент. Кажущееся значение pH в действительности является ключевым параметром, который может влиять на многие аспекты состава рMDI, в частности, когда он имеет форму раствора, например, такие как стабильность средств LABA и/или LAMA, срок хранения, неизменная доставка лекарственного средства в форме аэрозоля из MDI, воспроизводимость конечного состава и поддержание оптимальных химических условий в емкости.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что является возможной стабилизация кажущегося значения pH состава, пригодного для устройства рMDI, содержащего по меньшей мере кортикостероид, LABA, LAMA и подходящий пропеллент HFA или HFO, посредством емкости с внутренним покрытием, оборудованной специализированной дозирующей клапанной системой.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что использование емкости с внутренним покрытием, оборудованной специализированной дозирующей клапанной системой, позволяет избежать присутствия буферного вещества для поддержания стабильного кажущегося значения pH состава рMDI. В действительности, емкость с внутренним покрытием согласно изобретению способна стабилизировать кажущееся значение pH, даже на длительный период времени, как продемонстрировано в настоящем описании ниже в экспериментальной части. В этом отношении, покрытая емкость по изобретению может выступать в качестве системы забуферивания кажущегося значения pH и использование специализированного дозированного клапана далее повышает буферное действие покрытой емкости в отношении кажущегося значения pH.

Преимущественно, указанная покрытая емкость, оборудованная надлежащей клапанной системой, содержащей по меньшей мере кортикостероид, LABA, LAMA и определенный пропеллент HFA или HFO по изобретению, без труда используется в устройстве рMDI для лечения респираторных заболеваний, таких как астма и/или COPD, также гарантируя хорошую стабильность химических компонентов с течением времени, превосходные характеристики распыления, и в то же время низкий GWP.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к емкости для применения в устройстве рMDI, причем указанная емкость содержит по меньшей мере кортикостероид, средство LABA, средство LAMA и пропеллент HFA 152a или HFO, причем указанная емкость покрыта покрытием, содержащим по меньшей мере соединение, выбранное из: эпоксифенольной смолы, перфторированного полимера, перфторалкоксиалканового полимера, перфторалкоксиалкиленового полимера, перфторалкиленового полимера, поли-тетрафторэтиленового полимера (Тефлон), фторированного этилен-пропиленового (FEP) полимера, полиэфирсульфонового полимера (PES), фторированного этилен-пропилен полиэфирсульфонового (FEP-PES) полимера, полиамида, полиимида, полиамидимида, полифениленсульфида, плазмы, их смесей или их комбинаций, где указанная емкость оборудована клапаном, имеющим по меньшей мере одну уплотнительную прокладку, изготовленную из материала,

содержащего: по меньшей мере один полимер, выбранный из полиэтилена низкой плотности, бутилового полимера, такого как хлорбутиловый или бромбутиловый полимер, бутадиен-акрилонитрил, неопрен, EPDM (полимер этиленпропилендиенового мономера), TPE (термопластический эластомер), сополимер циклоолефина (COC) или их комбинацию.

В одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к вышеуказанной покрытой емкости, где указанный состав, содержащий по меньшей мере кортикостероид, средство LABA, средство LAMA и пропеллент HFA или HFO, представляет собой раствор, предпочтительно также содержащий минеральную или органическую кислоту и/или сорастворитель.

В следующем аспекте изобретение относится к устройству pMDI для применения в сфере респираторных заболеваний, в частности, для лечения астмы и/или COPD, содержащему вышеуказанную покрытую емкость.

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

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

Если нет иных указаний, термин "LAMA" или "средство LAMA" включает в своем антагонист мускариновых рецепторов, как известно в данной области.

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

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

"Стабильная" композиция, как определено в настоящем описании, означает, что содержание остаточного активного ингредиента составляет по меньшей мере приблизительно 90% мас./мас. (которое представляет собой содержание в процентах по массе относительно первоначального содержания в момент времени 0), предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% мас./мас., и что общее содержание продукта деградации не превышает приблизительно 10% по массе относительно первоначального содержания активного ингредиента в момент времени 0, предпочтительно не более чем приблизительно 5% по массе, в данный момент времени при определении посредством ВЭЖХ/UV-VIS.

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 система HFA по настоящему изобретению, 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 pH-метра отражают "кажущееся значение pH" в соответствии с настоящим изобретением. В этом направлении, кажущееся значение pH 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 демонстрирует, что, когда покрытую емкость, оборудованную специализированной клапанной системой, как подробно описано в настоящем описании, которая является пригодной для устройства pMDI, используют для вмещения надлежащего состава, содержащего по меньшей мере кортикостероид, средство LABA, средство LAMA и пропеллент HFA или HFO, кажущееся значение pH такого состава может быть удобным образом забуферено между приблизительно 2,5 и 5, предпочтительно между приблизительно 3 и 4,5, в зависимости, например, от компонентов состава и/или от их количеств, как описано в настоящем описании ниже. Наличие такой буферной системы обеспечивает несколько преимуществ, таких как повышение стабильности состава с течением времени, в частности, в отношении количества формотерола, хорошего срока хранения, воспроизводимости конечного состава, поддержания оптимальных химических условий в емкости и стабильной доставки лекарственного средства в аэрозоле из MDI.

В частности, наличие стабильного кажущегося значения pH посредством емкости с внутренним покрытием, снабженной специализированной клапанной системой, позволяет избежать добавления внешней традиционной буферной системы кислота-основание, которое приводило бы к более сложному составу; комбинарованное использование покрытой емкости вместе со специализированным дозирующим клапаном дополнительно повышает стабильность состава, выступая в качестве системы

забуферивания кажущегося значения pH. Напротив, емкости без внутреннего покрытия не демонстрирует эффекта поддержания кажущегося значения pH постоянным с течением времени для состава раствора рMDI, как продемонстрировано в сравнительных примерах настоящего писания ниже.

Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к емкости, оборудованной специализированной клапанной системой, для применения в устройстве рMDI, содержащей состав, как описано в настоящем описании и заявлено в формуле изобретения, характеризующийся тем, что кажущееся значение pH указанного состава является стабилизированным на уровне величины от 2,5 до 5, предпочтительно приблизительно от 3 до 4,5. Иными словами, изобретение также относится к описанной в настоящем описании и заявленной в формуле изобретения емкости, пригодной для буферизации кажущегося значения pH состава, содержащего по меньшей мере кортикостероид, LABA, LAMA и пропеллент HFA или HFO, приблизительно от 2,5 до 5, предпочтительно приблизительно от 3 до 4,5.

На кажущееся значение pH состава рMDI влияет композиция состава, например, в отношении концентрации кислоты и т.п., и надлежащей величины можно достигать путем выбора надлежащего количества и типа LABA, LAMA и/или кортикостероидного средства, или путем добавления дополнительных компонентов состав, как описано в настоящем описании ниже.

Что касается емкости, в рамках настоящего изобретения можно использовать покрытую емкость, известную в данной области. Таким образом, емкость может быть изготовлена из металла, например алюминия, или сплавов металлов, нержавеющей стали или анодированного алюминия, фтор-пассивированного алюминия и т.п. Альтернативно емкость может быть изготовлена из пластмассы или любого другого подходящего материала. Предпочтительно емкость изготовлена из алюминия, необязательно анодированного, или нержавеющей стали, надлежащим образом покрытых. Покрытие, как правило, наносят на внутреннюю поверхность емкости, таким образом, обеспечивая внутренний слой, выступающий в качестве поверхности контакта между внутренней поверхностью емкости и составом, содержащимся в ней. Таким образом, внутреннее покрытие будет препятствовать адгезии компонента состава на поверхность емкости, также обеспечивая систему забуферивания pH. Как правило, внутреннее покрытие образует слой покрытия, характеризующийся наличием толщины, которая удовлетворяет требованиям равномерности и однородности при тестировании с использованием, например, устройства для оценки эмали WACO, например, доступного в продаже. Внутреннее покрытие покрывает по меньшей мере 50% внутренней поверхности емкости, предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99%.

В этом отношении, подходящая покрытия емкость по изобретению может иметь часть или все ее внутренние поверхности, покрытые инертным органическим или неорганическим покрытием, предпочтительно содержащим: эпоксифенольную смолу, перфторированный полимер, перфторалкоксиалкановый полимер, перфторалкоксиалкиленовый полимер (PFA), перфторалкиленовый полимер, поли-тетрафторэтиленовый полимер (PTFE или Тефлон), фторированный этилен-пропиленовый (FEP) полимер, полиэфирсульфоновый полимер (PES), фторированный этилен-пропилен полиэфирсульфоновый (FEP-PES) полимер, полиамид, полиимид, полиамидимид, полифениленсульфид, плазму, их смеси или их комбинации.

В качестве примера, термин "покрытый FEP" относится к слою покрытия, содержащему FEP, и необязательно дополнительные компоненты, включая добавки, адгезивы, агрегирующие средства, такие как PES, изобутилкетон и т.п.

Приведенные выше полимеры могут использоваться в комбинации с дополнительными компонентами или в качестве части полимерной смеси, полученной, например, путем смешения вместе двух или более полимерных соединений. В этом отношении внутреннее покрытие емкости согласно изобретению предназначено для содержания также указанных смесей или комбинаций. В одном варианте осуществления покрытая емкость по изобретению представляет собой покрытую FEP или PTFE емкость, или более предпочтительно покрытую FEP-PES емкость. В случае, когда она покрыта FEP-PES, PES выступает в качестве промежуточного слоя между внутренней поверхностью и полимером FEP, таким образом, обеспечивая еще более равномерное и однородное покрытие. В действительности, следует отметить, что, когда это является пригодным, более одного покрытия может быть нанесено на внутреннюю поверхность емкости, таким образом, образуя двухслойное или многослойное покрытие, имеющее повышенную однородность и стабильность.

В одном варианте осуществления изобретения емкость представляет собой алюминиевую емкость, характеризующуюся наличием внутреннего покрытия, содержащего полимер FEP-PES. Подходящие алюминиевые покрытия FEP емкости в рамках изобретения представляют собой емкости, например, коммерчески доступные и используемые в данной области.

Как продемонстрировано в настоящем описании ниже в экспериментальной части, когда состав в форме раствора, содержащего беклометазона дипропионат (BDP), формотерола fumarata дигидрат, бромид гликопиррония и пропеллент HFA152a, содержится в покрытой FEP емкости, оборудованной специализированной клапанной системой, согласно изобретению, кажущееся значение pH указанного состава удобным образом поддерживается на уровне определенной величины, даже в течение длительного периода времени.

В одном варианте осуществления кортикостероидный компонент состава, содержащийся в покрытой емкости, оборудованной специализированной клапанной системой, согласно изобретению, выбран из группы, состоящей из: будесонида, беклометазона (BDP), например, в качестве сложного эфира монопропионовой или дипропионовой кислоты, флунизотида, флукагизона, например, в качестве сложного эфира пропионовой кислоты или фуранкарбоновой кислоты, циклесонида, мометазона, например, в качестве сложного эфира фуранкарбоновой кислоты, мометазона дезонида, рофлепонида, гидрокортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, нафлоркта, дефлазакорта, галопредона ацетата, флуоцинолона ацетонида, флуоционида, клокортолона, типредана, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, римексолон, депродона пропионата, триамцинолона, бетаметазона, флудрокортизона, дезоксикортикостерона, рофлепонида, этипреднола диклоацетата, где особенно предпочтительными являются беклометазона дипропионат (BDP) и будесонид. В еще более предпочтительном варианте осуществления кортикостероидный компонент представляет собой беклометазона дипропионат (BDP).

Согласно другому варианту осуществления, количество кортикостероидного компонента в соответствии с настоящим изобретением составляет 0,01-0,7% мас./мас., более предпочтительно 0,05-0,5% мас./мас., еще более предпочтительно 0,1-0,3% мас./мас.

Что касается компонента LABA в составе, содержащемся в покрытой емкости согласно изобретению, он предпочтительно выбран из группы, состоящей из: фенотерола, формотерола фумарата, формотерола фумарата дигидрата, арформотерола, кармотерола (TA-2005), индакатерола, милветерола, бамбутерола, кленбутерола, вилантерола, олодатерола, абедитерол, тербуталина, сальметерола, их диастереоизомерных смесей и фармацевтически приемлемых солей или их гидратов. В одном варианте осуществления LABA представляет собой формотерола фумарат, предпочтительно формотерола фумарата дигидрат.

Альтернативно состав по настоящему изобретению может содержать сальбутамол, (R)-сальбутамол (левалбутерол) и их фармацевтически приемлемую соль или их гидрат.

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

В одном варианте осуществления компонент состава, содержащегося в покрытой емкости согласно изобретению, представляющий собой средство LAMA, выбран из группы, состоящей из: гликопиррония, метскополамин, ипратропия, окситропия, тропия, тиотропия, аклидиния и умеклидиния, или фармацевтически приемлемых солей. В одном предпочтительном варианте осуществления средство LAMA представляет собой бромид гликопиррония. Предпочтительно, количество LAMA в соответствии с настоящим изобретением составляет от 0,001 до 0,08% мас./мас., предпочтительно от 0,005 до 0,06% мас./мас., более предпочтительно от 0,01 до 0,04% мас./мас.

Пропеллент состава, содержащегося в покрытой емкости согласно изобретению, выбран из HFA 152a и гидрофторолефинов (HFO).

В одном варианте осуществления пропеллент HFO состава, содержащегося в покрытой емкости согласно изобретению, выбран из группы, состоящей из: 1,3,3,3-тетрафторпропен (HFO-1234ze) и 2,3,3,3-тетрафторпропен (HFO-1234yf). Предпочтительно пропеллент представляет собой HFO-1234ze.

В одном предпочтительном варианте осуществления пропеллент представляет собой HFA152a.

Состав, содержащийся в покрытой емкости согласно изобретению, может иметь форму суспензии или раствора. В одном варианте осуществления определенные кортикостероиды и компоненты LABA и LAMA предпочтительно растворяют в пропелленте HFA или HFO, как определено выше, таким образом, обеспечивая раствор. Таким образом, в одном конкретном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к покрытой FER емкости для применения в устройстве pMDI, причем указанная покрытая FER емкость содержит раствор, содержащей по меньшей мере беклометазона дипропионат, формотерола фумарата дигидрат, бромид гликопиррония и HFA 152a.

Как указано выше, в одном варианте осуществления состав, содержащийся в покрытой емкости согласно изобретению, может необязательно дополнительно содержать компоненты, такие как эксципиенты, добавки, растворители, сорастворители, кислоты, низколетучие компоненты или даже активные ингредиенты. Добавление указанных компонентов может быть подходящим образом откалибровано для модулирования, например, физико-химических свойств состава и/или для обеспечения надлежащего кажущегося pH, который желательно поддерживать постоянным, в соответствии с настоящим изобретением. В этом отношении, в одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к покрытой емкости для применения в устройстве pMDI, как описано выше, причем указанная покрытая емкость содержит состав, содержащий кортикостероид, средство LABA, средство LAMA, пропеллент HFA или HFO и необязательно сорастворитель, и/или кислоту, и/или низколетучий компонент.

Предпочтительно, указанным сорастворителем является полярное соединение, способное повышать растворимость компонентов в составе. Примерами подходящих сорастворителей 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 соразтворитель используют в количестве, составляющем от 5% мас./мас. до 20% мас./мас., более предпочтительно от 10% до 15%.

В одном варианте осуществления кислота может представлять собой минеральную или органическую кислоту, предпочтительно выбранную из: хлористоводородной, бромистоводородной кислоты, азотной кислоты, фумаровой кислоты, фосфорной кислоты и лимонной кислоты, малеиновой кислоты, уксусной кислоты, ксинафоевой кислоты, щавелевой кислоты, молочной кислоты, 2-метилпропионовой кислоты, яблочной кислоты, бутановой кислоты, виннокаменной кислоты, пропионовой кислоты, пентановой кислоты, янтарной кислоты, гликолевой кислоты, гексановой кислоты, малоновой кислоты, глутаровой кислоты, муравьиной кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, бензойной кислоты, глюкоуроновой кислоты или их смесей, причем особенно предпочтительной является хлористоводородная кислота. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту, концентрированную или разбавленную, предпочтительно 1 М. Предпочтительно, когда кислота представляет собой 1 М HCl, ее используют в количестве, составляющем 0,001-0,08% мас./мас., предпочтительно 0,005-0,06%, более предпочтительно 0,01-0,04%.

Как правило, количество выбранной кислоты предпочтительно выбирают так, чтобы конечное значение pH раствора составило приблизительно от 2,5 до 5, предпочтительно от 3 до 4,5, как указано выше. В соответствии с изобретением, с использованием покрытой емкости, оборудованной специализированной клапанной системой, выбранное кажущееся значение pH остается стабильным и по существу не изменяющимся с течением времени, даже когда указанное значение pH устанавливают посредством присутствия кислоты, таким образом, решая проблему, как контролировать и стабилизировать кажущееся значение pH состава, пригодного для применения в рMDI, содержащего по меньшей мере кортикостероид, средство LABA, средство LAMA и пропеллент, в присутствии неорганической или органической кислоты.

В еще более предпочтительном варианте осуществления раствор рMDI по изобретению состоит из LABA, LAMA, кортикостероида, растворенных в системе, содержащей или состоящей из HFA152a, HCl 1 М и EtOH. В соответствии с этим еще более предпочтительным вариантом осуществления LABA, LAMA и кортикостероид представляют собой, соответственно, формотерола фумарата дигидрат бромид гликопиррония и беклометазона дипропионат.

Как будет понятно, также следует понимать, что эти последние описанные варианты осуществления включены в объем настоящего изобретения, также в любой возможной комбинации со всеми другими предпочтительными вариантами осуществления, как указано в настоящем описании выше и ниже.

В одном варианте осуществления изобретения молярное соотношение между LABA и кислотой, когда она присутствует, составляет от 0,50 до 1,50, предпочтительно от 0,9 до 1,1. В действительности, следует отметить, что в этом диапазоне стабильность конечного состава увеличена вплоть до особенно удобной степени.

Когда он присутствует, низколетучий компонент имеет давление пара при 25°C ниже 0,1 кПа, предпочтительно ниже 0,05 кПа, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из: гликолей, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина или его сложных эфиров, аскорбилпальмитата, изопропилмиристата и т.п., где изопропилмиристат и глицерин являются особенно предпочтительными.

В соответствии с одним вариантом осуществления состав по настоящему изобретению содержит количество воды предпочтительно ниже 3000 м.д., более предпочтительно ниже 2000 м.д., еще более предпочтительно ниже 1500 м.д. в расчете на общую массу состава.

Следует отметить, что посредством настоящего изобретения проблема того, как эффективно буферировать кажущееся значение pH состава рMDI для коммерческих целей, содержащего кортикостероид, средство LABA, средство LAMA и пропеллент HFA или HFO, неожиданно решилась в отсутствие дополнительных буферизирующих ингредиентов или средств, которые все же могут снизить стабильность и/или эффективность состава, содержащегося в емкости. Также, с точки зрения производства, настоящее изобретение позволяет получение устройства рMDI, готового для применения, содержащего покрытую емкость, как подробно описано в настоящем описании, с простым и единым процессом производства. Более того, применение зеленого пропеллента, такого как HFA 152a, позволяет настоящему изобретению не только решить указанные выше проблемы, но также устраняет потенциальную угрозу окружающей среде, возникающую в результате длительного применения других фторированных пропеллентов.

Как указано выше, покрытая емкость для применения в соответствии с настоящим изобретением характеризуется специализированной дозирующей клапанной системой. В действительности, неожиданно было обнаружено, что использование специализированного дозирующего клапана дополнительно повышает действие буферизации кажущегося значения pH покрытой емкости согласно изобретению, что также является полезным с точки зрения остаточного формотерола, общей стабильности и эффективности состава. Как правило, на емкости устройства рMDI закреплен

дозировочный клапан для доставки терапевтически эффективной дозы активных ингредиентов. Дозировочная клапанная система содержит по меньшей мере герметизирующую уплотнительную прокладку. Предпочтительно, клапан содержит 2 или 3 уплотнительных прокладки, изготовленных из одного и того же или разных материалов. В этом отношении, в соответствии с настоящим изобретением, предусматривается клапан с 2 или 3 уплотнительными прокладками, изготовленными из одного и того же материала или из разных материалов. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, по меньшей мере одна уплотнительная прокладка изготовлена из подходящего эластомерного материала, содержащего по меньшей мере один из полимеров, выбранных из: низкоплотного полиэтилена, бутила, такого как хлорбутил или бромбутил, бутадиен-акрилонитрила, неопрена, EPDM (полимер из этиленпропилендиеновых мономеров), TPE (термопластического эластомера), сополимера циклоолефина (COC) или их комбинации.

Предпочтительно предоставляется клапан с 3 уплотнительными прокладками, еще более предпочтительно все из них изготовлены из EPDM, и в настоящем описании он обозначается как В-клапан.

В одном предпочтительном варианте осуществления предусматривается клапан с уплотнительной прокладкой, изготовленной из COC, вместе с двумя уплотнительными прокладками, изготовленными из EPDM, и в настоящем описании он обозначается как А-клапан.

В одном в равной степени предпочтительном варианте осуществления предусматривается клапан с двумя уплотнительными прокладками, предпочтительно обе из которых изготовлены из хлорбутилового полимера, и в настоящем описании он обозначается как V-клапан. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления предусматривается клапан с двумя уплотнительными прокладками, предпочтительно обе из которых изготовлены из хлорбутилового полимера, и в настоящем описании он обозначается как V-клапан.

В одном дополнительном предпочтительном варианте осуществления предусматривается клапан с уплотнительной прокладкой, изготовленной из бутилового каучука, вместе с двумя уплотнительными прокладками, изготовленными из EPDM.

В одном дополнительном варианте осуществления клапан имеет две уплотнительных прокладки, предпочтительно изготовленных из бромбутилового полимера, а также одну уплотнительную прокладку, изготовленную из материала, выбранного из группы, состоящей из хлорбутилового полимера, бутадиен-акрилонитрила, неопрена, EPDM (полимер из этиленпропилендиенового мономера), TPE (термопластический эластомер), сополимера циклоолефина (COC) или их комбинации. Предпочтительно, клапан оборудован двумя уплотнительными прокладками, изготовленными из бромбутилового полимера, а также одной уплотнительной прокладкой, изготовленной из EPDM.

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. Подходящие клапаны в рамках настоящего изобретения доступны в продаже, например, от производителей, хорошо известных в данной области.

В качестве следующего преимущества, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что, в зависимости от выбранного пропеллента HFA, выбор клапана может удобным образом повышать эффективность и надежность конечного устройства rMDI. Например, когда пропеллент HFA152a применяют в покрытой емкости в соответствии с настоящим изобретением, А-клапан или V-клапан обеспечивает еще большее повышение стабильности конечного состава, например, относительно В-клапана, который имеет 3 уплотнительных прокладки, изготовленных из EPDM.

Это повышение стабильности далее усиливается, если состав имеет форму раствора, как указано в экспериментальной части настоящего описания. В-клапан, в действительности, когда он используется в комбинации с пропеллентом HFA152a, может приводить к утечке указанного пропеллента, которая может приводить к нежелательной потере продукта и возможно снижать эффективность устройства rMDI с течением времени. Неожиданно, когда А-клапан или V-клапан используют в комбинации с пропеллентом HFA152a в покрытой емкости согласно изобретению, максимизируется не только действие забуферивания кажущегося значения pH, но также по сути предотвращается утечка состава. Это приводит к эффективной и удобной системе, которая может быть без труда использована в конечном устройстве rMDI. Эта универсальность обеспечивает широкое применение и возможности кастомизации конечного устройства rMDI, содержащего емкость согласно изобретению, таким образом, удовлетворяя различные нужды и потребности пациентов и/или рынка.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, клапан выбран из А-клапана и V-клапана, причем А-клапан является более предпочтительным.

Таким образом, в одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к покрытой FEP емкости для применения в устройстве rMDI, причем указанная покрытая FEP емкость содержит состав, содержащий по меньшей мере BDP, формотерола fumarata дигидрат, бромид гликопиррония, пропеллент HCl и HFA152a, причем указанная покрытая FEP емкость имеет клапан, выбранный из А-клапана или V-клапана. В соответствии с этим вариантом осуществления емкость необязательно дополнительно содержит этанол, предпочтительно безводный.

Покрытая емкость для применения в устройстве рMDI в соответствии с настоящим изобретением может быть заполнена выбранным составом посредством стандартных методологий, используемых в данной области.

В качестве общего примера, указанная методология может включать стадии:

- получения раствора, содержащего: формотерола fumarate, BDP, бромид гликопиррония и этанол;
- заполнения покрытой FEP емкости указанным раствором;
- добавления количества HCl, приводящего к молярному соотношению между формотерола fumarate дигидратом и кислотой, составляющему от 0,50 до 1,50;
- добавления пропеллента 1,1-дифторэтана (HFA 152a);
- закупоривания клапаном Aptar и наполнения газом.

рMDI, содержащий покрытую емкость согласно изобретению, может иметь конфигурацию и компоненты широко используемого устройства рMDI, такие как компоненты, уже присутствующие на рынке для хорошо известных составов, для лечения, например, астмы и/или COPD.

Если не указано иное, предусматривается, что все из приведенных выше вариантов осуществления можно комбинировать вместе, и они считаются частью объема настоящего изобретения.

Изобретение далее описано посредством следующих неограничивающих примеров.

Экспериментальная часть

В приведенных ниже примерах 1 и 2, кажущееся значение рН измеряют с использованием стандартного LiCl-электрода, обычно используемого для измерения рН в органических средах. В случае продукта в виде аэрозольного MDI, для измерения кажущегося значения рН состава используют следующую методику:

1 - Охладить контейнер вплоть до по меньшей мере -50°C (погружение емкости в баню из сухого льда или в жидкий азот для обеспечения снижения внутреннего давления до атмосферного).

2 - Открыть контейнер путем разрезания клапана и позволить пропелленту испариться при комнатной температуре.

3 - Оставшийся раствор в этаноле (содержащий API) перелить в стеклянный флакон и довести до объема 10 мл безводным этанолом до достаточного объема для измерения посредством стандартного LiCl-электрода.

4 - Измерить кажущееся значение рН восстановленного раствора с использованием LiCl-электрода.

Пример 1

Покрытую алюминием FEP емкость согласно изобретению заполняли раствором, содержащим FF (0,011% мас./мас.), BDP (0,18% мас./мас.), бромид гликопиррония (0,022% мас./мас.), 1M HCl (0,02% мас./мас.) и этанол (12% мас./мас.), в присутствии HFA152a.

Алюминиевые покрытые FEP емкости, заполненные растворами 1 или 2 и оборудованные клапанами А, В или V, помещали в камеры для определения стабильности при 25°C , 60% R.H. (относительная влажность). Кажущееся значение рН (App рН) и остаточный процент формотерола fumarate дигидрата (FF% мас./мас.) относительно первоначального содержания (100% при T=0) в растворе измеряли в T=0 через 1, 3 и 6 месяцев, соответственно.

Результаты обобщенно представлены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Кажущаяся величина рН (App рН) и FF% в покрытой FEP емкости в T=0 и T=1 месяц (1M); T=3 месяцев (3M) и 6 месяцев (6M), измеренная при $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ R.H.}$

Пропеллент	Емкость	Клапан	T=0 (App рН)	T=1M (App рН)	T=3M FF% мас./мас. (App рН)	T=6M FF% мас./мас. (App рН)
152a	FEP	А-клапан	100,0 (4,5)	98,9 (4,5)	96,9 (4,5)	97,7 (4,4)
152a	FEP	V-клапан	100,0 (4,4)	98,0 (4,4)	95,5 (4,3)	94,4 (4,3)
152a	FEP	В-клапан	100 (4,5)	99,1 (4,4)	97,5 (4,5)	96,7 (4,3)

А-клапан: клапан, снабженный уплотнительной прокладкой, изготовленной из СОС, вместе с двумя уплотнительными прокладками, изготовленными EPDM, например, как доступно от Aptar.

V-клапан: клапан, снабженный двумя уплотнительными прокладками, обе из которых изготовлены из хлорбутилового полимера, например, как доступно от Vari.

В-клапан: клапан, снабженный 3 уплотнительными прокладками, все из которых изготовлены из EPDM, например, как доступно от Bespak.

Пример 2 (сравнительный)

Тот же анализ, что и в примере 1, проводили с использованием непокрытой алюминиевой емкости, оборудованной клапанами А, В или V.

Кажущееся значение pH (App pH) раствора согласно примеру 1 измеряли в T=0, через 1, 3 и 6 месяцев, соответственно. Результаты обобщенно представлены в табл. 2.

Таблица 2

Кажущееся значение pH (App pH) и FF% мас./мас. в непокрытой емкости в T=0 и T=1 месяц (1M); T=3 месяца (3M) и 6 месяцев (6M), измеренное при 25°C/60% R.H.

Пропеллент	Непокрытая емкость	Клапан	T=0 (App pH)	T=1M (App pH)	T=3M (App pH)	T=6M (App pH)
152a	Al	В-клапан	(4,5)	(4,9)	(5,3)	(5,3)
152a	Al	А-клапан	(4,5)	(5,1)	(5,6)	(5,7)
152a	Al	V-клапан	(4,7)	(5,0)	(5,6)	(5,5)

В-клапан: клапан, снабженный 3 уплотнительными прокладками, все из которых изготовлены из EPDM, например, как доступно от Vesprak.

А-клапан: клапан, снабженный уплотнительной прокладкой, изготовленной из СОС, вместе с двумя уплотнительными прокладками, изготовленными EPDM, например, как доступно от Aptar.

V-клапан: клапан, снабженный двумя уплотнительными прокладками, обе из которых изготовлены из хлорбутилового полимера, например, как доступно от Vari.

Как очевидно из таблиц 1 и 2, использование покрытой FEP емкости, заполненной раствором в присутствии пропеллента HFA152a, согласно изобретению, снабженной указанными клапанами, гарантирует удобную стабилизацию pH содержащегося в ней раствора, даже в течение длительного периода времени, например, даже через 6 месяцев по сравнению с T=0.

Напротив, при использовании непокрытой емкости (сравнительная) pH по существу повышается относительно показателя при T=0, также обеспечивая потенциальное снижение FF% мас./мас., даже после хранения в течение только одного месяца при 25°C, что может быть принято за комнатную температуру.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Емкость для использования в устройстве, представляющем собой дозирующий ингалятор под давлением (рMDI), причем емкость содержит состав, содержащий по меньшей мере кортикостероид, выбранный из беклометазона дипропионата или будесонида, средство LABA, выбранное из формотерола фумарата или формотерола фумарата дигидрата, средство LAMA, представляющее собой гликопирроний, и пропеллент HFA 152a или 1,3,3,3-тетрафторпропена (HFO-1234ze), причем емкость покрыта изнутри покрытием, содержащим по меньшей мере фторированный этилен-пропиленовый (FEP) полимер, и оборудован клапаном, где клапан снабжен уплотнительной прокладкой, изготовленной из сополимера циклоолефина (COC), а также двумя уплотнительными прокладками, изготовленными из полимера этиленпропилендиенового мономера (EPDM), или клапан снабжен двумя уплотнительными прокладками, где обе изготовлены из хлорбутилового полимера.

2. Емкость по п. 1, где средство LABA представляет собой формотерола фумарата дигидрат.

3. Емкость по п. 1, где средство LAMA представляет собой бромид гликопиррония.

4. Емкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая состав, дополнительно содержащий один или более эксципиентов, сорастворителей и кислот.

5. Емкость по п. 4, где сорастворитель представляет собой алифатический спирт, имеющий от 1 до 4 атомов углерода.

6. Емкость по п. 5, где алифатический спирт представляет собой этанол, предпочтительно безводный.

7. Емкость по пп. 4-7, содержащая состав, дополнительно содержащий минеральную или органическую кислоту, выбранную из группы, состоящей из: хлористоводородной, бромистоводородной, азотной, фумаровой, фосфорной и лимонной кислоты, малеиновой кислоты, уксусной кислоты, ксинафоевой кислоты, щавелевой кислоты, молочной кислоты, 2-метилпропионовой кислоты, яблочной кислоты, бутановой кислоты, виннокаменной кислоты, пропионовой кислоты, пентановой кислоты, янтарной кислоты, гликолевой кислоты, гексановой кислоты, малоновой кислоты, глутаровой кислоты, муравьиной кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, бензойной кислоты и глюкуроновой кислоты.

8. Емкость по п. 7, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

9. Емкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая состав, дополнительно содержащий низколетучий компонент, выбранный из группы, состоящей из: гликолей, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина или его сложных эфиров, аскорбилпальмитата, изопропилмиристата.

10. Емкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая состав в форме раствора.

11. Емкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая состав, имеющий кажущееся значение pH, забуференное до от 2,5 до 5.

12. Емкость по п. 11, содержащая состав, имеющий кажущееся значение pH, забуференное до от 3 до 4,5.

13. Устройство, представляющее собой дозирующий ингалятор под давлением (рMDI), содержащее емкость по любому из предшествующих пунктов.

14. Устройство рMDI по п. 13 для лечения респираторного заболевания, выбранного из астмы и/или COPD.

