

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490036 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.25

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.08

(54) КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ И СИСТЕМЫ ДЛЯ АЭРОЗОЛЬНОЙ ДОСТАВКИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(31) 63/220,362; 63/282,356

(32) 2021.07.09; 2021.11.23

(33) US

(86) PCT/US2022/036543

(87) WO 2023/283439 2023.01.12

(71) Заявитель:

АСТРАЗЕНЕКА

ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЭЛПИ (US)

(72) Изобретатель:

Джоши Видья, Арчбэлл Джеймс,

Ляхач Келлиса, Лампа Чхарина,

Мелло Лорен, Гутьеррес Гертруд,

Лечуга-Бальестерос Давид, Тан

Пенни, Риебе Майкл (US)

(74) Представитель:

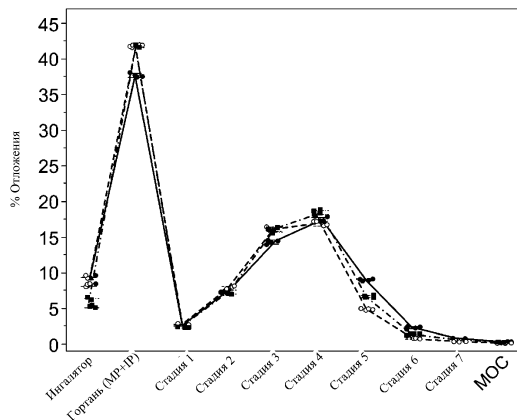
Билык А.В., Поликарпов А.В.,

Соколова М.В., Путинцев А.И.,

Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев

А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Предложены композиции, способы и системы для доставки в легкие активных агентов при помощи ингалятора отмеренных доз. В некоторых воплощениях композиции содержат суспензионную среду HFO-1234ze(E), частицы активного агента и суспендирующие частицы. Частицы активного агента могут содержать один, два, три или четыре активных агента, выбранные из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), β -агонистов кратковременного действия (БАКД), ингаляционного кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.



A1

202490036

202490036

A1

КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ И СИСТЕМЫ ДЛЯ АЭРОЗОЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Перекрестная ссылка на родственные заявки на изобретения

В данной заявке на изобретение заявлен приоритет в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) предварительной заявки на патент США № 63/220362, поданной 9 июля 2021 года, и предварительной заявки на патент США № 63/282356, поданной 23 ноября 2021 года. Каждая из вышеперечисленных заявок на изобретения включена здесь для всех задач путем ссылки.

Предшествующий уровень техники

Часто желательны способы направленной доставки лекарственного средства, которые доставляют активный агент в область действия. Например, направленная доставка активных агентов может уменьшить нежелательные побочные действия, уменьшить требования к дозировке и уменьшить терапевтические издержки. В контексте респираторной доставки ингаляторы представляют собой хорошо известные устройства для введения активного агента в дыхательные пути субъекта, и, в настоящее время, в продаже имеется несколько различных систем ингаляторов. Три обычных системы ингаляторов включают сухие порошковые ингаляторы, небулайзеры и ингаляторы отмеренных доз (ИОД (MDI)), также известные как ингаляторы отмеренных доз под давлением (ИОДД (pMDI)).

ИОД могут быть использованы для доставки лекарственных средств в солюбилизированной форме или в виде суспензии. Как правило, ИОД используют пропеллент с относительно высоким давлением пара для того, чтобы выбрасывать аэролизированные капли, содержащие активный агент, в дыхательные пути после активации ИОД. Ингаляторы с сухим порошком как правило основаны на усилиях пациента при вдохе для введения лекарственного средства в форме сухого порошка в дыхательные пути. Небулайзеры образуют аэрозоль лекарственного средства, который вдыхается путем придания энергии жидкому раствору или суспензии. ИОД уже более шестидесяти лет обеспечивают надежную, мгновенно доступную и простую в использовании медицинскую систему доставки аэрозолей. Несмотря на то, что как у ингаляторов сухого порошка, так и небулайзеров имеется важная роль, которую они играют при лечении заболевания дыхательных путей и паренхиматозного заболевания, до сих пор отсутствует система для образования и доставки аэрозоля для всех задач на замену ИОД.

ИОД представляют собой устройства активной доставки, которые используют давление, создаваемое пропеллентом. Пропеллент должен быть безопасным для использования пациентами и быть фармацевтически приемлемым. Активный агент, который будет доставляться ИОД, как правило, предложен в виде суспензии тонкодисперсных частиц, диспергированных в пропелленте или комбинации двух или более чем двух пропеллентов (т.е. пропеллентная «система»). Тем не менее, тонкодисперсные частицы активного агента, суспендированные в пропелленте или пропеллентной системе, имеют тенденцию агрегировать или быстро выпадать в осадок хлопьями. В свою очередь агрегация или выпадение в осадок этих тонкодисперсных частиц может осложнять доставку активного агента. Другая проблема, связанная с такими суспензионными композициями ИОД, относится к кристаллическому росту лекарственного средства во время хранения, приводящего в результате к уменьшению свойств аэрозоля с течением времени и однородности доставляемой дозы такими ИОД. Таким образом очень важно правильно готовить активные агенты с эксципиентами и пропеллентами при приготовлении суспензии, подходящий для ИОД. Свойства пропеллента играют важную роль в характеристиках суспензионной композиции для ИОД. Например, плотность жидкости, давление пара и растворимость в воде пропеллента влияют на стабильность суспензии, однородность дозы, характеристики аэрозоля и проникновение влаги. Другое свойства пропеллента, такие как дипольный момент, поверхностное натяжение, температура кипения, вязкость жидкости, скрытая теплота и т.п. также представляют собой факторы, которые следует учитывать при приготовлении композиции суспензии. Исторически, постепенный отказ от хлорфторуглеродных (ХФУ) пропеллентов, которые представляют собой агенты, разрушающие озон, требует переработку рецептуры ИОД с гидрофторалкановыми (ГФА) пропеллентами. Хотя пропелленты ГФА не являются озоноразрушающими, они представляют собой парниковые газы, имеющие высокий потенциал глобального потепления (ПГП (GWP)), и поэтому сохраняется потребность в альтернативных пропеллентах ИОД, оказывающих уменьшенное воздействием на окружающую среду. Тем не менее, переработка рецептуры пропеллентов ИОД не является простой задачей, а именно, требуется разработка существенной новой технологии для того, чтобы переключиться с ХФУ на ГФА в ИОД из-за соображений физико-химических свойств различных эксципиентов и того, как добавление этих эксципиентов может повлиять на общие характеристики ИОД. Например, одна из основных проблем заключается в том, что обычные поверхностно-активные вещества, используемые для ИОД на основе ХФУ, не были подходящими для ГФА.

Поскольку существует желание разработать новые безвредные для окружающей среды ИОД, сохраняется потребность в исследованиях и разработке инновационных суспензионных композиций ИОД.

Краткое изложение сущности изобретения

В описании настоящего изобретения предложены композиции, способы и системы для доставки через дыхательные пути одного или более чем одного активного агента.

В некоторых воплощениях описанные здесь композиции приготовлены для доставки в легкие одного или более чем одного активного агента при помощи ИОД. В других воплощениях описанные здесь композиции могут быть приготовлены для доставки через слизистую оболочку носа при помощи ИОД. В некоторых воплощениях композиции содержат пропеллент фармацевтической степени чистоты (1*E*)-1,3,3,3-тетрафторпропен (НФО-1234ze(E)), множество частиц активного агента и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры. В некоторых воплощениях множество частиц активного агента содержат один, два, три или четыре активных агента, выбранные из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β2-агониста длительного действия (БАДД), бета-агониста кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

В некоторых воплощениях композиции содержат пропеллент фармацевтической степени чистоты (1*E*)-1,3,3,3-тетрафторпропен (НФО-1234ze(E)), множество частиц МАДД и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры. В некоторых воплощениях композиции содержат пропеллент фармацевтической степени чистоты (1*E*)-1,3,3,3-тетрафторпропен (НФО-1234ze(E)), множество частиц БАДД и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры. В некоторых воплощениях композиции содержат пропеллент фармацевтической степени чистоты (1*E*)-1,3,3,3-тетрафторпропен (НФО-1234ze(E)), множество частиц БАКД и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры. В некоторых воплощениях композиции содержат пропеллент фармацевтической степени чистоты (1*E*)-1,3,3,3-тетрафторпропен (НФО-1234ze(E)), множество частиц ИКС и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры. В некоторых воплощениях композиции содержат пропеллент фармацевтической степени чистоты (1*E*)-1,3,3,3-тетрафторпропен (НФО-1234ze(E)), множество частиц некортикостероидного противовоспалительного агента и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры.

В некоторых воплощениях композиции содержат пропеллент фармацевтической степени чистоты (1E)-1,3,3,3-тетрафторпропен (НFO-1234ze(E)), множество одного или более чем одного вида частиц активного агента и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры. В некоторых воплощениях композиции содержат пропеллент фармацевтической степени чистоты (1E)-1,3,3,3-тетрафторпропен (НFO-1234ze(E)), множество первых видов частиц активного агента, множество вторых видов частиц активного агента и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры. В некоторых воплощениях первые виды частиц активного агента содержат первый активный агент и вторые виды частиц активного агента содержат второй активный агент. В некоторых воплощениях описанные здесь композиции дополнительно содержат множество третьих видов частиц активного агента, где третьи виды частиц активного агента содержат третий активный агент. В некоторых воплощениях описанные здесь композиции дополнительно содержат множество четвертых видов частиц активного агента, где четвертые виды частиц активного агента содержат четвертый активный агент. В некоторых воплощениях активные агенты выбраны из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агониста длительного действия (БАДД), бета-агониста кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента. В некоторых воплощениях первый и второй активные агенты выбраны из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агониста длительного действия (БАДД), бета-агониста кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента. В дополнительных воплощениях третий активный агент выбран из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агониста длительного действия (БАДД), бета-агониста кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента. В дополнительных воплощениях четвертый активный агент выбран из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агониста длительного действия (БАДД), бета-агониста кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

Описанные здесь способы включают способы лечения легочного заболевания или расстройства у пациента путем приведения в действие ингалятора отмеренной дозы, содержащего описанную здесь композицию.

Также здесь описаны системы для доставки в легкие одного или более чем одного активного агента. В некоторых воплощениях такие системы включают ИОД, содержащий баллончик с выпускным клапаном, включающим дозатор (например, вдавливаемый шток клапана) для дозирования отмеренного количества описанной здесь композиции. В некоторых воплощениях выходной клапан по меньшей мере частично состоит из бромбутилового вещества. Например, внутренний уплотнитель горловины выходного клапана может содержать бромбутиловое вещество или состоять из него. Кроме того, один или более чем один внутренний уплотнитель седла выходного клапана может содержать бромбутиловое вещество или состоять из него.

В одном из воплощений описания настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, доставляемая из ингалятора отмеренной дозы, причем фармацевтическая композиция содержит: пропеллент фармацевтической степени чистоты (1E)-1,3,3,3-тетрафторо-1-пропен (HFO-1234ze(E)), имеющий чистоту по меньшей мере приблизительно 99,90%; множество одного или более чем одного вида частиц активного агента; и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроstructures; где один или более чем один активный агент выбран из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), бета-агонистов кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

В одном из воплощений фармацевтическая композиция содержит множество первых видов частиц активного агента; где активный агент представляет собой ИКС, выбранный из беклометазона, будесонида, циклесонида, флунизолида, флутиказона, метилпреднизолон, мометазона, преднизона и триамцинолона; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и множество вторых видов частиц активного агента; где активный агент представляет собой БАКД, выбранный из битолтерола, карбутерола, фенотерола, гексопреналина, изопреналина (изопротеренола), левосальбутамола, орципреналина (метапротеренола), пирбутерола, прокатерола, римитерола, альбутерола (сальбутамола), тербуталина, тулобутерола, репротерола и эпинефрина; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном из воплощений фармацевтической композиции ИКС представляет собой будесонид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; и БАКД представляет собой альбутерол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном из воплощений фармацевтическая композиция содержит множество первых видов частиц активного агента; где активный агент представляет собой ИКС, выбранный

из беклометазона, будесонида, циклесонида, флунизолида, флутиказона, метилпреднизолонa, мометазона, преднизона и триамцинолона; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и множество вторых видов частиц активного агента; где активный агент представляет собой БАДД, выбранный из бамбутерола, кленбутерола, формотерола, сальметерола, кармотерола, милльветерола, индакатерола, вилантерола и салигенин- или индол-содержащих β_2 -агонистов и β_2 -агонистов, являющихся производными адамантила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном из воплощений фармацевтической композиции ИКС представляет собой будесонид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; и БАДД представляет собой формотерол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном из воплощений фармацевтической композиции БАКД представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл.

В одном из воплощений фармацевтической композиции БАДД представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл.

В одном из воплощений фармацевтической композиции ИКС представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл.

В одном из воплощений фармацевтической композиции перфорированные микроструктуры содержат 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ). В еще одном воплощении перфорированные микроструктуры дополнительно содержат хлорид кальция.

В одном из воплощений фармацевтической композиции фосфолипидные частицы представлены в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл.

В одном из воплощений фармацевтическая композиция содержит: пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E), имеющий чистоту по меньшей мере приблизительно 99,90%; множество частиц гликопирролята; множество частиц формотерола и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры.

В одном из воплощений фармацевтическая композиция содержит: пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E), имеющий чистоту по меньшей мере приблизительно 99,90%; множество частиц будесонида; множество частиц формотерола

фумарата и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры.

В одном из воплощений фармацевтической композиции частицы альбутерола представлены в пропелленте в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы гликопирролята на приведение в действие ингалятора отмеренной дозы, выбранной из от приблизительно 5 мкг до приблизительно 50 мкг на приведение в действие, от приблизительно 2 мкг до приблизительно 25 мкг на приведение в действие и от приблизительно 6 мкг до приблизительно 15 мкг на приведение в действие.

В одном из воплощений фармацевтической композиции частицы альбутерола содержат микронизированный и кристаллический альбутерола сульфат.

В одном из воплощений фармацевтической композиции частицы формотерола включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы формотерола, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 30 мкг, от приблизительно 0,5 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 2 мкг до 5 мкг, от приблизительно 3 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 10 мкг и от 3 мкг до приблизительно 30 мкг на приведение в действие ингалятора отмеренной дозы.

В одном из воплощений фармацевтической композиции частицы формотерола содержат микронизированный и кристаллический формотерола фумарат.

В одном из воплощений фармацевтической композиции частицы будесонида включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы будесонида, выбранной из от приблизительно 50 мкг до приблизительно 400 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 600 мкг, от приблизительно 30 мкг до 100 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг и от приблизительно 150 мкг до приблизительно 350 мкг на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

В одном из воплощений фармацевтической композиции частицы будесонида содержат микронизированный будесонид.

В одном из воплощений фармацевтической композиции фосфолипидные частицы включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы фосфолипидных частиц, выбранной из от приблизительно 50 мкг до приблизительно 400 мкг.

В одном из воплощений фармацевтическая композиция демонстрирует C_{\max} (максимальную концентрацию), AUC_{inf} (площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации от времени от 0 до бесконечности) или AUC_{last} (площадь под

фармакокинетической кривой зависимости концентрации от времени от 0 до момента времени отбора последнего образца, при котором концентрация равна или выше нижнего предела количественного определения) для любого одного или более чем одного из активных агентов, которые составляют от приблизительно 80% до приблизительно 125% относительно C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} одного или более чем одного активного агента референсной фармацевтической композиции, которая содержит пропеллент фармацевтической степени чистоты HFA-134a.

В одном из воплощений описания настоящего изобретения предложен ингалятор отмеренной дозы, содержащий баллончик с выпускным клапаном, включающим дозатор для подачи отмеренного количества фармацевтической композиции в соответствии с любым из вышеупомянутых воплощений, где баллончик содержит фармацевтическую композицию.

В одном из воплощений ингалятора отмеренной дозы выходной клапан содержит уплотнитель горловины и по меньшей мере один уплотнитель седла; и уплотнитель горловины или по меньшей мере один уплотнитель седла состоит из бромбутилового вещества.

В одном из воплощений ингалятор отмеренных доз демонстрирует меньше, чем приблизительно на 10%, 9%, 8%, 7%, 6% или 5% уменьшенную выбрасываемую массу на приведение в действие в течение освобождения баллончика.

В одном из воплощений ингалятор отмеренных доз демонстрирует меньше, чем приблизительно на 1,0%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% потерю массы при 25°C/60% ОВ в год.

В одном из воплощений ингалятор отмеренных доз демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) для фармацевтической композиции, выбранной из ОДД $\pm 20\%$ или лучше, ОДД $\pm 15\%$ или лучше и ОДД $\pm 10\%$ или лучше, в течение освобождения баллончика.

В одном из воплощений описания настоящего изобретения предложен способ лечения легочного заболевания или расстройства у пациента, включающий введение пациенту фармацевтической композиции в соответствии с любым из вышеупомянутых воплощений путем приведения в действие ингалятора отмеренной дозы в соответствии с любым из вышеупомянутых воплощений; где ингалятор отмеренной дозы содержит фармацевтическую композицию.

В одном из воплощений способа легочное заболевание или расстройство представляет собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ (COPD)).

В одном из воплощений описания настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вышеупомянутых воплощений для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения легочного заболевания или расстройства.

В одном из воплощений описания настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вышеупомянутых воплощений для применения в лечении легочного заболевания или расстройства.

Краткое описание фигур с пояснением каждой из них

ФИГ. 1 представляет собой изометрическое изображение модуля доставки аэрозоля в форме ИОД (MDI) в соответствии с одним иллюстративным воплощением.

ФИГ. 2 представляет собой детальное изометрическое изображение модуля доставки аэрозоля в соответствии с **ФИГ. 1**.

ФИГ. 3А представляет собой вид сбоку модуля доставки аэрозоля в соответствии с **ФИГ. 1**, причем его часть проиллюстрирована в поперечном срезе, демонстрируя модуль в конфигурации ожидания или хранения, при которой выпускной канал подвергается воздействию осушающего вещества.

ФИГ. 3В представляет собой вид сбоку модуля доставки аэрозоля в соответствии с **ФИГ. 1**, причем его часть проиллюстрирована в поперечном срезе, демонстрируя модуль в конфигурации выброса, при которой выпускной канал временно изолирован от осушающего вещества, тогда как аэрозолизируемое вещество выбрасывается из баллончика в канал для ингаляции для доставки пользователю.

ФИГ. 4 представляет собой вид в перспективе выпускного клапана баллончика, подходящего для применения в связи с модулем доставки аэрозоля в соответствии с **ФИГ. 1-3В**.

ФИГ. 5 представляет собой сканирование при помощи компьютерной томографии (КТ) выпускного канала ИОД в соответствии с некоторыми аспектами описания настоящего изобретения, демонстрирующее выпускное отверстие ИОД, по существу свободное от отложенного или накопленного вещества, несмотря на повторяющееся использование ИОД для высвобождения описанных здесь композиций.

ФИГ. 6 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую потерю массы композиции с течением времени для различных баллончиков ИОД, включающих

выпускной клапан с внутренними уплотнителями из различных веществ, заполненных композицией, содержащей пропеллент ГФО.

ФИГ. 7 демонстрирует распределения отдельных отложений частиц активного агента, высвобождаемых из ИОД (MDI), содержащего тройную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида и формотерола, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами.

ФИГ. 8 демонстрирует распределение отложений частиц активного агента формотерола, высвобождаемых из ИОД, содержащего тройную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида и формотерола, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами при нескольких отличающихся уровнях относительной влажности.

ФИГ. 9 демонстрирует распределение отложений частиц активного агента будесонида, высвобождаемых из ИОД, содержащего тройную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида и формотерола, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами при нескольких отличающихся уровнях относительной влажности.

ФИГ. 10А демонстрирует фракцию тонкодисперсных частиц (ФТЧ), представленную в доставляемой дозе при приведении в действие ИОД, содержащего частицы активного агента будесонида, формотерола или гликопирролята и фосфолипидные частицы, измеренную после хранения ИОД при 25°C и 60% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 10В демонстрирует фракцию тонкодисперсных частиц (ФТЧ), представленную в доставляемой дозе при приведении в действие ИОД, содержащего частицы активного агента будесонида, формотерола или гликопирролята и фосфолипидные частицы, измеренную после хранения ИОД при 40°C и 75% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 10С демонстрирует фракцию тонкодисперсных частиц (ФТЧ), представленную в доставляемой дозе при приведении в действие ИОД, содержащего частицы активного агента будесонида, формотерола или гликопирролята и фосфолипидные частицы, измеренную после хранения ИОД при 30°C и 60% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 11А демонстрирует массу тонкодисперсных частиц (МТЧ), представленную в доставляемой дозе при приведении в действие ИОД, содержащего частицы будесонида и

фосфолипидные частицы, измеренную после хранения ИОД при 25°C и 60% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 11В демонстрирует массу тонкодисперсных частиц (МТЧ), представленную в доставляемой дозе при приведении в действие ИОД, содержащего частицы будесонида и фосфолипидные частицы, измеренную после хранения ИОД при 40°C и 75% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 11С демонстрирует массу тонкодисперсных частиц (МТЧ), представленную в доставляемой дозе при приведении в действие ИОД, содержащего частицы будесонида и фосфолипидные частицы, измеренную после хранения ИОД при 30°C и 65% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 12А демонстрирует измерения деградации частиц активного агента будесонида в баллончике ИОД, содержащем частицы активного агента и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 25°C и 60% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 12В демонстрирует измерения деградации частиц активного агента будесонида в баллончике ИОД, содержащем частицы активного агента и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 40°C и 75% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 12С демонстрирует измерения деградации частиц активного агента будесонида в баллончике ИОД, содержащем частицы активного агента и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 30°C и 65% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 13А демонстрирует измерения деградации частиц активного агента гликопирролята в баллончике ИОД, содержащем частицы активного агента и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 25°C и 60% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 13В демонстрирует измерения деградации частиц активного агента гликопирролята в баллончике ИОД, содержащем частицы активного агента и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 40°C и 75% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 13С демонстрирует измерения деградации частиц активного агента гликопирролята в баллончике ИОД, содержащем частицы активного агента и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 30°C и 65% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 14А демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) при приведении в действие ИОД, содержащего частицы активного агента будесонида и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 25°C и 60% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 14В демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) при приведении в действие ИОД, содержащего частицы активного агента будесонида и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 40°C и 75% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 14С демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) при приведении в действие ИОД, содержащего частицы активного агента будесонида и фосфолипидные частицы после хранения ИОД при 30°C и 65% относительной влажности в течение указанных периодов времени.

ФИГ. 15 демонстрирует аэродинамическое распределение размеров частиц БД (будесонида), ФФ (формотеролфумарата) и ДСФХ при помощи импактора нового поколения (ИНП) в BFF-1234ze [22345-PT009-1234ze].

ФИГ. 16 демонстрирует сравнение аэродинамического распределения размеров частиц БД при помощи ИНП в композициях BFF-1234ze и BFF-134a.

ФИГ. 17 демонстрирует сравнение аэродинамического распределения размеров частиц ФФ при помощи ИНП в композициях BFF-1234ze и BFF-134a.

ФИГ. 18 демонстрирует данные стабильности аэродинамического распределения размеров частиц БД при помощи ИНП для BFF-1234ze, 25°C/60% ОВ –клапаном вниз, защищенного, изначально, через 6 месяцев и 12 месяцев.

ФИГ. 19 демонстрирует данные стабильности аэродинамического распределения размеров частиц ФФ при помощи ИНП для BFF-1234ze, 25°C/60% ОВ – клапаном вниз, защищенного, изначально, через 6 месяцев и 12 месяцев.

ФИГ. 20 демонстрирует данные стабильности аэродинамического распределения размеров частиц ДСФХ при помощи ИНП для BFF-1234ze, 25°C/60% ОВ –клапаном вниз, защищенного, изначально, через 6 месяцев и 12 месяцев.

ФИГ. 21 демонстрирует данные стабильности однородности доставляемой дозы БД и ФФ для BFF-1234ze, 25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного.

ФИГ. 22 демонстрирует аэродинамическое распределение размеров частиц БД, АБ и ДСФХ при помощи ИНП в BDA-1234ze.

ФИГ. 23 демонстрирует сравнение аэродинамического распределения размеров частиц БД при помощи ИНП в композициях BDA-1234ze и BDA-134a.

ФИГ. 24 демонстрирует сравнение аэродинамического распределения размеров частиц АБ при помощи ИНП в композициях BDA-1234ze и BDA-134a.

ФИГ. 25 демонстрирует данные стабильности аэродинамического распределения размеров частиц БД при помощи ИНП для BDA-1234ze, 25°C/60% ОВ –клапаном вниз, защищенного, изначально, через 6 месяцев и 12 месяцев.

ФИГ. 26 демонстрирует данные стабильности аэродинамического распределения размеров частиц АБ при помощи ИНП для BDA-1234ze, 25°C/60% ОВ –клапаном вниз, защищенного, изначально, через 6 месяцев и 12 месяцев.

ФИГ. 27 демонстрирует данные стабильности однородности доставляемой дозы БД и АБ для BDA-1234ze, 25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного.

ФИГ. 28 демонстрирует аэродинамическое распределение размеров частиц ГП и ФФ при помощи ИНП в GFF-1234ze.

ФИГ. 29 демонстрирует аэродинамическое распределение размеров частиц БД, ГП, ФФ и РФ при помощи ИНП в BGFR-1234ze.

ФИГ. 30 демонстрирует распределение отложения частиц активного агента будесонида, гликопирролята, формотерола и рофлумиласта, высвобождаемых из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумиласта, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами.

ФИГ. 31А демонстрирует распределение отложения частиц активного агента рофлумиласта, высвобождаемых из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумиласта, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами при приведении в действие через 3 месяца в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности при ускоренной деградации (40°C/75% ОВ - клапаном вниз, защищенного), и 3 месяца в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности в реальных условиях (25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного).

ФИГ. 31В демонстрирует распределение отложения частиц активного агента будесонида, высвобождаемых из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумиласта, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами при приведении в действие через 3 месяца в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности при ускоренной деградации (40°C/75% ОВ -

клапаном вниз, защищенного), и 3 месяца в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности в реальных условиях (25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного).

ФИГ. 31С демонстрирует распределение отложения частиц активного агента гликопирролята, высвобождаемых из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумапта, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами при приведении в действие через 3 месяца в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности при ускоренной деградации (40°C/75% ОВ - клапаном вниз, защищенного), и 3 месяца в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности в реальных условиях (25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного).

ФИГ. 31D демонстрирует распределение отложения частиц активного агента формотерола, высвобождаемых из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумапта, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами при приведении в действие через 3 месяца в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности при ускоренной деградации (40°C/75% ОВ - клапаном вниз, защищенного), и 3 месяца в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности в реальных условиях (25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного).

ФИГ. 32 демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) частиц активного агента рофлумапта, формотерола, будесонида и гликопирролята, дозируемых в начале срока службы и окончания срока службы из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумапта, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами.

ФИГ. 33А демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) частиц активного агента рофлумапта, дозируемых в начале срока службы и окончания срока службы из ИОД, содержащих косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумапта, суспендированных в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами после 3 месяцев в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности при ускоренной деградации (40°C/75% ОВ - клапаном вниз, защищенного), и 3 месяцев в стабильных условиях хранения,

типичных для исследования стабильности в реальных условиях (25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного).

ФИГ. 33В демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) частиц активного агента формотерола, дозируемых в начале срока службы и окончания срока службы из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумиласта, суспендированных в пропелленте НФО-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами после 3 месяцев в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности при ускоренной деградации (40°C/75% ОВ - клапаном вниз, защищенного), и 3 месяцев в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности в реальных условиях (25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного).

ФИГ. 33С демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) частиц активного агента будесонида, дозируемых в начале срока службы и окончания срока службы из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумиласта, суспендированных в пропелленте НФО-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами после 3 месяцев в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности при ускоренной деградации (40°C/75% ОВ - клапаном вниз, защищенного), и 3 месяцев в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности в реальных условиях (25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного).

ФИГ. 33Д демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) частиц активного агента гликопирролята, дозируемых в начале срока службы и окончания срока службы из ИОД, содержащих четырехкомпонентную косуспензию частиц активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумиласта, суспендированных в пропелленте НФО-1234ze(E) с фосфолипидными суспендирующими частицами после 3 месяцев в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности при ускоренной деградации (40°C/75% ОВ - клапаном вниз, защищенного), и 3 месяцев в стабильных условиях хранения, типичных для исследования стабильности в реальных условиях (25°C/60% ОВ - клапаном вниз, защищенного).

ФИГ. 34 демонстрирует аэродинамическое распределение размеров частиц будесонида и формотерола фумарата при помощи импактора нового поколения (ИНП) в НФА-134а (ВФФ-134а) и НФО-1234ze (ВФФ-1234ze).

ФИГ. 35 демонстрирует аэродинамическое распределение размеров частиц будесонида и формотерола фумарата при помощи импактора нового поколения (ИНП) в HFA-134a (BFF crystal-134a) и HFO-1234ze (BFF crystal-1234ze).

ФИГ. 36 демонстрирует аэродинамическое распределение размеров частиц будесонида, гликопиррония и формотерола фумарата при помощи импактора нового поколения (ИНП) в HFA-134a (BGF-134a) и HFO-1234ze (BGF-1234ze).

ФИГ. 37 демонстрирует аэродинамическое распределение размеров частиц будесонида, гликопиррония и формотерола фумарата при помощи импактора нового поколения (ИНП) в HFA-134a (BGF crystal-134a) и HFO-1234ze (BGF-1234ze).

Подробное описание изобретения

Определения

Если специально не указано иное, то использованные здесь технические термины имеют свое нормальное значение, понимаемое в области техники. Следующие термины специально определены для ясности.

Термин «активный агент» используется здесь для того, чтобы включать любой агент, лекарственное средство, соединение, композицию или другое вещество, которое может быть использовано в отношении или введено человеку или животному для любой задачи, включая терапевтические, фармацевтические, фармакологические, диагностические, косметические и профилактические агенты и иммуномодуляторы. Активный агент может быть использован взаимозаменяемо с терминами лекарственное средство, фармацевтическое вещество, лекарственный препарат, лекарственное вещество или терапевтическое вещество. Используемый здесь активный агент также может охватывать природные или гомеопатические продукты, которые как правило не рассматривают как терапевтические.

Термины «ассоциировать», «ассоциируется с» или «ассоциация» относятся к взаимодействию или взаимосвязи между химическим соединением, композицией или структурой в условиях близости к поверхности, такой как поверхность другого химического соединения, композиции или структуры. Ассоциация включает, например, адсорбцию, адгезию, ковалентное связывание, водородное связывание, ионное связывание и электростатическое притяжение, взаимодействия Лифшица Ван-дер-Ваальса и полярные взаимодействия. Термины «связываться» или «связывание» относятся к форме ассоциации и представляют собой используемые общие термины для всех сил, которые, имеют тенденцию вызывать притяжение частицы или массы к поверхности. Связывание также относится к приведению и поддержанию частиц в контакте друг с другом, таким образом,

что, по существу, отсутствует визуальное разделение между частицами вследствие их отличающихся сил плавучести в пропелленте в нормальных условиях. В одном из воплощений частица, которая присоединяется или связывается с поверхностью, охвачена термином «связывание». Нормальные условия могут включать хранение при комнатной температуре или при силе ускорения вследствие гравитации. В соответствии с описанным здесь активные частицы могут ассоциироваться с суспендирующими частицами с образованием косуспензии, в которой, по существу, отсутствует видимое разделение между суспендирующими частицами и частицами активного агента или их выпадение в осадок вследствие различий в силе плавучести в пропелленте.

«Суспендирующие частицы» относится к веществу или комбинации веществ, которая является приемлемой для доставки через дыхательные пути и действует в качестве разбавителя для частиц активного агента. Суспендирующие частицы взаимодействуют с частицей активного агента для облегчения повторного дозирования, доставки или транспорта активного агента к желаемой области доставки, т.е. в дыхательные пути. Описанные здесь суспендирующие частицы диспергированы в суспензионной среде, включающей пропеллент или систему пропеллентов, и могут быть сконфигурированы до любой формы, размера или поверхностных характеристик, подходящих для достижения желаемой стабильности суспензии или эффективности доставки активного агента. Примеры суспендирующих частиц включают частицы, которые демонстрируют размер частицы, который облегчает доставку активного агента в дыхательные пути, и обладают физическими конфигурациями, подходящими для приготовления и доставки описанных здесь стабилизированных суспензий.

Термин «косуспензия» относится к суспензии двух или более чем двух типов частиц, имеющих отличающиеся композиции, в суспензионной среде, где один тип частиц ассоциирован по меньшей мере частично с одним или более чем одним другим типом частиц. Ассоциация приводит к заметному изменению одной или более чем одной характеристики по меньшей мере одного из индивидуальных типов частиц, суспендированных в суспензионной среде. Характеристики, модифицированные путем ассоциации, могут включать, например, одну или более чем одну из скорости агрегации или выпадения в осадок, скорости и природы разделения, т.е. осаждения или пенообразования, плотности пены или слоя осадка, адгезии к стенкам контейнера, адгезии к компонентам клапана, и скорости, и уровня дисперсии при встряхивании. Термин «косуспензия» включает частичные косуспензии, в которых большинство по меньшей мере двух типов

частиц ассоциированы друг с другом, тем не менее, может быть обнаружено некоторое разделение (т.е. менее, чем большинство) по меньшей мере двух типов частиц.

Термин «отмеренная доза» или «доза, приводимая в действие», относится к количеству активного агента, содержащемуся в объеме композиции, который выходит из баллончика после приведения в действие ИОД. Термин доставляемая доза относится к количеству активного агента, содержащемуся в объеме композиции, который выходит из форсунки дозатора и доступен для того, чтобы достичь легких пациента. В некоторых воплощениях доставляемая доза составляет от приблизительно 85% до приблизительно 95% относительно отмеренной дозы.

В контексте композиции, содержащей или обеспечивающей пригодные для вдыхания агрегаты, частицы, капли и т.п., такие как описанные здесь композиции, термин «доза тонкодисперсных частиц» или «ДТЧ» относится к дозе, как в общей массе или фракции номинальной дозы или отмеренной дозы, которая находится в диапазоне, пригодном для вдыхания. Доза, которая находится в пределах диапазона, пригодного для вдыхания, измеренная *in vitro*, должна представлять собой сумму дозы, доставляемой на стадиях 3, через микродиафрагменный сборник в импакторе нового поколения, функционирующем со скоростью потока 30 л/мин.

В контексте композиции, содержащей или обеспечивающей пригодные для вдыхания агрегаты, частицы, капли и т.п., такие как описанные здесь композиции, термин «фракция тонкодисперсных частиц» или «ФТЧ» относится к доле доставляемого вещества относительно доставляемой дозы (т.е. количество, которое выходит из дозатора устройства для доставки, такого как ИОД), которая находится в диапазоне, пригодном для вдыхания. Количество доставляемого вещества в пределах диапазона, пригодного для вдыхания, измеряют *in vitro* как сумму вещества, доставляемого на стадиях 3, через микродиафрагменный сборник в импакторе нового поколения, функционирующем со скоростью потока 30 л/мин.

Использованный здесь термин «ингибировать» относится к измеримому уменьшению тенденции возникновения явления, симптома или состояния или степени, до которой происходит это явление, симптом или состояние. Термин «ингибировать» или любая его форма используется в своем самом широком смысле и включает минимизацию, предотвращение, уменьшение, подавление, сдерживание, приостановление, ограничение, сужение, замедление и т.п.

Использованный здесь «массовый медианный аэродинамический диаметр» или «ММАД» относится к аэродинамическому диаметру аэрозоля, ниже которого 50% масса

аэрозоля состоит из частиц, имеющих аэродинамический диаметр меньше, чем ММАД, причем ММАД рассчитывается в соответствии с монографией 601 Фармакопеи США (USP).

При упоминании здесь термин «оптический диаметр» обозначает размер частицы, измеренный при помощи режима дифракции Фраунгофера с использованием анализатора размера частиц на основе лазерной дифракции, оснащенного дозатором сухого порошка (например, Sympatec GmbH, Clasthal-Zellerfeld, Germany).

Термин «превращение, опосредованное растворением», относится к явлению, при котором более растворимая форма твердого вещества (то есть частицы с небольшим радиусом кривизны (движущая сила Освальдовского созревания) или аморфное вещество) растворяется и перекристаллизовывается в более стабильную кристаллическую форму, которая может сосуществовать в равновесии с его насыщенным раствором пропеллента.

«Пациент» относится к животному, в котором один или более чем один описанный здесь активный агент будет обладать терапевтическим действием. В некоторых воплощениях пациент представляет собой человека.

«Перфорированные микроструктуры» относится к суспендирующим частицам, которые включают структурную матрицу, которая демонстрирует, определяет или содержит пустоты, поры, дефекты, впадины, пространства, промежуточные пространства, щели, перфорации или отверстия, которые позволяют окружающей суспензионной среде проникать, заполнять или пронизывать микроструктуру, такие как вещества и препараты, описанные в патенте США № 6309623, выданном Weers и др., способы которого включены здесь путем ссылки, и в патенте США № 8815258, патенте США № 9463161 и публикации заявки на патент США № 2011/0135737. Первичная форма перфорированной микроструктуры, как правило, не является существенной, и здесь рассматривается любая общая конфигурация, которая обеспечивает желаемые характеристики композиции. Соответственно, в некоторых воплощениях перфорированные микроструктуры могут содержать приблизительно сферические формы, такие как пустотелые, пористые, высушенные распылением микросферы. Тем не менее, также могут быть совместимы разрушенные, гофрированные, деформированные или раздробленные микрочастицы любой первичной формы или соотношения сторон.

Так же как справедливо для описанных здесь суспендирующих частиц, перфорированные микроструктуры могут быть получены из любого биосовместимого вещества, которое не разрушается или растворяется в существенной степени в выбранной суспензионной среде. Несмотря на то, что широкое разнообразие веществ может быть

использовано для того, чтобы образовывать частицы, в некоторых воплощениях структурная матрица ассоциируется с или включает поверхностно-активное вещество, такое как фосфолипид или фторированное поверхностно-активное вещество.

Использованный здесь термин «суспензионная среда» относится к веществу, обеспечивающему непрерывную фазу, в которой частицы активного агента и суспендирующие частицы могут быть диспергированы с получением композиции косуспензии. Суспензионная среда, используемая в описанных здесь композициях, включает пропеллент. Использованный здесь термин «пропеллент» относится к одному или более чем одному фармакологически инертному веществу, которое демонстрирует достаточно высокое давление пара при нормальной комнатной температуре для того, чтобы вытолкнуть лекарственное средство из баллончика ИОД в пациента при приведении в действие дозирующего клапана ИОД. Таким образом, термин «пропеллент» относится как к одному пропелленту, так и к комбинации двух или более чем двух отличающихся пропеллентов, образующих «систему пропеллентов».

Термин «пригодный для вдыхания» как правило относится к частицам, агрегатам, каплям и т.д., имеющим такой размер, что их можно вдохнуть, и они могут достичь дыхательных путей легкого.

Когда термины «физическая стабильность» и «физически стабильный» используются в отношении описанных здесь композиций, тогда эти термины относятся к композиции, которая является устойчивой к одному или более чем одному из агрегации, выпадения в осадок и изменений размера частиц вследствие превращений, опосредованных растворением, и способна к существенному поддержанию ММАД суспендирующих частиц и дозы тонкодисперсных частиц. В некоторых воплощениях физическая стабильность может быть оценена путем того, что композиции подвергают воздействию условий ускоренной деградации, таких как циклическое изменение температуры.

В отношении активных агентов термин «сильный» указывает на активные агенты, которые являются терапевтически эффективными в дозах или ниже доз, находящихся в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг. Типичные дозы сильных активных агентов как правило располагаются в диапазоне от приблизительно 100 мкг до приблизительно 100 мг.

В отношении активных агентов термин «сильнодействующий» указывает на активные агенты, которые являются терапевтически эффективными в дозах или ниже доз приблизительно 10 мкг/кг. Типичные дозы сильнодействующих активных агентов как правило находятся в диапазоне до приблизительно 100 мкг.

Термины «стабильность суспензии» и «стабильная суспензия» относятся к композициям суспензии, способным к поддержанию свойств частиц активного агента косуспензии и суспендирующих частиц с течением времени. В некоторых воплощениях стабильность суспензии может быть измерена путем однородности доставляемой дозы, достигаемой при помощи описанных здесь композиций.

Термин «по существу нерастворимый» означает то, что композиция является либо полностью нерастворимой в конкретном растворителе или плохо растворима в этом конкретном растворителе. По существу, нерастворимый означает то, что конкретное растворенное вещество имеет растворимость менее, чем одна часть на 100 частей растворителя. Термин «по существу нерастворимый» включает определения «слегка растворимый» (от 100 до 1000 частей растворителя на одну часть растворенного вещества), «очень слабо растворимый» (от 1000 до 10000 частей растворителя на одну часть растворенного вещества) и «практически нерастворимый» (более чем 10000 частей растворителя на одну часть растворенного вещества), как приведено в таблице 16-1 в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212.

Использованный здесь термин «поверхностно-активное вещество» относится к любому агенту, который предпочтительно адсорбируется на границе между двумя несмешивающимися фазами, такой как граница между водой и раствором органического полимера, граница вода/воздух или граница органический растворитель/воздух. Поверхностно-активные вещества как правило несут гидрофильную группировку и липофильную группировку, таким образом, что при адсорбции к микрочастицам, они обладают тенденцией представлять группировки в непрерывную фазу, которые не притягивают частицы с похожим покрытием, таким образом, уменьшая агрегацию частиц.

«Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения, которое достигает терапевтического эффекта путем подавления заболевания или расстройства у пациента или путем профилактического подавления или предупреждения начала заболевания или расстройства. Терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое облегчает до некоторой степени один или более чем один симптом заболевания или расстройства у пациента; возвращает к нормальному частично или полностью один или более чем один физиологический или биохимический параметр, ассоциирующийся с или вызывающий заболевание или расстройство; и/или уменьшает вероятность начала заболевания или расстройства.

Термины «химически стабильный» и «химическая стабильность» относятся к композициям, в которых индивидуальные продукты деградации активного агента, остаются ниже пределов, определенных нормативными требованиями во время срока годности продукта для использования людьми (например, 1% от общей площади хроматографического пика в соответствии с руководством ICH Q3B(R2)), и существует приемлемый массовый баланс (например, определенный в руководстве ICH Q1E) между анализом активного агента и продуктами полной деградации.

Композиции

Описанные здесь композиции содержат суспензионную среду, включающую пропеллент, частицы активного агента и суспендирующие частицы. При желании, описанные здесь композиции могут включать одно или более чем одно дополнительное составляющее. Кроме того, могут быть использованы вариации и комбинации компонентов описанных здесь композиций. Например, частицы активного агента, включенного в композиции, могут включать два или более чем два активных агента; или могут быть использованы два или более чем два отличающихся вида частиц активного агента, причем каждый из отличающихся видов частиц активного агента содержит отличающийся активный агент. В некоторых воплощениях два или более чем два вида суспендирующих частиц могут быть использованы в композиции для доставки двух или более чем двух активных агентов или частиц активных агентов. В некоторых воплощениях, когда присутствуют частицы двух или более чем двух активных агентов, тогда представленная композиция находится в форме комбинации с фиксированной дозой. Под «комбинацией с фиксированной дозой» подразумевают два или более чем два активных агента в одной лекарственной форме, такой как композиция в ингаляторе единичной отмеренной дозы.

Как правило, вследствие различий в плотности между различными видами частиц и средой, в которой они суспендированы (например, пропеллент или пропеллентная система), выталкивающие силы вызывают пенообразование частиц с меньшей плотностью, чем пропеллент, и отложение частиц с более высокой плотностью, чем пропеллент. Таким образом, в суспензиях, которые состоят из смеси различных типов частиц с отличающейся плотностью или отличающимися тенденциями к выпадению в осадок, поведение осаждения осадка или вспенивания, как ожидают, будет специфично для каждого из отличающихся типов частиц и для конкретной используемой суспензионной среды, и ожидается, что это приведет к разделению различных типов частиц в суспензионной среде.

Тем не менее, комбинации описанного здесь пропеллента, частиц активного агента и суспендирующих частиц позволяют получить косуспензии, в которых частицы активного

агента и суспендирующие частицы локализованы в пропелленте вместе (т.е. частицы активного агента ассоциированы с суспендирующими частицами таким образом, что суспендирующие частицы и частицы активного агента не демонстрируют существенного разделения друг относительно друга, такого как путем дифференцированного осаждения или пенообразования, даже после времени, достаточного для формирования пены или осадочного слоя). В частности, частицы активного агента ассоциируются с суспендирующими частицами таким образом, что отсутствует существенное разделение между частицами активного агента и суспендирующими частицами в непрерывной фазе, образованной суспензионной средой в типичных условиях использования пациентом.

Композиции пропеллента, частиц активного агента и суспендирующих частиц в соответствии с описанием настоящего изобретения обеспечивают желаемую химическую стабильность, стабильность в суспензии и характеристики доставки активного агента. Например, в некоторых воплощениях, когда описанные здесь композиции представлены в баллончике ИОД, тогда они могут ингибировать или уменьшить одно или более чем одно из следующих: выпадение в осадок вещества активного агента; дифференциальное осаждение или вспенивание частиц активного агента и суспендирующих частиц; опосредованное раствором превращение вещества активного агента; и потерю активного агента на поверхностях системы укупорки контейнера, в частности компонентах дозирующего клапана. Такие качества служат для достижения и сохранения аэрозольной эффективности, поскольку композиция высвобождается из ИОД таким образом, что желаемая фракция тонкодисперсных частиц, доза тонкодисперсных частиц и характеристики однородности доставляемой дозы достигаются и, по существу, поддерживаются во время освобождения баллончика ИОД, в котором содержится композиция. Кроме того, композиции в соответствии с описанием настоящего изобретения позволяют получить стабильную композицию, которая обеспечивает воспроизводимые характеристики дозирования даже для сильных и сильнодействующих активных агентов при использовании относительно простой суспензионной среды ГФО, которая не требует модификации путем добавления, например, соразтворителей, антирастворителей, солюбилизующих агентов или адъювантов. Кроме того, в конкретных воплощениях описанные здесь фармацевтические композиции могут быть приготовлены с пропеллентом ГФО или пропеллентной системой, по существу, не содержащей антирастворители, солюбилизующие агенты, соразтворители или адъюванты.

В некоторых воплощениях композиции, приготовленные в соответствии с представленными принципами, ингибируют физическую и/или химическую деградацию

включенных в них активных агентов. Например, в конкретных воплощениях описанные здесь композиции могут ингибировать одно или более чем одно из химической деградации, выпадения в осадок, агрегации и опосредованного раствором превращения активных агентов, включенных в композиции. Химическая стабильность и стабильность суспензии, обеспечиваемые описанными здесь композициями, позволяют получить усиленную устойчивость в условиях испытания, имитирующих использование (ИИИ (SUT)), по сравнению с обычными препаратами. Испытание в условиях, имитирующих использование, включает хранение баллончика ИОД в течение пяти недель при 25°C и 75% относительной влажности (ОВ), при отсутствии еженедельной очистки устройства и дозирование композиции из ИОД при 25°C и 50% ОВ. Усиленная устойчивость может принимать форму воспроизводимости массы выброса (т.е. массы композиции, дозируемой при активации ИОД), низких уровней утечки пропеллента и желаемой однородности доставляемой дозы путем освобождения баллончика ИОД («ОДД (DDU)»), даже тогда, когда доставляемые активные агенты являются сильнодействующими и доставляются в очень низких дозах. Например, в некоторых описанных здесь воплощениях композиции демонстрируют менее чем приблизительно 10%, менее чем приблизительно 9%, менее чем приблизительно 8%, менее чем приблизительно 7%, менее чем приблизительно 6% или менее чем приблизительно 5% уменьшенную выбрасываемую дозу при высвобождении из ИОД в ИИИ. В дополнительных воплощениях описанные здесь композиции демонстрируют менее чем приблизительно 1,0%, менее чем приблизительно 0,5%, менее чем приблизительно 0,4%, менее чем приблизительно 0,3%, менее чем приблизительно 0,2% или менее чем приблизительно 0,1% потерю массы в ИОД в год при 20°C и 60% ОВ. В дополнительных воплощениях описанные здесь композиции демонстрируют ОДД $\pm 20\%$ или лучше, $\pm 15\%$ или лучше или $\pm 10\%$ или лучше в процессе освобождения баллончика ИОД. Кроме того, композиции в соответствии с описанием настоящего изобретения демонстрируют усиленную устойчивость за счет по существу сохранения эффективности ФТЧ и ДТЧ в течение освобождения баллончика ИОД даже после того, как ее подвергают ускоренным условиям деградации. Например, в некоторых воплощениях описанные здесь композиции высвобождаются из ИОД при ФТЧ, которая поддерживается в пределах приблизительно 85% или в пределах приблизительно 95% относительно исходной ФТЧ. Описанные здесь композиции обеспечивают дополнительную пользу, заключающуюся в достижении такой эффективности, будучи приготовленными с использованием пропеллентов ГФО. В конкретных воплощениях описанные здесь композиции позволяют достичь одного или более чем одного из желаемых ОДД, ФТЧ или ДТЧ, будучи

приготовленными в суспензионной среде, включающей только один или более чем один пропеллент ГФО и без необходимости модифицировать характеристики пропеллента, такие как путем добавления, например, одного или более чем одного соразтворителя, антирастворителя, солубилизирующего агента, адьюванта или другого вещества, модифицирующего пропеллент.

Суспензионная среда

Суспензионная среда, включенная в описанную здесь композицию, включает один или более чем один пропеллент. Как правило, подходящие пропелленты для применения в качестве суспензионных сред представляют собой газообразные пропелленты, которые могут быть сжижены при давлении при комнатной температуре, и при ингаляции или местном использовании являются безопасными и токсикологически безвредными. Дополнительно, желательно то, чтобы выбранный пропеллент был относительно нереакционноспособным с суспендирующими частицами или частицами активного агента. В прошлом, композиции для доставки при помощи ИОД как правило готовили с использованием хлорфторуглеродных (ХФУ) пропеллентов, гидрофторалканов (ГФА) или перфторированных соединений (ПФС). Пропелленты, содержащие гидрофторолефины (ГФО), рассматриваются как более дружелюбные для окружающей среды, но существует несколько барьеров для применения ГФО в композициях ИОД, учитывая явное различие между ГФО и другими пропеллентами. Например, 1,1,1,2-тетрафторэтан (также известный как норфлуран, HFA-134a или HFC-134a) широко используется в промышленных, потребительских и фармацевтических продуктах в качестве охлаждающего средства или пропеллента, тем не менее, продемонстрировано то, что ГФО не могут быть использованы в качестве упрощенной замены HFA-134a вследствие термодинамических различий между ГФО и HFA-134a. Кроме того, ГФО для промышленного или потребительского применения не согласуются с правилами надлежащей производственной практики (GMP) и не рассматриваются безопасными для использования пациентом. Кроме того, эффективность ИОДД (pMDI) в высокой степени зависит от пропеллента, поскольку свойства пропеллента влияют на стабильность суспензии, распыление суспензии, диаметр частиц аэрозоля и т.п. Например, недавнее исследование продемонстрировало то, что те же самые суспендирующие частицы обладают меньшей стабильностью суспензии в HFO-1234ze по сравнению с HFA-134a и HFA-227ea (Wang, H., et al., Respiratory Drug Delivery, Lisbon, Portugal, 2019). Таким образом, значительное экспериментирование может быть необходимо для идентификации композиции, которая может доставлять желаемые дозы частиц активного агента с желаемыми величинами ОДД и воспроизводимыми величинами

ФТЧ. В соответствии с представленным в таблице А ниже физико-химические свойства широко варьируют между различными пропеллентами.

Таблица А. Свойства пропеллентов:

Пропеллент	HFA-134a	HFA-227ea	HFC-152a	HFO-1234ze	HFO-1234yf
Химическая формула	$C_2H_2F_4$	C_3HF_7	$C_2H_4F_2$	$C_3H_2F_4$	$C_3H_2F_4$
Молекулярная масса (г/моль)	102	170	66	114	114
Плотность жидкости при 20°C (г/мл)	1,23	1,41	0,91	1,18	1,11
Дипольный момент (Дебай)	2,06	1,46	2,30	1,44	2,54
Поверхностное напряжение при 20°C (мН/м)	8,09	7,50	10,4	8,9	6,8
Температура кипения (°C)	-26,1	-16,5	-24,7	-19,0	-29,5
Вязкость жидкости при 20°C (мПа*с)	0,211	0,267	0,171	0,206 ³	0,164
Давление пара при 20°C (кПа)	570	390	510	427	592
Водорастворимость в пропелленте (млн ⁻¹)	1100@25	610@25	2100@25	225@20	200@24
Скрытая теплота при 25°C (кДж/кг)	177,7	110,97	279,1	166,8	145,4

Пропеллент	HFA-134a	HFA-227ea	HFC-152a	HFO-1234ze	HFO-1234yf
Скрытая теплота при температуре кипения (кДж/кг)	216,7	131,4	318,4	195,43	180,5

Неожиданно обнаружили то, что для композиций, содержащих описанные здесь частицы активного агента и суспендирующие частицы, композиции ИОД, содержащие пропелленты ГФО, подходят для применения в качестве ингалируемого лекарственного средства, несмотря на тот факт, что ГФО и другие пропелленты, например, ГФА, имеют значимо отличающиеся структуры и свойства.

В некоторых воплощениях пропеллент ГФО представляет собой 1,3,3,3-тетрафторпропен, также названный как HFO-1234ze. HFO-1234ze имеет *транс*-форму ((1*E*)-1,3,3,3-тетрафторпропен, также названный как HFO-1234ze(E)), и *цис*-форму ((1*Z*)-1,3,3,3-тетрафторпропен, также названный как HFO-1234ze(Z)). В некоторых воплощениях пропеллент ГФО представляет собой HFO-1234ze(E), также известный как *транс*-1,3,3,3-тетрафторпроп-1-ен. В некоторых воплощениях пропеллент представляет собой ГФО фармацевтической чистоты, такой как HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты. Используемый здесь термин «пропеллент фармацевтической чистоты» указывает на пропеллент, который соответствует указаниям Надлежащей производственной практики (GMP) для применения в отношении людей. Например, пропеллент фармацевтической чистоты согласуется с основными указаниями органов здравоохранения, такими как указания Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) или Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) по фармацевтическому качеству по продуктам для ингаляции и назального введения, и его описание в качестве эксципиента принято для обеспечения качества и безопасности пропеллента, например, HFO-1234ze(E), для фармацевтического применения продукта. Исследования спецификации включают определение пропеллента, внешний вид, исследование, кислотность, общий остаток, содержание влаги, относительное содержание примесей и неродственных примесей. Исследования стабильности также разрабатывают для того, чтобы продемонстрировать длительную физико-химическую стабильность. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты имеет чистоту по меньшей мере приблизительно 99,90%. В некоторых воплощениях пропеллент представляет собой HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты, имеющий чистоту по

меньшей мере приблизительно 99,90%, по меньшей мере приблизительно 99,91%, по меньшей мере приблизительно 99,92%, по меньшей мере приблизительно 99,93%, по меньшей мере приблизительно 99,94%, по меньшей мере приблизительно 99,95%. HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты подходит для применения в качестве пропеллента вследствие как общей чистоты, так и отсутствия или низкой концентрации конкретных примесей. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн^{-1} или менее, приблизительно 9 млн^{-1} или менее, приблизительно 8 млн^{-1} или менее, приблизительно 7 млн^{-1} или менее, приблизительно 6 млн^{-1} или менее или приблизительно 5 млн^{-1} или менее любой одной из следующих примесей: HFO-1234yf, HFO-1234ze(Z), HFC-125, CFC-11, HFC-245cb, HFO-1225ye(Z) или HFO-1225ye(E), CFC-113 и CFC-114. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн^{-1} или менее, приблизительно 9 млн^{-1} или менее, приблизительно 8 млн^{-1} или менее, приблизительно 7 млн^{-1} или менее, приблизительно 6 млн^{-1} или менее или приблизительно 5 млн^{-1} или менее HFO-1234yf. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн^{-1} или менее, приблизительно 9 млн^{-1} или менее, приблизительно 8 млн^{-1} или менее, приблизительно 7 млн^{-1} или менее, приблизительно 6 млн^{-1} или менее или приблизительно 5 млн^{-1} или менее HFO-1234ze(Z). В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн^{-1} или менее, приблизительно 9 млн^{-1} или менее, приблизительно 8 млн^{-1} или менее, приблизительно 7 млн^{-1} или менее, приблизительно 6 млн^{-1} или менее или приблизительно 5 млн^{-1} или менее HFC-125. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн^{-1} или менее, приблизительно 9 млн^{-1} или менее, приблизительно 8 млн^{-1} или менее, приблизительно 7 млн^{-1} или менее, приблизительно 6 млн^{-1} или менее, приблизительно 5 млн^{-1} или менее CFC-11. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн^{-1} или менее, приблизительно 9 млн^{-1} или менее, приблизительно 8 млн^{-1} или менее, приблизительно 7 млн^{-1} или менее, приблизительно 6 млн^{-1} или менее или приблизительно 5 млн^{-1} или менее HFC-245cb. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн^{-1} или менее, приблизительно 9 млн^{-1} или менее, приблизительно 8 млн^{-1} или менее, приблизительно 7 млн^{-1} или менее, приблизительно 6 млн^{-1} или менее или приблизительно 5 млн^{-1} или менее HFO-1225ye(Z). В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн^{-1} или менее, приблизительно 9 млн^{-1} или менее, приблизительно 8 млн^{-1} или менее, приблизительно 7 млн^{-1}

млн⁻¹ или менее, приблизительно 6 млн⁻¹ или менее или приблизительно 5 млн⁻¹ или менее HFO-1225ze(E). В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн⁻¹ или менее, приблизительно 9 млн⁻¹ или менее, приблизительно 8 млн⁻¹ или менее, приблизительно 7 млн⁻¹ или менее, приблизительно 6 млн⁻¹ или менее или приблизительно 5 млн⁻¹ или менее CFC-113. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 10 млн⁻¹ или менее, приблизительно 9 млн⁻¹ или менее, приблизительно 8 млн⁻¹ или менее, приблизительно 7 млн⁻¹ или менее, приблизительно 6 млн⁻¹ или менее или приблизительно 5 млн⁻¹ или менее CFC-114. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 150 млн⁻¹ или менее, приблизительно 140 млн⁻¹ или менее, приблизительно 130 млн⁻¹ или менее, приблизительно 120 млн⁻¹ или менее, приблизительно 110 млн⁻¹ или менее или приблизительно 100 млн⁻¹ или менее HCFC-124. В некоторых воплощениях HFO-1234ze(E) фармацевтической чистоты содержит приблизительно 400 млн⁻¹ или менее, приблизительно 375 млн⁻¹ или менее, приблизительно 350 млн⁻¹ или менее, приблизительно 325 млн⁻¹ или менее или приблизительно 300 млн⁻¹ или менее HFC-152a.

В некоторых воплощениях суспензионная среда может быть образована из единичного пропеллента, например, фармацевтической чистоты HFO-1234ze(E). В некоторых воплощениях некоторые соединения, обеспечивающие давление пара, представлены в относительно низком уровне. Такие соединения могут ассоциироваться с суспендирующими частицами.

В некоторых воплощениях суспензионная среда может быть образована пропеллентом или системой пропеллентов, которая, по существу, не содержит дополнительные вещества, включающие, например, антирастворители, солюбилизующие агенты, стабилизирующие агенты, сорастворители или адьюванты.

В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция, которая содержит пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E); множество частиц активного агента и множество фосфолипидных частиц, демонстрирует похожую или сопоставимую биодоступность активного(ых) агента(ов) с референсной фармацевтической композицией, которая содержит пропеллент фармацевтической степени чистоты HFA-134a; множество частиц активного агента и множество фосфолипидных частиц. Используемая здесь «референсная фармацевтическая композиция» обозначает альтернативную фармацевтическую композицию, которая содержит те же самые частицы активного агента и те же самые суспендирующие частицы, как представленная фармацевтическая композиция за исключением пропеллента. Например, представленная

фармацевтическая композиция и референсная фармацевтическая композиция содержат одинаковые частицы активного агента и одинаковые фосфолипидные частицы, но референсная фармацевтическая композиция содержит пропеллент фармацевтической степени чистоты HFA-134a, тогда как представленная фармацевтическая композиция содержит пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E). HFA-134a представляет собой гидрофторуглерод, имеющий химическое название: 1,1,1,2-тетрафторэтан. HFA-134a используется в качестве пропеллента в ингаляторах отмеренных доз. Использованная здесь «биодоступность» означает долю активного агента, которая проникает в систему кровообращения при введении в организм через легкие. В одном из воплощений может быть продемонстрирована одинаковая или сравнимая биодоступность, где отношение геометрического среднего логарифма преобразованного C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} для двух продуктов (например, представленной фармацевтической композиции и референсной фармацевтической композицией) составляет от приблизительно 0,80 до приблизительно 1,25 с 90% пределами доверительного интервала (ДИ (CI)) или без них.

В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} для любого одного или более чем одного из активных агентов, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} для одного или более чем одного из активных агентов референсной фармацевтической композиции с геометрическими средними. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E); множество частиц активного агента и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры, тогда как референсная фармацевтическая композиция содержит пропеллент фармацевтической степени чистоты HFA-134a; множество частиц активного агента и множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры. В некоторых воплощениях как представленная фармацевтическая композиция, так и референсная фармацевтическая композиция введены путем приведения в действие ингаляторов отмеренных доз, где каждое приведение в действие представленной фармацевтической композиции обеспечивает ту же самую доставляемую дозу активного(ых) агента(ов), как и каждое приведение в действие референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях частицы активного агента содержат активный агент, выбранный из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), бета-агонистов кратковременного действия (БАКД), ингалируемого

кортикостероида (ИКС) и описанного здесь некортикостероидного противовоспалительного агента.

Использованный здесь C_{\max} , AUC_{inf} и AUC_{last} представляют собой фармакокинетические величины, используемые для определения дозы активного агента. Использованный здесь C_{\max} обозначает самую высокую концентрацию активного агента в крови после введения дозы, например, путем ингаляции. Использованная здесь площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации от времени (AUC) представляет собой определенный интеграл кривой, который описывает изменение концентрации активного агента в плазме крови в зависимости от времени. Использованная здесь AUC_{inf} обозначает площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации и экстраполированной в бесконечность. Использованная здесь AUC_{last} обозначает площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации.

В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует C_{\max} для будесонида, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% C_{\max} будесонида в референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует C_{\max} гликопирролята, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% C_{\max} гликопирролята в референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует C_{\max} формотерола, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% C_{\max} формотерола референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях C_{\max} будесонида представляет собой геометрическое среднее логарифмически преобразованной величины. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида и альбутерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента гликопирролята и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида, гликопирролята и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида, гликопирролята, формотерола и рофлумиласта.

В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует AUC_{inf} для будесонида, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% AUC_{inf} будесонида в референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует AUC_{inf} для формотерола, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% AUC_{inf} формотерола референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях AUC_{inf} для будесонида представляет собой геометрическое среднее логарифмически преобразованной величины. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида и альбутерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента гликопирролята и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида, гликопирролята и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида, гликопирролята, формотерола и рофлумиласта.

В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует AUC_{last} для будесонида, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% AUC_{last} будесонида референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует AUC_{last} для гликопирролята, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% AUC_{last} гликопирролята референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует AUC_{last} для формотерола, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% AUC_{last} формотерола референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция демонстрирует AUC_{last} для будесонида и формотерола, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% AUC_{last} будесонида и формотерола референсной фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях AUC_{last} для будесонида представляет собой геометрическое среднее логарифмически преобразованной величины. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида и альбутерола. В некоторых

воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента гликопирролята и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида, гликопирролята и формотерола. В некоторых воплощениях представленная фармацевтическая композиция содержит комбинацию частиц активного агента будесонида, гликопирролята, формотерола и рофлумиласта.

Частицы активного агента

Частицы активного агента, включенного в описанные здесь композиции, образованы из вещества, способного к диспергированию и суспендированию в суспензионной среде и имеют размер для облегчения доставки пригодных для вдыхания частиц из композиции. Таким образом, в одном из воплощений частицы активного агента доставляются в виде микронизированных частиц, в которых по меньшей мере 90% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр приблизительно 7 мкм или менее. В некоторых воплощениях по меньшей мере 90% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр приблизительно 5 мкм или менее. В других воплощениях по меньшей мере 90% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр, выбранный из диапазона, составляющего от приблизительно 7 мкм до приблизительно 1 мкм, от приблизительно 5 мкм до приблизительно 2 мкм и от приблизительно 3 мкм до приблизительно 2 мкм. В дополнительных воплощениях по меньшей мере 90% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр, выбранный из 6 мкм или менее, 5 мкм или менее, 4 мкм или менее или 3 мкм или менее. В еще одном воплощении частицы активного агента доставляются в виде микронизированных частиц, в которых по меньшей мере 50% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр приблизительно 4 мкм или менее. В дополнительных воплощениях частицы активного агента доставляются в виде микронизированных частиц, в которых по меньшей мере 50% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр, выбранный из приблизительно 3 мкм или менее, приблизительно 2 мкм или менее, приблизительно 1,5 мкм или менее и приблизительно 1 мкм или менее. В дополнительных воплощениях частицы активного агента доставляются в виде микронизированных частиц, в которых по меньшей мере 50% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр, выбранный из диапазона от приблизительно 4 мкм до приблизительно 1 мкм, от приблизительно 3 мкм до приблизительно 1 мкм, от приблизительно 2 мкм до приблизительно 1 мкм, приблизительно 1,3 мкм и приблизительно 1,9 мкм.

В некоторых воплощениях частицы активного агента содержат гликопирролат и по меньшей мере 90% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр приблизительно 7 мкм или менее. В некоторых воплощениях частицы активного агента содержат будесонид и по меньшей мере 90% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр приблизительно 7 мкм или менее. В некоторых воплощениях частицы активного агента содержат формотерол и по меньшей мере 90% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр приблизительно 5 мкм или менее. В некоторых воплощениях частицы активного агента содержат альбутерол и по меньшей мере 90% частиц активного агента по объему демонстрируют оптический диаметр приблизительно 5 мкм или менее.

Частицы активного агента могут быть образованы исключительно активным агентом или они могут быть получены таким образом, что включают один или более чем один активный агент в комбинации с одним или более чем одним эксципиентом или адьювантом. В конкретных воплощениях активный агент, представленный в частицах активного агента, может быть полностью или по существу кристаллическим. В еще одном воплощении частицы активного агента могут включать активный агент, представленный как в кристаллическом, так и аморфном состояниях. В еще одном воплощении частицы активного агента могут включать активный агент, представленный как в кристаллическом, так и аморфном состояниях. В дополнительном воплощении, когда два или более чем два активных агента представлены в частицах активного агента, тогда по меньшей мере один такой активный агент может быть представлен в кристаллической или по существу кристаллической форме, и по меньшей мере еще один активный агент может быть представлен в аморфном состоянии. В еще одном воплощении, когда два или более чем два активных агента представлены в частицах активного агента, тогда каждый такой активный агент может быть представлен в кристаллической или по существу кристаллической форме. Когда описанные здесь частицы активного агента включают один или более чем один активный агент в комбинации с одним или более чем одним эксципиентом или адьювантом, тогда эксципиенты и адьюванты могут быть выбраны на основе химических и физических свойств используемого активного агента. Подходящие эксципиенты для композиции частиц активного агента включают, например, жидкие вещества, фосфолипиды, углеводы, аминокислоты, органические соли, пептиды, белки, альдиты, синтетические или природные полимеры, или поверхностно-активные вещества.

Любой подходящий способ может быть использован для того, чтобы достичь микронизированных частиц активного агента для включения в описанные здесь

композиции. Различные способы могут быть использованы для создания частиц активного агента, подходящих для применения в описанных здесь композициях, включающие без ограничения микронизацию при способах перемалывания или измельчения, способы кристаллизации или перекристаллизации, способы с использованием осаждения из сверхкритических или почти сверхкритических растворителей, сушку распылением, распылительную сублимационную сушку или лиофилизацию. Ссылки на патенты, содержащие информацию о подходящих способах для получения микронизированных частиц активного агента, включают, например, патент США № 6063138, патент США № 5858410, патент США № 5851453, патент США № 5833891, патент США № 5707634 и публикацию Международной заявки на патент № WO 2007/009164. Когда частицы активного агента включают вещество активного агента, приготовленное с одним или более чем одним эксципиентом или адьювантом, тогда микронизированные частицы активного агента могут быть образованы с использованием одного или более чем одного из предшествующих способов, и такие способы могут быть использованы для достижения частиц активного агента, имеющих желаемое распределение размера и конфигурацию частиц.

Частицы активного агента могут быть представлены в любой подходящей концентрации в суспензионной среде. Активный агент, включенный в частицы активного агента, по существу является нерастворимым в суспензионной среде. В некоторых воплощениях активный агент, несмотря на то, что является по существу нерастворимым, демонстрирует измеримую растворимость в суспензионной среде. Тем не менее, даже тогда, когда активный агент демонстрирует измеримую растворимость в суспензионной среде, тогда описанные здесь композиции функционируют таким образом, чтобы сохранить физическую стабильность таких активных агентов. В частности, в конкретных воплощениях активный агент, включенный в описанные здесь композиции, может демонстрировать достаточную растворимость в суспензионной среде таким образом, что почти 5% общей массы активного агента растворяется в суспензионной среде. В качестве альтернативы, растворимость активного агента может приводить к растворению почти 1% общей массы активного агента в суспензионной среде. В еще одном воплощении растворимость активного агента может приводить к растворению почти 0,5% общей массы активного агента в суспензионной среде. В еще одном воплощении растворимость активного агента может приводить к растворению почти 0,05% общей массы активного агента в суспензионной среде. В еще одном воплощении растворимость активного агента

может приводить к растворению почти 0,025% общей массы активного агента в суспензионной среде.

Различные терапевтические или профилактические агенты могут быть включены в раскрытые здесь композиции косуспензии. Примеры активных агентов включают агенты, которые могут быть введены в форме аэролизированных лекарственных средств, и активные агенты, подходящие для применения в описанных здесь композициях, включают агенты, которые могут быть представлены в форме или приготовлены таким образом, что являются диспергируемыми в выбранной суспензионной среде (например, по существу нерастворимыми или демонстрирующими растворимость в суспензионной среде, по существу поддерживая композицию косуспензии), способны образовывать косуспензию с суспендирующими частицами и подвергаются пригодному для вдыхания поглощению в физиологически эффективных количествах. Активные агенты, которые могут быть использованы при образовании описанных здесь частиц активного агента, могут обладать различными биологическими активностями.

Примеры специфических активных агентов, которые могут быть включены в композицию в соответствии с описанием настоящего изобретения, могут, например, представлять собой бета-агонисты кратковременного действия (БАКД), например, битолтерол, карбутерол, фенотерол, гексопреналин, изопреналин (изопротеренол), левосальбутамол, орципреналин (метапротеренол), пирбутерол, прокатерол, римитерол, сальбутамол (альбутерол), тербуталин, тулобутерол, репротерол, ипратропий и эпинефрин; агонист β_2 -адренергического рецептора длительного действия (БАДД), например, бамбутерол, кленбутерол, формотерол и сальметерол; агонисты β_2 -адренергического рецептора сверхдлительного действия, например, кармотерол, милльветерол, индакатерол и салигенин- или индол-содержащие β_2 -агонисты и β_2 -агонисты, являющиеся производными адамантила; кортикостероиды, например, беклометазон, будесонид, циклесонид, флунизолид, флутиказон, метил-преднизолон, мометазон, преднизон и триамцинолон; противовоспалительные агенты, например, флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, флунизолид, будесонид, трипедан, кортизон, преднизон, преднизолон, дексаметазон, бетаметазон или триамцинолона ацетонид; противокашлевые средства, например, носкапин; бронхорасширяющие средства, например, эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, сальбутамол, альбутерол, сальметерол, тербуталин; и мускариновые антагонисты, включающие мускариновые антагонисты длительного действия (МАДД), например, гликопирролят, декспирроний,

скополамин, тропикамид, пирензепин, дименгидринат, тиотропий, даротропий, аклидиний, троспий, ипатропий, атропин, бензатропин или окситропий.

Когда подходит, то активные агенты, предложенные в композиции, включающие без ограничения агенты, конкретно описанные здесь, могут быть использованы в форме солей (например, солей с щелочным металлом или соли амина, или солей присоединения кислоты), или в виде сложных эфиров, сольватов (например, гидратов), производных или их свободного основания. Кроме того, активные агенты могут быть представлены в любой кристаллической форме или изомерной форме или смеси изомерных форм, например, в виде чистых энантимеров, смеси энантимеров, таких как рацематы или их смеси. В этой связи форма активных агентов может быть выбрана для оптимизации активности и/или стабильности активного агента, и/или для минимизации растворимости активного агента в суспензионной среде.

Поскольку раскрытые композиции обеспечивают воспроизводимую доставку очень низких доз активных агентов, в некоторых воплощениях активный агент, включенный в описанные здесь композиции, должен быть выбран из одного или более чем одного сильного или сильнодействующего активного агента. Например, в некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут включать один или более чем один сильный активный агент, который должен доставляться в дозе, выбранной из от приблизительно 100 мкг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мкг до приблизительно 10 мг и от приблизительно 100 мкг до 1 мг на приведение в действие ИОД. В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать один или более чем один сильный или сильнодействующий активный агент, который должен доставляться в дозе, выбранной из до приблизительно 80 мкг, до приблизительно 40 мкг, до приблизительно 20 мкг, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 100 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 50 мкг и от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мкг на приведение в действие ИОД (MDI). Дополнительно, в некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут включать один или более чем один сильнодействующий активный агент, который должен доставляться в дозе, выбранной из от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 мкг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мкг и приблизительно 0,1, и приблизительно 0,5 мкг на приведение в действие ИОД.

Описанная здесь композиция при желании содержит комбинацию двух или более чем двух активных агентов. Например, комбинация двух или более чем двух видов частиц активного агента может быть суспендирована вместе с единичными видами суспендирующих частиц. В качестве альтернативы композиция может включать два или

более чем два вида частиц активного агента, суспендированных вместе с двумя или более чем двумя отличающимися видами суспендирующих частиц. Кроме того, описанная здесь композиция может включать два или более чем два активных агента, комбинированных с единичными видами частиц активного агента. Например, когда частицы активного агента приготовлены с использованием одного или более чем одного эксципиента или адьюванта дополнительно к веществу активного агента, тогда такие частицы активного агента могут включать индивидуальные частицы, которые включают два или более чем два отличающихся активных агента.

В некоторых воплощениях активный агент, включенный в описанные здесь композиции, представляет собой активный агент МАДД. Когда композиции включают активный агент МАДД, тогда в конкретных воплощениях активный агент МАДД может быть выбран, например, из гликопирролята, декспиррония, тиотропия, троспия, аклидиния, умеклидиния и даротропия, включая любые их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты. В некоторых воплощениях активный агент МАДД представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 2,25 мг/мл.

Гликопирролят может быть использован для лечения воспалительных или обструктивных легочных заболеваний и расстройств, таких как, например, описанные здесь заболевания и расстройства. В качестве антихолинергического агента гликопирролят действует в качестве бронхорасширяющего средства и обеспечивает антисекреторное действие, которое является благоприятным для применения в лечении легочных заболеваний и расстройств, характеризующихся увеличенными секретами слизи. Гликопирролят представляет собой четвертичную аммониевую соль. Когда возможно, то гликопирролят может быть использован в форме солей (например, солей с щелочным металлом или солей амина или солей присоединения кислоты) или в виде сложных эфиров или в виде сольватов (гидратов). Кроме того, гликопирролят может быть представлен в любой кристаллической форме или изомерной форме, или смеси изомерных форм, например, в виде чистого энантиомера, смеси энантиомеров, рацемата или их смеси. В этой связи форма гликопирролята может быть выбрана таким образом, чтобы оптимизировать активность и/или стабильность гликопирролята и/или для минимизации растворимости гликопирролята в суспензионной среде. Подходящие противоионы представляют собой фармацевтически приемлемые противоионы, включающие, например, фторид, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, фосфат, формиат, ацетат, трифторацетат, пропионат, бутират, лактат, цитрат, тартрат, малат, малеат, сукцинат, бензоат, *para*-хлорбензоат,

дифенилацетат или трифенилацетат, *орто*-гидроксibenзоат, *пара*-гидроксibenзоат, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилат, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилат, метансульфонат и бензолсульфонат. В конкретных воплощениях описанных здесь композиций используют соль гликопирролята с бромидом, а именно, 3-[(циклопентил-гидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромид, также называемый (RS)-[3-(SR)-гидрокси-1,1-диметилпирролидиния бромид] α -циклопентилманделат, и он может быть получен в соответствии со способами, изложенными в патенте США № 2956062.

Когда описанные здесь композиции включают гликопирролят, тогда в некоторых воплощениях композиции могут включать достаточное количество гликопирролята для обеспечения желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 200 мкг на приведение в действие ИОД, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 150 мкг на приведение в действие ИОД, от приблизительно 10 мкг до 100 мкг на приведение в действие ИОД, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 50 мкг на приведение в действие ИОД, от приблизительно 2 мкг до приблизительно 25 мкг на приведение в действие ИОД и от приблизительно 6 мкг до приблизительно 15 мкг на приведение в действие ИОД. В других таких воплощениях композиции включают достаточное количество гликопирролята для обеспечения дозы, выбранной из до приблизительно 200 мкг, до приблизительно 150 мкг, до приблизительно 75 мкг, до приблизительно 40 мкг, до приблизительно 20 мкг или до приблизительно 10 мкг на приведение в действие. В дополнительных воплощениях композиции включают достаточное количество гликопирролята для обеспечения дозы, выбранной из приблизительно 2 мкг на приведение в действие, приблизительно 5 мкг на приведение в действие, приблизительно 7 мкг на приведение в действие, приблизительно 9 мкг на приведение в действие, приблизительно 18 мкг на приведение в действие, 36 мкг на приведение в действие или приблизительно 72 мкг на приведение в действие. Для достижения описанных здесь желаемых доставляемых доз, когда описанные здесь композиции включают гликопирролят в качестве активного агента, тогда в конкретных воплощениях количество гликопирролята, включенного в композиции, может быть выбрано из, например, от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 2,25 мг/мл.

В других воплощениях тиотропий, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, может быть выбран в качестве активного агента МАДД для включения в описанную здесь композицию. Тиотропий представляет собой известное антихолинергическое лекарственное средство длительного действия, подходящее для применения в лечении заболеваний или расстройств, связанных

с воспалением легкого или обструкцией легкого, таких как описанные здесь заболевания или расстройства. Тиотропий, включая кристаллические и фармацевтически приемлемые формы соли тиотропия, описан, например, в патенте США № 5610163, патенте США № RE39820, патенте США № 6777423 и патенте США № 6908928. Когда описанные здесь композиции включают тиотропий, тогда в некоторых воплощениях композиции могут включать достаточное количество тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 2,5 мкг до приблизительно 50 мкг, от приблизительно 4 мкг до приблизительно 25 мкг на приведение в действие, и от приблизительно 2,5 мкг до приблизительно 20 мкг, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг и от приблизительно 2,5 мкг до приблизительно 10 мкг на приведение в действие ИОД. В других таких воплощениях композиции включают достаточное количество тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из до приблизительно 50 мкг, до приблизительно 20 мкг, до приблизительно 10 мкг, до приблизительно 5 мкг или до приблизительно 2,5 мкг на приведение в действие ИОД. В дополнительных воплощениях композиции включают достаточное количество тиотропия для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из приблизительно 3 мкг, 6 мкг, 9 мкг, 18 мкг и 36 мкг на приведение в действие ИОД. Для обеспечения описанных здесь доставляемых доз, когда описанные здесь композиции включают тиотропий в качестве активного агента, тогда в конкретных воплощениях количество тиотропия, включенного в композиции, может быть выбрано из, например, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 0,5 мг/мл.

В некоторых воплощениях описанные здесь композиции включают активный агент БАДД. В таких воплощениях активный агент БАДД может быть выбран из, например, бамбутерола, кленбутерола, формотерола, сальметерола, кармотерола, милевтерола, индакатерола, вилантерола и салигенин- или индол-содержащих β_2 -агонистов и β_2 -агонистов, являющихся производными адамантила, и любых их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, изомеров или сольватов. В некоторых воплощениях активный агент БАДД представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл.

В некоторых таких воплощениях формотерол выбран в качестве активного агента БАДД. Формотерол может быть использован для лечения воспалительных или обструктивных легочных заболеваний и расстройств, таких как, например, описанные здесь заболевания и расстройства. Формотерол имеет химическое название (\pm) -2-гидрокси-5-[[$(1RS)$ -1-гидрокси-2-[[$(1RS)$ -2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]форманилид и обычно его используют в фармацевтических композициях в виде рацемической соли

фумарата дигидрата. При необходимости формотерол может быть использован в форме солей (например, солей щелочного металла или солей амина, или в виде солей присоединения кислоты) или в виде сложных эфиров или в виде сольватов (гидратов). Кроме того, формотерол может быть представлен в любой кристаллической форме или изомерной форме, или смеси изомерных форм, например, чистого энантиомера, смеси энантиомеров, рацемата или их смеси. В этой связи форма формотерола может быть выбрана для оптимизации активности и/или стабильности формотерола, и/или для минимизации растворимости формотерола в суспензионной среде. Фармацевтически приемлемые соли формотерола включают, например, соли неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная и ортофосфорная кислоты, и органических кислот, таких как фумаровая, малеиновая, уксусная, молочная, лимонная, винная, аскорбиновая, янтарная, глутаровая, глюконовая, трикарбоновая, олеиновая, бензойная, *пара*-метоксибензойная, салициловая, *орто*- и *пара*-гидроксибензойная, *пара*-хлорбензойная, метансульфоновая, *пара*-толуолсульфоновая и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновые кислоты. Гидраты формотерола описаны, например, в патенте США № 3994974 и в патенте США № 5684199. Конкретные кристаллические формы формотерола и другие агонисты β_2 адренергического рецептора описаны, например, в WO95/05805, и конкретные изомеры формотерола описаны в патенте США № 6040344.

В конкретных воплощениях вещество формотерол, используемое для образования частиц формотерола, представляет собой формотерола фумарат, и в одном из таких воплощений формотерола фумарат представлен в форме дигидрата. Формотерола фумарат может быть назван в соответствии со своим химическим названием N-[2-гидрокси-5-[(1RS)-1-гидрокси-2-[[[(1RS)-2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]фенил]формамид (E)-2-бутендиоата дегидрат. Когда описанные здесь композиции включают формотерол, тогда в некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут включать формотерол в концентрации, обеспечивающей достижение желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 30 мкг, от приблизительно 0,5 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 2 мкг до 5 мкг, от приблизительно 2 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 3 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 10 мкг и от 3 мкг до приблизительно 30 мкг на приведение в действие ИОД (MDI). В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать формотерол в количестве, достаточном для обеспечения желаемой доставляемой дозы, выбранной из до приблизительно 30 мкг, до приблизительно 10 мкг, до

приблизительно 5 мкг, до приблизительно 2,5 мкг, до приблизительно 2 мкг или до приблизительно 1,5 мкг на приведение в действие. В дополнительных воплощениях композиции включают достаточное количество формотерола для обеспечения дозы, выбранной из приблизительно 2 мкг на приведение в действие, приблизительно 4,5 мкг на приведение в действие, приблизительно 4,8 мкг на приведение в действие, приблизительно 5 мкг на приведение в действие, приблизительно 10 мкг на приведение в действие, приблизительно 20 мкг на приведение в действие или приблизительно 30 мкг на приведение в действие. Для достижения описанных здесь желаемых доставляемых доз, когда описанные здесь композиции включают формотерол в качестве активного агента, тогда в конкретных воплощениях количество формотерола, включенного в композиции, может быть выбрано из, например, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 0,5 мг/мл и от приблизительно 0,03 мг/мл до приблизительно 0,4 мг/мл.

Когда описанные здесь фармацевтические композиции включают активный агент БАДД (LABA), тогда в некоторых воплощениях активный агент может представлять собой сальметерол, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты. Сальметерол можно применять в лечении воспалительных или обструктивных легочных заболеваний и расстройств, таких как, например, описанные здесь. Сальметерол, фармацевтически приемлемые соли сальметерола и способы его получения описаны, например, в патенте США № 4992474, патенте США № 5126375 и патенте США № 5225445.

Когда сальметерол включен в качестве активного агента БАДД (LABA), тогда в некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут включать сальметерол в концентрации, обеспечивающей достижение доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 2 мкг до приблизительно 120 мкг, от приблизительно 4 мкг до приблизительно 40 мкг, от приблизительно 8 мкг до 20 мкг, от приблизительно 8 мкг до приблизительно 40 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 40 мкг и приблизительно 12 мкг, и приблизительно 120 мкг на приведение в действие ИОД (MDI). В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать сальметерол в количестве, достаточном для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из до приблизительно 120 мкг, до приблизительно 40 мкг, до приблизительно 20 мкг, до приблизительно 10 мкг, до приблизительно 8 мкг или до приблизительно 6 мкг на приведение в действие ИОД. Для достижения описанных здесь желаемых доставляемых доз, когда описанные здесь композиции включают сальметерол в качестве активного

агента, тогда в конкретных воплощениях количество сальметерола, включенного в композиции, может быть выбрано из, например, от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл, от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл и от приблизительно 0,12 мг/мл до приблизительно 0,8 мг/мл.

Когда описанные здесь фармацевтические композиции включают активный агент БАКД, тогда в некоторых воплощениях активный агент может представлять собой битолтерол, карбутерол, фенотерол, гексопреналин, изопреналин (изопротеренол), левосальбутамол, орципреналин (метапротеренол), пирбутерол, прокатерол, римитерол, альбутерол (сальбутамол), тербуталин, тулобутерол, репротерол, и эпинефрин, включая любые их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты. В некоторых таких воплощениях альбутерол выбран в качестве активного агента БАКД. Альбутерол имеет химическое название α^1 -[(*трет*-бутиламино)метил]-4-гидрокси-*мета*-ксилен- α, α' -диол и имеет эмпирическую формулу $C_{13}H_{21}NO_3$. Альбутерол можно применять в лечении воспалительных или обструктивных легочных заболеваний и расстройств, таких как, например, описанные здесь заболевания и расстройства. Альбутерол, фармацевтически приемлемые соли альбутерола (такие как альбутерола сульфат) и способы их производства описаны, например, в патенте США № № 3705233.

Когда альбутерол включен в качестве активного агента БАКД, тогда в некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут включать альбутерол в концентрации, достаточной для достижения доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 10 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 300 мкг, от приблизительно 30 мкг до 150 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 30 мкг до приблизительно 100 мкг и от приблизительно 1 мкг до приблизительно 300 мкг на приведение в действие ИОД. В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать альбутерол в количестве, достаточном для обеспечения доставляемой дозы, выбранной из до приблизительно 300 мкг, до приблизительно 200 мкг, до приблизительно 150 мкг, до приблизительно 100 мкг, до приблизительно 50 мкг, до приблизительно 30 мкг, до приблизительно 20 мкг или до приблизительно 10 мкг на приведение в действие ИОД. В дополнительных воплощениях композиции включают достаточное количество альбутерола для обеспечения дозы, выбранной из приблизительно 20 мкг, приблизительно 30 мкг, приблизительно 40 мкг, приблизительно 50 мкг, приблизительно 60 мкг, приблизительно 70 мкг, приблизительно 80 мкг, приблизительно 90 мкг, приблизительно 100 мкг, приблизительно 110 мкг, приблизительно 120 мкг, приблизительно 130 мкг, приблизительно 140 мкг или приблизительно 150 мкг на

приведение в действие. Для достижения описанных здесь желаемых доставляемых доз, когда описанные здесь композиции включают альбутерол в качестве активного агента, тогда в конкретных воплощениях количество альбутерола, включенное в композиции, может быть выбрано из, например, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл и от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл.

В других воплощениях описанные здесь композиции включают кортикостероид, такой как ингаляционный кортикостероид (ИКС). Такие активные агенты могут быть выбраны из, например, беклометазона, будесонида, циклесонида, флунизолида, флутиказона, метилпреднизолона, мометазона, преднизона и триамцинолона, и любых их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, изомеров или сольватов. В некоторых воплощениях активный агент ИКС представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл.

Когда композиции включают активный агент ИКС, тогда в конкретных воплощениях может быть выбран мометазон. Мометазон, фармацевтически приемлемые соли мометазона, такие как мометазона фураат, и получение таких материалов известно и описано, например, в патенте США № 4472393, патенте США № 5886200 и патенте США № 6177560. Мометазон подходит для применения в лечении заболеваний или расстройств, связанных с воспалением или обструкцией легкого, таких как описанные здесь заболевания или расстройства (смотри, например, патент США № 5889015, патент США № 6057307, патент США № 6057581, патент США № 6677322, патент США № 6677323 и патент США № 6365581).

Когда описанные здесь композиции включают мометазон, тогда в конкретных воплощениях композиции включают мометазон, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 20 мкг до приблизительно 400 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 100 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 100 мкг и приблизительно 50 мкг, и приблизительно 100 мкг на приведение в действие ИОД. В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать мометазон, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения желаемой доставляемой дозы, выбранной из до

приблизительно 400 мкг, до приблизительно 200 мкг или до приблизительно 100 мкг на приведение в действие ИОД.

В других воплощениях описанные здесь композиции включают кортикостероид, выбранный из флутиказона и будесонида. Как флутиказон, так и будесонид подходят для применения в лечении состояний, связанных с воспалением легкого или обструкцией легкого, таких как описанные здесь состояния. Флутиказон, фармацевтически приемлемые соли флутиказона, такие как флутиказона пропионат, и получение таких веществ известны и описаны, например, патенте США № 4335121, патенте США № 4187301 и публикации патента США № US2008125407. Будесонид, который имеет химическое название (RS)-11 β ,16 α ,17,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион циклический 16,17-ацеталь с бутиральдегидом, также хорошо известен и описан, например, в патенте США № 3929768. В некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут включать флутиказон, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 20 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 175 мкг и от приблизительно 80 мкг до приблизительно 160 мкг на приведение в действие ИОД. В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать флутиказон, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения желаемой доставляемой дозы, выбранной из до приблизительно 175 мкг, до приблизительно 160 мкг, до приблизительно 100 мкг или до приблизительно 80 мкг на приведение в действие ИОД. Когда описанные здесь композиции включают будесонид, тогда в некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут включать будесонид, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемую доставляемую дозу, выбранную из от приблизительно 30 мкг до приблизительно 240 мкг, от приблизительно 30 мкг до приблизительно 120 мкг, от приблизительно 30 мкг до приблизительно 100 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 400 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 600 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 150 мкг до приблизительно 350 мкг и от приблизительно 30 мкг до приблизительно 50 мкг на приведение в действие ИОД. В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать будесонид, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения желаемой доставляемой дозы, выбранной из до приблизительно 240 мкг, до

приблизительно 160 мкг, до приблизительно 120 мкг, до приблизительно 80 мкг или до приблизительно 50 мкг на приведение в действие ИОД. В дополнительных воплощениях композиции включают достаточное количество будесонида для обеспечения дозы, выбранной из приблизительно 20 мкг на приведение в действие, приблизительно 40 мкг на приведение в действие, приблизительно 80 мкг на приведение в действие, приблизительно 100 мкг на приведение в действие, приблизительно 160 мкг на приведение в действие, приблизительно 200 мкг на приведение в действие или приблизительно 300 мкг на приведение в действие. Для достижения описанных здесь желаемых доставляемых доз, когда описанные здесь композиции включают будесонид в качестве активного агента, тогда в конкретных воплощениях количество будесонида, включенного в композиции, может быть выбрано из, например, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл и от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 6 мг/мл.

В дополнительных воплощениях описанные здесь композиции включают некортикостероидный противовоспалительный агент, такой как ингибитор фосфодиэстеразы 4 (PDE-4) и ингибитор Янус-киназы (JAK). Такие противовоспалительные агенты могут быть выбраны, например, из рофлумиласта, апремиласта, кризаборола, руксолитиниба, тофацитиниба, оклацитиниба, барицитиниба, пефицитиниба, федратиниба и упадацитиниба; или любых их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, изомеров или сольватов. Рофлумиласт, фармацевтически приемлемые соли рофлумиласта и получение таких веществ известно и описано, например, в патенте США № 8604064, патенте США № 9145365 и патенте США № 9321726. Рофлумиласт подходит для применения в лечении заболеваний или расстройств, связанных с воспалением или обструкцией легкого, таких как описанные здесь заболевания или расстройства. Рофлумиласт иногда используют для лечения ХОБЛ, особенно тяжелой ХОБЛ, и доступен в качестве лекарственного средства для перорального введения. Желудочно-кишечные побочные эффекты обычны при пероральном введении рофлумиласта.

Когда описанные здесь композиции включают рофлумиласт, тогда в некоторых воплощениях описанные здесь композиции могут включать рофлумиласт, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемую доставляемую дозу, выбранную из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 100 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 80 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 50 мкг, от

приблизительно 5 мкг до приблизительно 25 мкг, от приблизительно 10 мкг до 25 мкг, от приблизительно 30 мкг до приблизительно 240 мкг, от приблизительно 30 мкг до приблизительно 120 мкг, от приблизительно 30 мкг до приблизительно 100 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 400 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 600 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 150 мкг до приблизительно 350 мкг и от приблизительно 30 мкг до приблизительно 50 мкг на приведение в действие ИОД. В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать рофлумиласт, включающий любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в количестве, достаточном для обеспечения желаемой доставляемой дозы, выбранной из до приблизительно 240 мкг, до приблизительно 160 мкг, до приблизительно 120 мкг, до приблизительно 80 мкг или до приблизительно 50 мкг на приведение в действие ИОД. В дополнительных воплощениях композиции включают достаточное количество рофлумиласта для обеспечения дозы, выбранной из приблизительно 20 мкг на приведение в действие, приблизительно 40 мкг на приведение в действие, приблизительно 80 мкг на приведение в действие, приблизительно 100 мкг на приведение в действие, приблизительно 160 мкг на приведение в действие, приблизительно 200 мкг на приведение в действие или приблизительно 300 мкг на приведение в действие. Для достижения описанных здесь желаемых доставляемых доз, когда описанные здесь композиции включают рофлумиласт в качестве активного агента, тогда в конкретных воплощениях количество рофлумиласта, включенное в композиции, может быть выбрано из, например, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл и от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 6 мг/мл.

Описанные здесь композиции могут быть приготовлены таким образом, чтобы включать (и доставлять) единственный активный агент. В качестве альтернативы, описанные здесь композиции могут включать два или более чем два активных агента. В конкретных воплощениях, когда включены два или более чем два активных агента, тогда описанные здесь композиции могут включать комбинацию активных агентов, выбранных из комбинации активных агентов МАДД и БАДД, комбинации МАДД и кортикостероидных активных агентов, комбинации активных агентов МАДД и БАКД, комбинации МАДД и некортикостероидных противовоспалительных активных агентов, комбинации активных агентов БАДД и БАКД, комбинации БАДД и некортикостероидных противовоспалительных активных агентов, комбинации БАКД и кортикостероидных активных агентов, комбинации БАКД и некортикостероидных противовоспалительных

активных агентов и комбинации БАДД и кортикостероидных активных агентов. В других воплощениях описанные здесь композиции могут включать три или более чем три активных агента. В некоторых таких воплощениях композиция включает комбинацию активных агентов, выбранных из комбинации МАДД, БАДД, кортикостероидных и некортикостероидных противовоспалительных активных агентов. Например, описанная здесь композиция может включать комбинацию активных агентов, выбранных из комбинации гликопирролята и формотерола, комбинации формотерола и будесонида, комбинации будесонида и альбутерола, комбинации гликопирролята, формотерола и будесонида, и комбинации гликопирролята, формотерола, будесонида и рофлумиласта.

При помощи описания настоящего изобретения специалистам в данной области техники будет понятно то, что широкое разнообразие активных агентов может быть включено в раскрытые здесь суспензии. Вышеуказанный перечень активных агентов приведен в качестве примера, а не ограничения.

Суспендирующие частицы

Суспендирующие частицы, включенные в описанные здесь композиции, служат для облегчения стабилизации и доставки активного агента, включенного в композиции. Хотя могут быть использованы различные формы суспендирующих частиц, суспендирующие частицы как правило образованы из фармакологически инертного вещества, которое является приемлемым для ингаляции и по существу нерастворимо в выбранном пропелленте. Как правило, большинство суспендирующих частиц имеют размер, находящийся в пригодном для вдыхания диапазоне. Таким образом, в конкретных воплощениях ММАД суспендирующих частиц не превышает, приблизительно 10 мкм, но менее, чем приблизительно 500 нм. В альтернативном воплощении ММАД суспендирующих частиц составляет от приблизительно 5 мкм до приблизительно 750 нм. В еще одном воплощении ММАД суспендирующих частиц составляет от приблизительно 1 мкм до приблизительно 3 мкм. При использовании в воплощении для доставки через слизистую оболочку носа из ИОД ММАД суспендирующих частиц составляет от 10 мкм до 50 мкм.

Для достижения пригодных для вдыхания суспендирующих частиц в пределах описанных диапазонов ММАД суспендирующие частицы как правило демонстрируют объемный медианный оптический диаметр от приблизительно 0,2 мкм до приблизительно 50 мкм. В одном из воплощений суспендирующие частицы демонстрируют объемный медианный оптический диаметр, который не превышает приблизительно 25 мкм. В еще одном воплощении суспендирующие частицы демонстрируют объемный медианный

оптический диаметр, выбранный из от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 15 мкм, от приблизительно 1,5 мкм до приблизительно 10 мкм и от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм.

Концентрация суспендирующих частиц, включенных в композицию в соответствии с описанием настоящего изобретения, может быть скорректирована в зависимости от, например, использованного количества частиц активного агента и суспензионной среды. В одном из воплощений суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации, выбранной из от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл, от 1 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл, от приблизительно 3 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл, от 5 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл и приблизительно 6 мг/мл. В еще одном воплощении суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации до приблизительно 30 мг/мл. В еще одном воплощении суспендирующие частицы включены в суспензионную среду в концентрации до приблизительно 25 мг/мл.

Относительное количество суспендирующих частиц к частицам активного агента выбрано таким образом, чтобы достичь рассматриваемой здесь косуспензии. Композиция косуспензии может быть достигнута тогда, когда количество суспендирующих частиц, измеренное по массе, превышает количество частиц активного агента. Например, в конкретных воплощениях отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может составлять от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1, или в качестве альтернативы от приблизительно 2:1 до 8:1. В качестве альтернативы, отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может составлять более чем приблизительно 1, такое как до приблизительно 1,5, до приблизительно 5, до приблизительно 10, до приблизительно 15, до приблизительно 17, до приблизительно 20, до приблизительно 30, до приблизительно 40, до приблизительно 50, до приблизительно 60, до приблизительно 75, до приблизительно 100, до приблизительно 150 и до приблизительно 200 в зависимости от природы используемых суспендирующих частиц и частиц активного агента. В дополнительных воплощениях отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может быть выбрано из от приблизительно 10 до приблизительно 200, от приблизительно 60 до приблизительно 200, от приблизительно 15 до приблизительно 60, от приблизительно 15 до приблизительно 170, от приблизительно 15 до приблизительно 60, приблизительно 16, приблизительно 60 и приблизительно 170.

В других воплощениях количество суспендирующих частиц, измеренное по массе, является меньшим, чем для частиц активного агента. Например, в конкретных воплощениях масса суспендирующих частиц может составлять всего лишь 20% от общей массы частиц активного агента. Тем не менее, в некоторых воплощениях общая масса суспендирующих частиц может также приближаться или быть равной общей массе частиц активного агента.

Суспендирующие частицы, подходящие для применения в описанных здесь композициях, могут быть образованы одним или более чем одним фармацевтически приемлемым веществом или эксципиентом, которое подходит для ингалируемой доставки и, по существу, не деградирует или растворяется в суспензионной среде. В одном из воплощений определенные здесь перфорированные микроструктуры могут быть использованы в качестве суспендирующих частиц. Суспендирующие частицы и перфорированные микроструктуры для применения в качестве суспендирующих частиц и способы их получения описаны в патенте США № 8815258 и патенте США № 9463161, и в публикации заявки на патент США 2011/0135737.

Фосфолипиды как из природных, так и синтетических источников могут быть использованы при получении суспендирующих частиц, содержащих перфорированные микроструктуры, подходящие для применения в описанных здесь композициях. В конкретных воплощениях выбранный фосфолипид будет иметь фазовый переход из геля в жидкокристаллическую фазу при более чем приблизительно 400°C. Примерами фосфолипидов являются относительно длинноцепочечные (то есть C₁₆-C₂₂) насыщенные липиды, и они могут содержать насыщенные фосфолипиды, такие как насыщенные фосфатидилхолины, имеющие длины ацильной цепи C₁₆ или C₁₈ (пальмитоил и стеароил). Примеры фосфолипидов включают фосфоглицериды, такие как дипальмитоилфосфатидилхолин, дистероилфосфатидилхолин, диарахидоилфосфатидилхолин, дибегеноилфосфатидилхолин, дифосфатидилглицерин, короткоцепочечные фосфатидилхолины, длинноцепочечные насыщенные фосфатидилэтаноламины, длинноцепочечные насыщенные фосфатидилсерины, длинноцепочечные насыщенные фосфатидилглицерины и длинноцепочечные насыщенные фосфатидилинозиты. Дополнительные эксципиенты раскрыты в публикации Международной заявки на патент № WO 96/32149 и патентах США №№ 6358530, 6372258 и 6518239. В некоторых воплощениях суспендирующие частицы представляют собой частицы, содержащие 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ).

В еще одном аспекте суспендирующие частицы, используемые в описанных здесь композициях, могут быть выбраны для увеличения стабильности при хранении выбранного

активного агента, похожего на раскрытый в публикации Международной заявки на патент № WO 2005/000267. Например, в одном из воплощений суспендирующие частицы могут включать фармацевтически приемлемые стеклянные стабилизирующие эксципиенты, имеющие T_g по меньшей мере 55°C , по меньшей мере 75°C или по меньшей мере 100°C . Стеклянные каркасы, подходящие для применения в описанных здесь композициях, включают без ограничения один или более чем один трилейцин, цитрат натрия, фосфат натрия, аскорбиновую кислоту, инулин, циклодекстрин, поливинилпирролидон, маннит, сахарозу, трегалозу, лактозу и пролин. Примеры дополнительных стеклообразующих эксципиентов раскрыты в патентах США №№ RE 37872, 5928469, 6258341 и 6309671. В конкретных воплощениях суспендирующие частицы могут включать соль кальция, такие как хлорид кальция, как описано, например, в патенте США № 7442388.

В некоторых воплощениях суспендирующие частицы представляют собой перфорированные микроструктуры, содержащие ДСФХ и хлорид кальция. В некоторых воплощениях перфорированные микроструктуры содержат приблизительно 93% или более ДСФХ и приблизительно 7% или менее хлорида кальция. В некоторых воплощениях перфорированные микроструктуры содержат приблизительно 94% ДСФХ и приблизительно 6% хлорида кальция. В некоторых воплощениях перфорированные микроструктуры содержат приблизительно 95% ДСФХ и приблизительно 5% хлорида кальция.

Суспендирующие частицы могут быть разработаны, иметь размер и форму, такую, которая желательна для обеспечения желаемой стабильности и характеристик доставки активного агента. В одном из примеров воплощения суспендирующие частицы содержат описанные здесь перфорированные микроструктуры. Когда перфорированные микроструктуры используют в качестве суспендирующих частиц в описанных здесь композициях, тогда они могут включать по меньшей мере один из следующих: липиды, фосфолипиды, неионогенные детергенты, неионогенные блок-сополимеры, ионные поверхностно-активные вещества, биологически совместимые фторированные поверхностно-активные вещества и их комбинации, в частности, одобренные для легочного применения. Конкретные поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы при получении перфорированных микроструктур, включают полуксамер 188, полуксамер 407 и полуксамер 338. Другие конкретные поверхностно-активные вещества включают олеиновую кислоту или ее соли с щелочными металлами. В одном из воплощений перфорированные микроструктуры включают больше чем приблизительно 10% масс./масс. поверхностно-активного вещества.

Кроме того, описанные здесь суспендирующие частицы могут включать агенты-наполнители, такие как полимерные частицы. Полимерные полимеры могут быть образованы из биосовместимых и/или биodeградируемых полимеров, сополимеров или смесей. В одном из воплощений могут быть использованы полимеры, способные образовывать аэродинамически легкие частицы, такие как функционализированные полиэфирные привитые сополимеры и биodeградируемые полиангидриды. Например, могут быть использованы объемные эродирующие полимеры, основанные на полиэфирах, включающих поли(гидроксикислоты). Полигликолевая кислота (ПГК), полимолочная кислота (ПМК) или их сополимеры могут быть использованы для образования суспендирующих частиц. Полиэфир может включать заряженную или функционализируемую группу, такую как аминокислота. Например, суспендирующие частицы могут быть образованы из поли(D,L-молочной кислоты) и/или поли(сополимера D,L-молочной и гликолевой кислоты) (PLGA), которые включают поверхностно-активное вещество, такое как дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ).

Другие потенциальные кандидаты полимера для применения в суспендирующих частицах могут включать полиамиды, поликарбонаты, полиалкилены, такие как полиэтилен, полипропилен, поли(этиленгликоль), поли(оксид этилена), поли(этилентерефталат), поливиниловые соединения, такие как поливиниловые спирты, поливиниловые простые эфиры и поливиниловые сложные эфиры, полимеры акриловой и метакриловой кислот, целлюлозы и другие полисахариды, и пептиды или белки, или сополимеры или их смеси. Полимеры могут быть выбраны с или модифицированы таким образом, чтобы иметь подходящие уровни стабильности и распада *in vivo* для различных применений с контролируемой доставкой лекарственного средства.

В воплощении описанной здесь композиции, которая включает один или более чем один из гликопирролята, формотерола, будесонида и альбутерола в качестве активного агента, отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может быть выбрано из от приблизительно 1 до приблизительно 20, от приблизительно 1 до приблизительно 15, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 15, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 8, от приблизительно 10 до приблизительно 30, от приблизительно 15 до приблизительно 25, от приблизительно 10 до приблизительно 200, от приблизительно 50 до приблизительно 125 и от приблизительно 5 до приблизительно 50.

В некоторых воплощениях суспендирующие частицы могут быть получены путем образования эмульсии масло-в-воде с использованием масла из фторированных углеродов

(например, перфтороктилбромида, перфтордекалина), которые могут быть эмульгированы с использованием поверхностно-активного вещества, такого как длинноцепочечный насыщенный фосфолипид. Полученный перфторуглерод в водной эмульсии затем может быть обработан с использованием гомогенизатора высокого давления для уменьшения размера капель масла. Эта перфторуглеродная эмульсия может подаваться в распылительную сушку. Как хорошо известно, распылительная сушка представляет собой одностадийный процесс, который превращает жидкое сырье в форму высушенных частиц. Распылительную сушку используют для получения порошкообразного фармацевтического вещества для различных путей введения, включающих ингаляцию. В контексте сушки распылением масло из фторированных углеродов, такое как описанное выше, может функционировать в качестве газообразующего агента. Рабочие условия распылительной сушилки (такие как температура на входе и выходе, скорость подачи, давление распыления, скорость потока осушающего воздуха и конфигурация сопла) могут быть настроены для получения желаемого размера частиц, образующих выход получающихся в результате сухих микроструктур. Такие способы получения примеров перфорированных микроструктур раскрыты в патенте США № 8815258, патенте США № 9463161 и в публикации заявки на патент США № 2011/0135737.

Описанные здесь композиции могут включать два или более чем два вида суспендирующих частиц. Например, описанные здесь композиции могут включать один вид частиц активного агента и два или более чем два вида суспендирующих частиц. В качестве альтернативы, в других воплощениях описанные здесь композиции могут включать два или более чем два вида частиц активного агента, комбинированные с двумя или более чем двумя видами суспендирующих частиц.

Воплощения композиций

В одном из воплощений описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать будесонид, гликопирролят и формотерол в качестве активных агентов. В воплощении описанной здесь композиции, которая включает будесонид, гликопирролят и формотерол в качестве активных агентов, отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может быть выбрано из от приблизительно 1 до приблизительно 20, от приблизительно 1 до приблизительно 15, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 15, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 8, от приблизительно 10 до приблизительно 30, от приблизительно 15 до приблизительно 25, от приблизительно 10 до приблизительно 200, от приблизительно 50

до приблизительно 125 и от приблизительно 5 до приблизительно 50. Во всех воплощениях отношение активных агентов к суспендирующим частицам основано на свободной форме (например, форме свободной кислоты или свободного основания) активных агентов. В воплощении композицию вводят путем пероральной ингаляции. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция, которая включает будесонид, гликопирролят и формотерол в качестве активных агентов, может содержаться в резервуаре в устройстве для ингаляции отмеренных доз (ИОД). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать будесонид, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 70 мкг до приблизительно 170 мкг, от приблизительно 75 мкг до приблизительно 165 мкг и от приблизительно 80 мкг до приблизительно 160 мкг будесонида на ингаляцию. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать гликопирролят, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 5 мкг до приблизительно 10 мкг и от приблизительно 5 мкг до приблизительно 15 мкг гликопирролята на ингаляцию. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать формотерол, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 5 мкг и от приблизительно 2 мкг до приблизительно 4 мкг формотерола на ингаляцию. В некоторых воплощениях композиция может быть введена в виде двух ингаляций на дозу в виде двух доз в сутки. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,240% до приблизительно 0,360% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,010% до приблизительно 0,016% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромиды, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,011% по массе (масс./масс.) формотерола fumarата, от приблизительно 0,410% до приблизительно 0,615% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и HFO-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,268% до приблизительно 0,328% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,012% до приблизительно 0,015% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромиды, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола fumarата, от приблизительно 0,461% до приблизительно 0,564% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и HFO-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от

приблизительно 0,283% до приблизительно 0,314% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,013% до приблизительно 0,014% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромида, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,487% до приблизительно 0,538% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и HFO-1234ze(E). Таблица 1 демонстрирует пример воплощения композиции, содержащей комбинацию двух или более чем двух активных агентов, содержащую гликопирролят, формотерол и будесонид в качестве активных агентов. В одном из воплощений пример композиции в таблице 1 может обеспечить доставку дозы приблизительно 160 мкг будесонида, приблизительно 9 мкг гликопиррония бромида и приблизительно 4,8 мкг формотерола фумарата на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

Таблица 1. Суспензия для ингаляции под давлением будесонида, гликопиррония бромида и формотерола фумарата с пропеллентом HFO-1234ze(E)

Компоненты	Функция	Количество (на баллончик)	масс.%
Будесонид, микрометризованный	АФИ (активный фармацевтический ингредиент)	31,05 мг	0,2986
Гликопиррония бромид, микрометризованный	АФИ	1,40 мг	0,0134
Формотерола фумарат, микрометризованный	АФИ	0,93 мг	0,0090
Пористые частицы ДСФХ	Суспендирующие частицы	53,30 мг	0,5125
HFO-1234ze(E)	Пропеллент	10,31 г	99,1665

В одном из воплощений описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать гликопирролят и формотерол в качестве активных агентов. В воплощении описанной здесь композиции, которая включает гликопирролят и формотерол в качестве активных агентов, отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может быть выбрано из от приблизительно 1 до приблизительно 25, от приблизительно 1 до приблизительно 20, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 15, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 8, от приблизительно 10 до приблизительно 30, от приблизительно 15 до приблизительно 25, от

приблизительно 10 до приблизительно 200, от приблизительно 50 до приблизительно 125 и от приблизительно 5 до приблизительно 50. Во всех воплощениях отношение активных агентов к суспендирующим частицам основано на форме свободного основания активных агентов. В воплощении композицию вводят путем пероральной ингаляции. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция, которая включает гликопирролят и формотерол в качестве активных агентов, может содержаться в резервуаре в устройстве для ингаляции отмеренных доз (ИОД). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать гликопирролят, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 5 мкг до приблизительно 10 мкг и от приблизительно 5 мкг до приблизительно 15 мкг гликопирролята на ингаляцию. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать формотерол, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 5 мкг формотерола на ингаляцию. В некоторых воплощениях композиция может быть введена в виде двух ингаляций на дозу в виде двух доз в сутки. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,011% до приблизительно 0,016% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромиды, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,011% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,411% до приблизительно 0,617% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и HFO-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,012% до приблизительно 0,015% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромиды, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,411% до приблизительно 0,617% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и HFO-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,013% до приблизительно 0,014% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромиды, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,488% до приблизительно 0,540% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и HFO-1234ze(E). Таблица 2 демонстрирует пример воплощения композиции, содержащей гликопирролят и формотерол в качестве активных агентов. В одном из воплощений пример композиции в таблице 2 может обеспечивать доставляемую дозу приблизительно 9 мкг гликопиррония

бромид и приблизительно 4,8 мкг формотерола фумарата на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

Таблица 2. Суспензия для ингаляции под давлением гликопиррония бромид и формотерола фумарата с пропеллентом HFO-1234ze(E)

Компоненты	Функция	Количество (на баллончик)	масс. %
Гликопиррония бромид, микронизированный	АФИ	1,40 мг	0,0135
Формотерола фумарат, микронизированный	АФИ	0,93 мг	0,0090
Пористые частицы ДСФХ (DSPC)	Суспендирующие частицы	53,30 мг	0,5142
HFO-1234ze(E)	Пропеллент	10,31 г	99,4633

В одном из воплощений описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать будесонид и альбутерола сульфат в качестве активных агентов. В воплощении описанной здесь композиции, которая включает будесонид и альбутерола сульфат в качестве активных агентов, отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может быть выбрано из от приблизительно 1 до приблизительно 25, от приблизительно 1 до приблизительно 20, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 15, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 8, от приблизительно 10 до приблизительно 30, от приблизительно 15 до приблизительно 25, от приблизительно 10 до приблизительно 200, от приблизительно 50 до приблизительно 125 и от приблизительно 5 до приблизительно 50. Во всех воплощениях отношение активных агентов к суспендирующим частицам основано на форме свободного основания активных агентов. В воплощении композицию вводят путем пероральной ингаляции. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция, которая включает будесонид и альбутерола сульфат, в качестве активных агентов, может содержаться в резервуаре в устройстве для ингаляции отмеренных доз (ИОД). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать будесонид, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от

приблизительно 35 мкг до приблизительно 90 мкг и от приблизительно 40 мкг до приблизительно 85 мкг, и от приблизительно 45 мкг до приблизительно 80 мкг будесонида на ингаляцию. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать альбутерола сульфат, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 75 мкг до приблизительно 95 мкг и от 80 мкг до приблизительно 90 мкг альбутерола сульфата на ингаляцию. В некоторых воплощениях композиция может быть введена в виде двух ингаляций на дозу в виде двух доз в сутки. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,058% до приблизительно 0,088% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,131% до приблизительно 0,197% по массе (масс./масс.) альбутерола сульфата, от приблизительно 0,267% до приблизительно 0,401% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,065% до приблизительно 0,080% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,147% до приблизительно 0,180% по массе (масс./масс.) альбутерола сульфата, от приблизительно 0,301% до приблизительно 0,367% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,069% до приблизительно 0,077% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,156% до приблизительно 0,172% по массе (масс./масс.) альбутерола сульфата, от приблизительно 0,317% до приблизительно 0,351% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,116% до приблизительно 0,175% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,131% до приблизительно 0,197% по массе (масс./масс.) альбутерола сульфата, от приблизительно 0,266% до приблизительно 0,400% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,131% до приблизительно 0,161% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,147% до приблизительно 0,180% по массе (масс./масс.) альбутерола сульфата, от приблизительно 0,300% до приблизительно 0,366% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,138% до приблизительно 0,153% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,156% до приблизительно 0,172% по массе (масс./масс.) альбутерола сульфата, от приблизительно 0,316% до приблизительно 0,350% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). Таблицы 3А и 3В

демонстрируют два примера воплощений композиции, содержащей будесонид и альбутерола сульфат в качестве активных агентов. В одном из воплощений примеры композиции в таблице 3А могут обеспечить доставку дозы приблизительно 40 мкг будесонида и приблизительно 90 мкг альбутерола сульфата на приведение в действие ингалятора отмеренных доз. В одном из воплощений пример композиции в таблице 3В могут обеспечить доставку дозы приблизительно 80 мкг будесонида и приблизительно 90 мкг альбутерола сульфата на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

Таблица 3А. Суспензия для ингаляции под давлением будесонида и альбутерола сульфата с пропеллентом HFO-1234ze(E)

Компоненты	Функция	Количество (на баллончик)	масс. %
Будесонид, микронизированный	АФИ	7,60 мг	0,073
Альбутерола сульфат, микронизированный	АФИ	17,0 мг	0,164
Пористые частицы ДСФХ	Суспендирующие частицы	34,60 мг	0,334
HFO-1234ze(E)	Пропеллент	10,31 г	99,429

Таблица 3В. Суспензия для ингаляции под давлением будесонида и альбутерола сульфата с пропеллентом HFO-1234ze(E), 80/90 мкг на приведение в действие

Компоненты	Функция	Количество (на баллончик)	масс. %
Будесонид, микронизированный	АФИ	15,1 мг	0,146
Альбутерола сульфат, микронизированный	АФИ	17,0 мг	0,164
Пористые частицы ДСФХ	Суспендирующие частицы	34,60 мг	0,333
HFO-1234ze(E)	Пропеллент	10,31 г	99,357

В одном из воплощений описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать будесонид и формотерол в качестве активных агентов. В воплощении описанной здесь композиции, которая включает будесонид и формотерол в качестве активных агентов, отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может быть выбрано из от приблизительно 1 до приблизительно 25, от приблизительно 1 до приблизительно 20, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 15, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 8, от приблизительно 10 до приблизительно 30, от приблизительно 15 до приблизительно 25, от приблизительно 10 до приблизительно 200, от приблизительно 50 до приблизительно 125 и от приблизительно 5 до приблизительно 50. Во всех воплощениях отношение активных агентов к суспендирующим частицам основано на форме свободного основания активных агентов. В воплощении композицию вводят путем пероральной ингаляции. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция, которая включает будесонид и формотерол в качестве активных агентов, может содержаться в резервуаре в устройстве для ингаляции отмеренных доз (ИОД).

В некоторых воплощениях композиция может включать будесонид, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 70 мкг до приблизительно 170 мкг, от приблизительно 75 мкг до приблизительно 165 мкг и от приблизительно 80 мкг до приблизительно 160 мкг будесонида на ингаляцию. В некоторых воплощениях композиция может включать формотерол, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 5 мкг и от приблизительно 2 мкг до приблизительно 4 мкг формотерола на ингаляцию. В некоторых воплощениях композиция может быть введена в виде двух ингаляций на дозу в виде двух доз в сутки. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,238% до приблизительно 0,358% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,011% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,410% до приблизительно 0,615% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,268% до приблизительно 0,329% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола

фумарата, от приблизительно 0,461% до приблизительно 0,564% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,283% до приблизительно 0,314% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,487% до приблизительно 0,538% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,119% до приблизительно 0,180% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,011% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,410% до приблизительно 0,616% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,134% до приблизительно 0,165% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,462% до приблизительно 0,565% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,142% до приблизительно 0,157% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,487% до приблизительно 0,539% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). Таблицы 4А и 4В демонстрируют два примера воплощений композиции, содержащей будесонид и формотерол в качестве активных агентов. В одном из воплощений пример композиции в таблице 4А может обеспечить доставку дозы приблизительно 160 мкг будесонида и приблизительно 4,8 мкг формотерола фумарата на приведение в действие ингалятора отмеренных доз. В одном из воплощений пример композиции в таблице 4В может обеспечить доставку дозы приблизительно 80 мкг будесонида и приблизительно 4,8 мкг формотерола фумарата на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

Таблица 4А. Суспензия для ингаляции под давлением будесонида и формотерола фумарата с пропеллентом НФО-1234ze(E)

Компоненты	Функция	Количество (на баллончик)	масс.%
Будесонид, микрометризованный	АФИ	31,05	0,2987

Формотерола фумарат, микронизированный	АФИ	0,93 мг	0,0089
Пористые частицы ДСФХ	Суспендирующие частицы	53,30 мг	0,5127
HFO-1234ze(E)	Пропеллент	10,31 г	99,1797

Таблица 4В. Суспензия для ингаляции под давлением будесонида и формотерола фумарата с пропеллентом HFO-1234ze(E)

Компоненты	Функция	Количество (на баллончик)	масс.%
Будесонид, микронизированный	АФИ	15,525 мг	0,1496
Формотерола фумарат, микронизированный	АФИ	0,93 мг	0,0090
Пористые частицы ДСФХ	Суспендирующие частицы	53,30 мг	0,5135
HFO-1234ze(E)	Пропеллент	10,31 г	99,3279

В одном из воплощений описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать будесонид, гликопирролят, формотерол и рофлумиласт в качестве активных агентов. В воплощении описанной здесь композиции, которая включает будесонид, гликопирролят, формотерол и рофлумиласт в качестве активных агентов, отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе частиц активного агента может быть выбрано из от приблизительно 1 до приблизительно 20, от приблизительно 1 до приблизительно 15, от приблизительно 1,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 15, от приблизительно 2,5 до приблизительно 10, от приблизительно 2,5 до приблизительно 8, от приблизительно 10 до приблизительно 30, от приблизительно 15 до приблизительно 25, от приблизительно 10 до приблизительно 200, от приблизительно 50 до приблизительно 125 и от приблизительно 5 до приблизительно 50. Во всех воплощениях отношение активных агентов к суспендирующим частицам основано на форме свободного основания активных агентов. В некоторых воплощениях композицию вводят путем пероральной ингаляции. В некоторых

воплощениях описанная здесь композиция, которая включает будесонид, гликопирролят, формотерол и рофлумиласт в качестве активных агентов, может содержаться в резервуаре в устройстве для ингаляции отмеренных доз (ИОД). В некоторых воплощениях композиция может включать будесонид, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 70 мкг до приблизительно 170 мкг, от приблизительно 75 мкг до приблизительно 165 мкг и от приблизительно 80 мкг до приблизительно 160 мкг будесонида на ингаляцию. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать гликопирролят, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 5 мкг до приблизительно 10 мкг и от приблизительно 5 мкг до приблизительно 15 мкг гликопирролята на ингаляцию. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать формотерол, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 5 мкг и от приблизительно 2 мкг до приблизительно 4 мкг формотерола на ингаляцию. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция может включать рофлумиласт, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры или сольваты, в концентрации, которая позволяет достичь желаемой доставляемой дозы, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 20 мкг и от приблизительно 10 мкг до приблизительно 15 мкг рофлумиласта на ингаляцию. В некоторых воплощениях композиция может быть введена в виде двух ингаляций на дозу в виде двух доз в сутки. В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,024% до приблизительно 0,036% по массе (масс./масс.) рофлумиласта, от приблизительно 0,238% до приблизительно 0,358% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,010% до приблизительно 0,016% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромида, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,011% по массе (масс./масс.) формотерола фумарата, от приблизительно 0,410% до приблизительно 0,615% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и НФО-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,026% до приблизительно 0,033% по массе (масс./масс.) рофлумиласта, от приблизительно 0,268% до приблизительно 0,329% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,012% до приблизительно

0,015% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромида, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола fumarата, от приблизительно 0,461% до приблизительно 0,564% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и HFO-1234ze(E). В некоторых воплощениях описанная здесь композиция содержит от приблизительно 0,028% до приблизительно 0,031% по массе (масс./масс.) рофлумиласта, от приблизительно 0,283% до приблизительно 0,314% по массе (масс./масс.) будесонида, от приблизительно 0,013% до приблизительно 0,014% по массе (масс./масс.) гликопиррония бромида, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,010% по массе (масс./масс.) формотерола fumarата, от приблизительно 0,486% до приблизительно 0,538% по массе (масс./масс.) пористых частиц ДСФХ и HFO-1234ze(E). Таблица 5 демонстрирует пример воплощения композиции, содержащей будесонид, гликопирролят, формотерол и рофлумиласт, в качестве активных агентов.

Таблица 5. Суспензия для ингаляции под давлением будесонида, гликопиррония бромида, формотерола fumarата и рофлумиласта с пропеллентом HFO-1234ze(E)

Компоненты	Функция	Количество (на баллончик)	масс. %
Рофлумиласт, микрометризованный	АФИ	3,11 мг	0,0299
Будесонид, микрометризованный	АФИ	31,05 мг	0,2986
Гликопиррония бромид, микрометризованный	АФИ	1,40 мг	0,0135
Формотерола фумарат, микрометризованный	АФИ	0,93 мг	0,0089
Пористые частицы ДСФХ	Суспендирующие частицы	53,30 мг	0,5125
HFO-1234ze(E)	Пропеллент	10,31 г	99,1366

В одном из воплощений описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать умеклидиния бромид, вилантерола

трифенатат и флутиказона фуруат в качестве активных агентов. В еще одном воплощении описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать умеклидиния бромид и вилантерола трифенатат в качестве активных агентов. В одном из воплощений описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать гликопиррония бромид, индакатерола ацетат и мометазона фуруат в качестве активных агентов. В еще одном воплощении описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать гликопиррония бромид и индакатерола ацетат в качестве активных агентов. В одном из воплощений описанная здесь композиция, содержащая комбинацию двух или более чем двух активных агентов, может содержать гликопиррония бромид, формотерола и беклометазона дипропионат в качестве активных агентов. Композиции, приготовленные в соответствии с идеями настоящего изобретения, могут подавлять разрушение включенного здесь активного агента. Например, в конкретных воплощениях описанные здесь композиции подавляют один или более чем один из выпадения в осадок, агрегации и превращения, опосредованного растворением, вещества активного агента, включенного в композиции. Описанные здесь фармацевтические композиции подходят для доставки через дыхательные пути при помощи ИОД таким образом, который позволяет достичь желаемой однородности доставляемой дозы (ОДД) каждого активного агента, включенного в комбинацию двух или более чем двух активных агентов, даже с комбинациями, включающими сильные сильнодействующие активности. В соответствии с проиллюстрированным подробно в включенных здесь примерах даже при доставке очень низких доз двух или более чем двух активных агентов описанные здесь композиции могут достигать ОДД $\pm 30\%$ или лучше для каждого активного агента в течение освобождения баллончика ИОД. В одном из таких воплощений описанные здесь композиции достигают ОДД $\pm 25\%$ или лучше для каждого активного агента в течение освобождения баллончика ИОД. В другом таком воплощении описанные здесь композиции достигают ОДД для активного агента $\pm 20\%$ или лучше для каждого активного агента в течение освобождения баллончика ИОД. В дополнительных воплощениях описанные здесь композиции достигают ОДД для активного агента $\pm 15\%$ или лучше для каждого активного агента в течение освобождения баллончика ИОД. В других дополнительных воплощениях описанные здесь композиции достигают ОДД для активного агента $\pm 10\%$ или лучше для каждого активного агента в течение освобождения баллончика ИОД.

Фармацевтические описанные здесь композиции также служат для того, чтобы, по существу, сохранять характеристики ФТЧ и ДТЧ в течение освобождения баллончика ИОД

даже после того, как их подвергают условиям ускоренной деградации. Например, композиции в соответствии с описанием настоящего изобретения поддерживают до 80%, 85%, 90%, 95% или больше исходных характеристик ФТЧ и ДТЧ в течение освобождения баллончика ИОД даже после того, как их подвергают условиям ускоренной деградации. Описанные здесь композиции обеспечивают дополнительное преимущество достижения таких характеристик при изготовлении с использованием пропеллентов, отличающихся от ХФУ и ГФА, и устранения или по существу избегания эффектов комбинации, часто обнаруживаемых для композиций, включающих множество активных агентов. В конкретных воплощениях описанные здесь композиции достигают одну или все из желаемых характеристик ОДД, ФТЧ и ДТЧ при изготовлении с суспензионной средой, включающей только один или более чем один пропеллент ГФО и без необходимости модифицировать характеристики пропеллента ГФО, такие как путем добавления, например, одного или более чем одного соразтворителя, антирастворителя, солюбилизующего агента, адьюванта или другого вещества, модифицирующего пропеллент.

Способы

Композиции, приготовленные в соответствии с идеями настоящего изобретения, могут ингибировать деградацию включенного здесь активного агента. Например, в конкретных воплощениях описанные здесь композиции ингибируют один или более чем один из выпадения в осадок, агрегации и Оствальдовского созревания активного(ых) агента(ов), включенного(ых) в композиции. Стабильность, достигаемая описанными здесь композициями, обеспечивает дозирование композиций таким образом, который позволяет достичь желаемой однородности доставляемой дозы (ОДД) путем освобождения баллончика ИОД, даже тогда, когда доставляемый активный агент является сильнодействующим, и доставляемая доза активного агента выбрана из, например, менее чем одна из 100 мкг, 80 мкг, 40 мкг, 20 мкг, 10 мкг, 9 мкг, 8 мкг, 7 мкг, 6 мкг, 5 мкг, 4 мкг, 3 мкг, 2 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг и 0,1 мкг на приведение в действие ИОД. Как подробно описано в включенных здесь примерах, даже при низких дозах сильнодействующих активных агентов описанные здесь композиции могут достигать ОДД $\pm 30\%$ или лучше для каждого из активных агентов, включенных в композицию. В альтернативном воплощении описанные здесь композиции достигают ОДД $\pm 25\%$ или лучше для каждого из активных агентов, включенных в композицию. В дополнительных воплощениях описанные здесь композиции достигают ОДД $\pm 20\%$ или лучше, $\pm 15\%$ или лучше или $\pm 10\%$ или лучше для каждого активного агента, включенного в композицию.

Кроме того, композиции в соответствии с описанием настоящего изобретения служат для того, чтобы, по существу, сохранять характеристики ФТЧ и ДТЧ в течение освобождения баллончика ИОД, даже после того, как их подвергают условиям ускоренной деградации. Например, композиции в соответствии с описанием настоящего изобретения поддерживают до 80%, 85%, 90%, 95% или больше исходных характеристик ФТЧ и ДТЧ, даже тогда, когда они включают множество активных агентов. Описанные здесь композиции обеспечивают дополнительное преимущество достижения таких характеристик при изготовлении с использованием пропеллентов, отличающихся от ХФУ и ГФА. В конкретных воплощениях описанные здесь композиции достигают желаемую одну или все из желаемых характеристик ОДД, ФТЧ и ДТЧ при изготовлении с суспензионной средой, включающей только один или более чем один пропеллент ГФО без необходимости модифицировать характеристики пропеллента ГФО, такие как путем добавления, например, одного или более чем одного соразтворителя, антирастворителя, солюбилизирующего агента, адьюванта или другого вещества, модифицирующего пропеллент.

Стабильность и физические характеристики описанных здесь композиций поддерживают несколькими способами. Например, в одном из воплощений здесь предложена фармацевтическая композиция для доставки активного агента через дыхательные пути. Этот способ включает стадии обеспечения суспензионной среды, содержащей пропеллент ГФО, один или более чем один вид частиц активного агента и один или более чем один из видов описанных здесь суспендирующих частиц, и комбинирования таких составляющих с образованием композиции, в которой частицы активного агента ассоциируются с суспендирующими частицами таким образом, что образуется описанная здесь косуспензия. В одном из таких воплощений ассоциация частиц активного агента и суспендирующих частиц является такой, что они не разделяются вследствие их отличающихся плавучестей в пропелленте. Как будет понятно, описанный здесь способ изготовления фармацевтической композиции может включать предоставление двух или более чем двух видов частиц активного агента в комбинации с одним или более чем одним видом суспендирующих частиц. В качестве альтернативы, этот способ может включать предоставление двух или более чем двух суспендирующих частиц в комбинации с одним или более чем одним видом частиц активного агента.

В дополнительных воплощениях описанные здесь композиции поддерживают, например, способы образования стабилизированных композиций активных агентов для доставки в легкие, способы сохранения ФТЧ и/или ДТЧ в течение освобождения

баллончика ИОД, способы доставки в легкие сильных или сильнодействующих активных агентов и способы достижения ОДД, выбранной из $\pm 30\%$ или лучше, $\pm 25\%$ или лучше, $\pm 20\%$ или лучше, $\pm 15\%$ или лучше и $\pm 10\%$ или лучше для сильных и сильнодействующих лекарственных средств, вводимых путем внутрилегочной доставки.

В способах, вовлекающих внутрилегочную доставку активных агентов с использованием описанных здесь композиций, композиции могут быть доставлены при помощи ИОД. Таким образом, в конкретных воплощениях таких способов получают ИОД, загруженный описанной здесь композицией, и желаемый активный агент вводят пациенту внутрилегочным путем посредством приведения в действие ИОД. Например, в одном из воплощений после встряхивания устройства ИОД мунштук вставляют в рот пациента между губами и зубами. Пациент как правило глубоко выдыхает для освобождения легких и затем делает медленный глубокий вдох, приводя в действие картридж ИОД. При приведении в действие конкретный объем композиции поступает через расширительную камеру из сопла дозатора и в высокоскоростной спрей, который втягивается в легкие пациента. В некоторых воплощениях доза активного агента, доставляемая в течение освобождения баллончика ИОД, не более, чем на 20% больше, чем средняя доставляемая доза, и не менее, чем на 20% меньше, чем средняя доставляемая доза. В некоторых воплощениях доза активного агента, доставляемого в течение освобождения баллончика ИОД, не более, чем на 15% больше или меньше, чем средняя доставляемая доза. В некоторых воплощениях доза активного агента, доставляемая в течение освобождения баллончика ИОД, не более, чем на 10% больше или меньше, чем средняя доставляемая доза.

В конкретных воплощениях способов обеспечения стабилизированной композиции активного агента для доставки в легкие в описании настоящего изобретения предложены способы подавления опосредованного раствором превращения активного агента в фармацевтических композициях для доставки в легкие. В одном из воплощений получена описанная здесь суспензионная среда, такая как суспензионная среда, образованная пропеллентом ГФО. Суспендирующие частицы также получают или готовят, как здесь описано. Также получен один или более чем один вид описанных здесь частиц активного агента, и суспензионную среду, суспендирующие частицы и частицы активного агента комбинируют с образованием косуспензии, где частицы активного агента ассоциированы с суспендирующими частицами в непрерывной фазе, образованной суспензионной средой. При сравнении с активным агентом, содержащимся в той же самой суспензионной среде, в отсутствие суспендирующих частиц, обнаружили то, что косуспензии в соответствии с описанием настоящего изобретения демонстрируют более высокую устойчивость к

опосредованному раствором превращению и необратимой агрегации кристаллов, и, таким образом, могут приводить к улучшенной стабильности и однородности дозы, обеспечивая композицию активных агентов, которые до некоторой степени физически нестабильны только в суспензионной среде.

В конкретных воплощениях предложены способы сохранения ФТЧ и/или ДТЧ, обеспечиваемых описанной здесь фармацевтической композицией для доставки в легкие, пригодной для вдыхания косуспензии, которые способны поддерживать ДТЧ и/или ФТЧ в пределах $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$ или даже $\pm 5\%$ относительно исходных ДТЧ и/или ФТЧ, соответственно, в течение освобождения баллончика ИОД. Такая эффективность может быть достигнута даже после того, как косуспензию подвергают условиям ускоренной деградации. В одном из воплощений получена описанная здесь суспензионная среда, такая как суспензионная среда, образованная пропеллентом ГФО. Суспендирующие частицы также получены или приготовлены в соответствии с описанным здесь. Также получен один или более чем один вид описанных здесь частиц активного агента, и суспензионную среду, суспендирующие частицы и частицы активного агента комбинируют с образованием косуспензии, в которой частицы активного агента ассоциированы с суспендирующими частицами в суспензионной среде. Даже после воздействия на такую композицию одного или более чем одного циклического изменения температур, косуспензия поддерживает ДТЧ или ФТЧ в пределах $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$ или даже $\pm 5\%$ относительно соответствующих величин, измеренных перед воздействием на композицию одного или более чем одного циклического изменения температур.

Здесь приведены способы лечения пациентов, страдающих от воспалительного или обструктивного заболевания или состояния легких. В конкретных воплощениях такие способы включают внутрилегочную доставку терапевтически эффективного количества описанной здесь фармацевтической композиции, и в некоторых таких воплощениях внутрилегочное введение фармацевтической композиции осуществляют путем доставки композиции с использованием ИОД. В некоторых воплощениях описанные здесь композиции, способы и системы могут быть использованы для лечения пациентов, страдающих от заболевания или расстройства, выбранного из астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обострения гиперреактивности дыхательных путей вследствие терапии другим лекарственным средством, аллергического ринита, синусита, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергий, затрудненного дыхания, респираторного дистресс-синдрома, легочной гипертензии, легочной вазоконстрикции и любого другого респираторного заболевания, состояния, характеристики, генотипа или фенотипа, которые

могут реагировать на введение, например, МАДД, БАДД, БАКД, ИКС, некортикостероидного противовоспалительного агента или другого описанного здесь активного агента самого по себе или в комбинации с другими средствами терапии. В некоторых воплощениях описанные здесь композиции, системы и способы могут быть использованы для лечения воспаления и обструкции легкого, ассоциирующихся с муковисцидозом. В конкретных воплощениях способов лечения пациентов, страдающих от воспалительного или обструктивного легочного заболевания или состояния, легочное заболевание или состояние выбрано из заболеваний или состояний, специфически описанных здесь, и этот способ включает внутрилегочную доставку композиции в соответствии с описанием настоящего изобретения пациенту при помощи ИОД, где внутрилегочная доставка такой композиции включает введение одного или более чем одного активного агента в дозе или диапазоне доз, описанном в ассоциации с раскрытыми здесь композициями.

Системы ингаляторов отмеренных доз

В соответствии с описанным в связи с предложенными здесь способами раскрытые здесь композиции могут быть использованы в системе ИОД. ИОД сконструированы для доставки специфического количества лекарственного средства в форме аэрозоля. В одном из воплощений система ИОД включает баллончик, заполненный композицией в жидкой фазе под давлением, выбрасываемой через дозатор, образованный с мундштуком. Система ИОД может включать описанные здесь композиции, которые включают суспензионную среду, содержащую пропеллент ГФО, по меньшей мере один из видов частиц активного агента и по меньшей мере один из видов суспендирующих частиц. Баллончик, используемый в ИОД, может представлять собой любой баллончик любой подходящей конфигурации, и в одном из примеров воплощения этот баллончик может иметь объем, находящийся в диапазоне от приблизительно 5 мл до приблизительно 25 мл, такой как, например, баллончик, имеющий объем 19 мл. После встряхивания устройства мундштук вставляют в рот пациента между губами и зубами. Пациент как правило глубоко выдыхает для освобождения легких и затем глубоко вдыхает при приведении в действие картриджа.

Внутри примера картриджа находится дозирующий клапан, включающий дозирующую камеру, способную удерживать определенный объем композиции (например, 63 мкл или любой другой подходящий доступный объем в имеющихся в продаже дозирующих клапанах), который высвобождается в расширительную камеру в дистальном конце штока клапана, когда он приводится в действие. Дозатор несет баллончик и может также включать порт с форсункой дозатора для установки штока клапана дозирующего

клапана. При приведении в действие специфический объем композиции поступает в расширительную камеру из сопла дозатора и в высокоскоростном спрее, который втягивается в легкие пациента.

Примеры подходящих ИОД представлены и описаны в публикации Международной заявки на патент WO 2019/074799, которая включена здесь путем ссылки. Подходящий ИОД может включать, например, модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 для избирательной доставки дозы аэролизированного вещества, представленного на **ФИГ. 1-3В**, который включает структуры и ассоциируемую функциональность для того, чтобы воздействовать на выпускной канал ингалятора осушающим веществом по меньшей мере во время хранения ингалятора.

В соответствии со ссылкой на **ФИГ. 1-3В** модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 включает основание корпуса 104 и баллончик 110, устанавливаемый в основание корпуса 104, причем баллончик 110 передвигается из исходной позиции I, как представлено на **ФИГ. 3А**, в позицию для выпуска D, как представлено на **ФИГ. 3В**, для избирательного высвобождения дозы аэролизированного вещества для ингаляции пользователем. Баллончик 110 содержит корпус баллончика 116, который содержит высвобождаемое вещество и выпускной клапан 112, который включает подвижный шток клапана 114, который выходит из корпуса баллончика 116. Шток клапана 114 определяет долю выпускного канала 120, выходящего из корпуса баллончика 116 в выпускное отверстие 122, расположенное в модуле доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100, который, в свою очередь, ведет в канал для ингаляции 126, через который аэролизированное вещество проходит до выброса через отверстие мундштука 128 для ингаляции пользователем во время ингаляции. Выпускной канал 120 и канал для ингаляции 126 могут быть в совокупности названы путем для доставки лекарственного средства. В соответствии с понятным специалистам в данной области техники, когда шток клапана 114 передвигается относительно корпуса баллончика, как представлено на **ФИГ. 3В**, тогда отмериваемая доза вещества, содержащегося в корпусе баллончика 116, будет высвобождаться через выпускное отверстие 122 для ингаляции пользователем через канал для ингаляции 126.

В соответствии со ссылкой на **ФИГ. 1** модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 может дополнительно включать счетчик доз 107, закрепленный сверху под баллончиком 110 для обеспечения функции подсчета доз и для обеспечения пользовательского интерфейса для сброса давления из баллончика 110. Модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 может также включать колпачок 105 для

закрывания отверстия мундштука 128 модуля доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 при хранении модуля 100. Колпачок 105 может быть полностью отсоединен от основания корпуса 104 или может быть присоединен к основанию корпуса 104 при помощи шнура 106, который обеспечивает удаление колпачка 105 с отверстия мундштука 128 при сохранении присоединения к основанию корпуса 104.

В соответствии со ссылкой на **ФИГ. 3А** и **3В** модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 дополнительно включает осушающую камеру 150, содержащую осушающее вещество 152, которое находится в жидкостной связи с выпускным каналом 120 по меньшей мере тогда, когда модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 находится в конфигурации хранения и не выпускает активно аэролизированное вещество. Например, в соответствии с примером воплощения, представленного на **ФИГ. 3А** и **3В**, осушающая камера 150 прикреплена к концу баллончика 110 между нижним концом корпуса баллончика 116 и отдельным корпусом осушителя 154 и уплотнением штока 156, которые связаны с концом баллончика 110. Осушающее вещество 152 может быть представлено в полукольцеобразной форме (как представлено на **ФИГ. 2**) и может включать центральный канал 153, в который продолжается шток клапана 114 баллончика 110. Уплотнитель штока 156 может представлять собой кольцевой уплотнитель, присоединенный целостно к корпусу осушителя 154, например, при помощи способа многократного литья под давлением, или иным образом может быть сконструирован в качестве отдельного уплотнительного компонента, присоединенного к корпусу осушителя 154. В некоторых случаях уплотнитель штока 156 может быть предложен в виде уплотнителя типа гармошки, который закреплен между штоком клапана 114 и корпусом осушителя 154, для получения камеры осушителя 150, имеющей объем, который изменяется в зависимости от деформации уплотнителя штока 156 по мере перемещения баллончика 110 в процессе ингаляции. В других случаях, таких как пример воплощения, представленный на **ФИГ. 3А** и **3В**, камера осушителя 150 может иметь фиксированный объем.

В соответствии с тем, как очевидно на **ФИГ. 3А**, вещество осушителя 152 в камере осушителя 150 представляет собой жидкостную связь с выпускным каналом 120 через отверстие 124 сбоку от штока клапана 114, который иначе используют для пропускания вещества, содержащегося в корпусе баллончика 116, в направлении выпускного отверстия 122, когда шток клапана 114 перемещается во время ингаляции. Таким образом, выпускной канал 120 остается открытым для осушающего вещества 152, когда баллончик 110 находится в исходной позиции I, таком как при хранении модуля 100. В некоторых случаях

вещество осушителя может быть достаточным для того, чтобы сохранять выпускной канал сухим (например, <25% ОВ) между использованиями по существу в течение всего срока службы баллончика с выпускаемым веществом.

Благоприятно то, что корпус осушителя 154 может быть присоединен к концу или манжете баллончика 110 с образованием картриджа 160 (**ФИГ. 2**), который легко снимается с основания корпуса 104. Таким образом, корпус осушителя 154 и баллончик 110 могут быть легко сняты с основания корпуса 104 для отсоединения баллончика 110 после его опустошения и/или для замены при желании осушающего вещества 152. Корпус осушителя 154 может быть присоединен к концу или манжете баллончика 110 при помощи эластичной ленты, скоб, защелок или других закрепляющих устройств или способов, включающих механизмы фрикционной посадки или посадки с натягом. Хотя камера осушителя 150 представлена в примере воплощения на **ФИГ. 3А** и **3В**, как присоединенная к нижнему концу или манжете баллончика 110, понятно то, что в других воплощениях камера осушителя может быть представлена в отдельном корпусе осушителя, который присоединен к основанию корпуса 104 отдельно от баллончика 110, камера осушителя может быть образована как единое целое с самим основанием корпуса, или камера осушителя может быть представлена в отдельном компоненте, который прикреплен к основанию корпуса 104. Кроме того, осушающее вещество может быть представлено в разнообразии отличающихся форм, таких как форма геля, форма порошка, гранулярная форма или прессованная форма, и может состоять из или содержать различные вещества, такие как диоксид кремния, активированный древесный уголь, сульфат кальция или хлорид кальция.

В соответствии с примером воплощения на **ФИГ. 1-3В** корпус осушителя 154 может быть присоединен к концу или манжете баллончика 110 с образованием картриджа 160, который устанавливается в основании корпуса 104 для фиксации представленного здесь гнезда стержня/блока форсунки 132. Дополнительную подробную информация о компонентах картриджа 160 и гнезде стержня/блоке форсунки 132 можно найти в подробном изображении **ФИГ. 2**. В соответствии с представленным на **ФИГ. 2** корпус осушителя 154 может образовывать чашеобразную структуру с как правило цилиндрической боковой стенкой, которая имеет размер и форму для заключения нижней части баллончика 110. Осушающее вещество 152 может быть представлено в прессованной форме. Осушающее вещество 152 может быть сконфигурировано таким образом, чтобы располагаться на нижнем конце корпуса осушителя 154. Корпус осушителя 154 может включать одну или более чем одну позиционирующую или присоединяющую

характеристику для того, чтобы способствовать связыванию или иному позиционированию осушающего вещества 152 в корпусе осушителя 154. Осушающее вещество 152 может иметь такую форму, чтобы не мешать отверстию штока клапана уплотнения штока 156, образованного в корпусе осушителя 154, принимать шток клапана 114 баллончика 110. Например, осушающее вещество 152 может иметь полукольцеобразную форму с центральным каналом 153 или другим вырезом для штока клапана 114. В некоторых случаях, таких как в примере воплощения, представленном на **ФИГ. 1-3В**, осушающее вещество 152 может иметь форму для того, чтобы частично охватывать шток клапана 114, и может находиться за пределами конца штока клапана 114. Корпус осушителя 154 и осушающее вещество 152 также могут иметь соответствующую форму и каждый из них может продолжаться за пределы конца штока клапана 114. Таким образом, осушающее вещество 152 по существу может заполнять камеру осушителя 150 и обеспечивать относительно большой объем осушающего вещества, подходящего для непрерывного удаления влаги по меньшей мере из канала штока клапана 114 в течение срока службы вещества (например, композиции лекарственного средства), содержащегося в баллончике 110.

В соответствии со ссылкой на **ФИГ. 3А** и **3В** уплотнитель баллончика 117 может располагаться вокруг корпуса баллончика 116, таким образом, как вокруг его нижней части горловины, с получением эластичной части между корпусом баллончика 116 и корпусом осушителя 154, которая может сжиматься тогда, когда баллончик 110 и корпус осушителя 154 присоединены друг к другу. Уплотнитель баллончика 117 может обеспечивать расположение уплотнителя, способствующее изолированию камеры осушителя 150, когда модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 полностью собран, и предотвращающее проникновение влаги в указанную камеру осушителя 150 кроме, как через выпускной канал 120. Аналогично, уплотнитель штока 156 может обеспечивать расположение уплотнителя, способствующее отделению камеры осушителя 150, когда модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100 полностью собран, и предотвращающее проникновение влаги в указанную камеру осушителя 150. Таким образом, камера осушителя 150 эффективно отделяется от внешней окружающей среды из выпускного канала 120, который может взаимодействовать с окружающей средой через канал для ингаляции 126, когда колпачок мундштука 105 удаляется с основания корпуса 104.

В соответствии с тем, как будет понятно из **ФИГ. 3А** и **3В**, когда шток клапана 114 находится в вытянутой позиции, тогда фрагмент выпускного канала 120, образуемый

штоком клапана 114, связан жидким путем с камерой осушителя 152 посредством отверстия 124 в боковой части штока клапана 114. Наоборот, когда шток клапана 114 баллончика 110 полностью отпущен, тогда камера осушителя 152 временно изолирована от выпускного канала 120, формируемого штоком клапана 114.

Кроме того, когда баллончик 100 установлен в корпус осушителя 154, тогда шток клапана 114 выступает из его нижнего конца для последующей установки в гнезде стержня/блоке форсунки 132, расположенных в основании корпуса 104. В соответствии с примером воплощения на **ФИГ. 2** гнездо стержня/блок форсунки 132 может быть расположен в модуле мундштука 131, который присоединяется к основанию корпуса 104 и включает канал для ингаляции 126 и отверстие мундштука 128 для доставки пользователю аэролизированного материала. В соответствии с проиллюстрированным, при установке картриджа 160 осушающее вещество 152 может поступать из модуля выше выпускного отверстия 122 гнезда стержня/блока форсунки 132 в модуль ниже выпускного отверстия 122, и по существу может заполнять камеру осушителя 150 в корпусе осушителя 154 с получением относительно большого объема осушающего вещества, подходящего для непрерывного удаления влаги по меньшей мере из канала штока клапана 114 в течение срока службы вещества (например, композиция лекарственного средства), содержащегося в баллончике 110. Таким образом, воплощения могут быть особенно подходящими для того, чтобы устранить, уменьшить или минимизировать присутствие влаги в выпускном канале 120 и для устранения, уменьшения или минимизации любого загрязнения, связанного с ним, даже тогда, когда выпускной канал 120 не полностью отделяют от внешней среды после высвобождения вещества в процессе ингаляции.

В соответствии с некоторыми воплощениями предложен ИОД, такой как модуль доставки препарата с помощью аэрозольной системы 100, представленный на **ФИГ. 1-3В**, где один или более чем один внутренний компонент выходного клапана 112 по меньшей мере частично состоит из бромбутилового вещества (например, бромбутилкаучука).

Например, на **ФИГ. 4** проиллюстрирован выпускной клапан 200 баллончика 201 ИОД, содержащий высвобождаемую композицию, где предложен выходной клапан 200, у которого один или более чем один внутренний компонент содержит или состоит из бромбутилового вещества (например, бромбутилкаучука). Например, выходной клапан 200 включает внутренний сердечник 202 и шток клапана 204, которые способны передвигаться относительно корпуса клапана 206 и относительно дозирующей камеры 208 для высвобождения отмеренного количества композиции через выпускной канал 205 выходного клапана 200 во время эксплуатации устройства ИОД. Внутренний сердечник 202

и шток клапана 204 сжаты относительно удлиненного состояния при помощи пружинного элемента 207, и избирательно разжимаемы для высвобождения отмеренной дозы композиции.

Для того, чтобы способствовать обеспечению единообразной отмеренной дозы высвобождаемой композиции, выходной клапан 200 дополнительно содержит множество уплотнительных прокладок для герметизации и изолирования внутренней полости дозирующей камеры 208 относительно корпуса клапана 206 и баллончика 201 и для герметизации и изолирования внутренней полости с композицией баллончика 201 от внешней среды. Конкретней, верхние и нижние уплотнители седла 212a,b подвижным образом контактируют с внутренним сердечником 202 и штоком клапана 204 для герметизации и изолирования внутренней полости дозирующей камеры 208 относительно корпуса клапана 206 и баллончика 201. В соответствии с представленным на **ФИГ. 4**, верхние уплотнители седла 212a расположены между дозирующей камерой 208 и корпусом клапана 206 и окружают, и герметизируют часть подвижного внутреннего сердечника 202. Нижние уплотнители седла 212b расположены между дозирующей камерой 208 и баллончиком 201 и окружают, и герметизируют часть подвижного штока клапана 204, который выдвигается из баллончика 201. Благоприятно, чтобы один или более чем один из уплотнителей седел 212a,b мог содержать или состоять из бромбутилового вещества (например, бромбутилкаучука). Кроме того, в соответствии с продемонстрированным дополнительно на **ФИГ. 4**, уплотнитель горловины 214 расположен между корпусом клапана 206 и баллончиком 201 для того, чтобы дополнительно способствовать герметизации и изолированию внутренней полости с композицией от внешней среды. Благоприятно, чтобы уплотнитель горловины 214 мог содержать или состоять из бромбутилового вещества (например, бромбутилкаучука).

Продемонстрировано то, что вследствие того, что один или более чем один из внутренних уплотнителей выходного клапана 200, а именно, один или более чем один из уплотнителей седел 212a,b и/или уплотнитель горловины 214 содержит или состоит из бромбутилового вещества (например, бромбутилкаучука), выходной клапан 200 является особенно эффективным в отношении высвобождения и поддержания единообразной отмериваемой дозы композиции при функционировании с течением времени и для того, чтобы избежать загрязнения или засорения выпускного отверстия устройства ИОД. Кроме того, выходной клапан 200 особенно эффективен для того, чтобы избежать потерю массы композиции с течением времени по сравнению с другими подходящими материалами

уплотнителей. Соответственно, ИОД такой конфигурации особенно хорошо подходит для доставки пользователю композиции.

В качестве примера **ФИГ. 5** демонстрирует скан путем компьютерной томографии (КТ) выпускного канала ИОД, имеющего баллончик с композицией с выпускным клапаном, который включает уплотнители внутреннего седла горловины, состоящие из бромбутилового вещества (например, бромбутилкаучука), где ИОД использовали для повторного высвобождения композиции в контролируемых условиях окружающей среды (25°C/60% ОВ). В частности, **ФИГ. 5** демонстрирует выпускное отверстие ИОД, которое, по существу, не содержит отложений или наростов вещества, несмотря на повторное использование ИОД для высвобождения описанных здесь композиций.

На **ФИГ. 6** предложено сравнение потери массы композиции с течением времени для различных материалов уплотнителя седла и уплотнителя горловины клапана. В соответствии с тем, как понятно из **ФИГ. 6**, конфигурации, при которых уплотнитель горловины клапана состоит из бромбутилового вещества (например, бромбутилкаучука), устойчиво продемонстрировали значимые уменьшения потери массы с течением времени по сравнению с контрольной конфигурацией (самый левый столбец на диаграмме). Кроме того, когда уплотнители седла клапана также образованы из бромбутилового вещества, например, бромбутилкаучука (самые правые столбцы на диаграмме), тогда потеря массы с течением времени достигает 0%. Таким образом, предложенные внутренние уплотнители, состоящие из бромбутилового вещества (например, бромбутилкаучука), продемонстрировали неожиданную эффективность.

Следующие сокращения используются в описании настоящего изобретения, включающем графические материалы и примеры:

- АБ: Альбутерол
- АS: Альбутерола сульфат
- БД: Будесонид
- ФФ: Формотеролфумарат
- ГП: Гликопирролят
- РФ: Рофлумаилас
- ВDA: будесонид/альбутерол (комбинированный)
- ВGF: будесонид/гликопирролят/формотерол (комбинированный)
- GFF: гликопирролят/формотеролфумарат (комбинированный)
- ВFF: будесонид/формотеролфумарат (комбинированный)

- BGFR: будесонид/гликопирролят/формотеролфумарат/рофлумиласт (комбинированный)
- BDA-1234ze: будесонид/альбутерол (комбинированный) в композиции HFO-1234ze(E)
- BDA-134a: будесонид/альбутерол (комбинированный) в композиции HFA-134a
- BFF-1234ze: будесонид/формотерола фумарат (комбинированный) в композиции HFO-1234ze(E)
- BFF-134a: будесонид/формотерола фумарат (комбинированный) в композиции HFA-134a
- CFC-11: Трихлорфторметан
- CFC-113: 1,1,2-Трихлор-1,2,2-трифторэтан
- CFC-114: 1,2-Дихлортetraфторэтан
- HCFC-124: 1-Хлор-1,2,2,2-тетрафторэтан
- HFA-227ea: 1,1,1,2,3,3,3-Гептафторпропан
- HFC-125: Пентафторэтан, также известный как 1,1,1,2,2-пентафторэтан
- HFC-152a: 1,1-Дифторэтан
- HFC-245cb: 1,1,1,2,2-Пентафторпропан
- HFO-1225ye(Z): *цис*-1,2,3,3,3-Пентафторпропен
- HFO-1225ye(E): *транс*-1,2,3,3,3- Пентафторпропен
- HFO-1234yf: 2,3,3,3-Тetraфторпропен
- HFO-1234ze(Z): *цис*-1,3,3,3-Тetraфторпроп-1-ен
- PP: Пористые частицы фосфолипидов

Специфические воплощения

В одном из аспектов описания настоящего изобретения предложены следующие конкретные воплощения:

Воплощение 1. Фармацевтическая композиция, доставляемая из ингалятора отмериваемых доз, где фармацевтическая композиция содержит:

пропеллент фармацевтической степени чистоты (1*E*)-1,3,3,3-тетрафторо-1-пропен (HFO-1234ze(E));

множество частиц активного агента; и

множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры;

где частицы активного агента содержат активный агент, выбранный из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), бета-агонистов кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

Воплощение 2. Фармацевтическая композиция в соответствии с воплощением 1, где множество частиц активного агента содержит два или более чем два вида частиц активного агента, где каждый из видов частиц активного агента содержит отличающийся активный агент, выбранный из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), бета-агонистов кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

Воплощение 3. Фармацевтическая композиция, доставляемая из ингалятора отмериваемых доз, содержащая:

пропеллент фармацевтической степени чистоты (1E)-1,3,3,3-тетрафторо-1-пропен (НФО-1234ze(E));

множество первых видов частиц активного агента;

множество вторых видов частиц активного агента; и

множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры;

где первые виды частиц активного агента содержат первый активный агент и вторые виды частиц активного агента содержат второй активный агент, и где первый и второй активные агенты выбраны из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), бета-агонистов кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

Воплощение 4. Фармацевтическая композиция в соответствии с воплощением 3, дополнительно содержащая множество третьих видов частиц активного агента; где третьи виды частиц активного агента содержат третий активный агент, выбранный из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), бета-агонистов кратковременного действия (БАКД), ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

Воплощение 5. Фармацевтическая композиция в соответствии с воплощением 4, дополнительно содержащая множество четвертых видов частиц активного агента; где четвертые виды частиц активного агента содержат четвертый активный агент, выбранный

из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), бета-агонистов кратковременного действия (БАКД) ингалируемого кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

Воплощение 6. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-5, где МАДД представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 2,25 мг/мл.

Воплощение 7. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-5, где БАДД представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл.

Воплощение 8. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-5, где ИКС представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл.

Воплощение 9. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-5, где некортикостероидный противовоспалительный агент представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл.

Воплощение 10. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-9, где фосфолипидные частицы представлены в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл.

Воплощение 11. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-10, где перфорированные микроструктуры содержат 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ) и хлорид кальция.

Воплощение 12. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-11, где фосфолипидные частицы демонстрируют объемный медианный оптический диаметр, выбранный из от приблизительно 0,2 мкм до приблизительно 50 мкм, от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 15 мкм, от приблизительно 1,5 мкм до приблизительно 10 мкм и от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм.

Воплощение 13. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-12, где общая масса фосфолипидных частиц превышает общую массу:

- 1) множества частиц активного агента в соответствии с воплощением 1;
- 2) любого одного из первых, вторых, третьих или четвертых видов частиц активного агента; или
- 3) комбинации любых двух из первых, вторых, третьих и четвертых видов частиц активного агента.

Воплощение 14. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 3-13, где первый активный агент представляет собой МАДД и второй активный агент представляет собой БАДД.

Воплощение 15. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 4-13, где первый активный агент представляет собой МАДД; второй активный агент представляет собой БАДД и третий активный агент представляет собой ИКС.

Воплощение 16. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 5-13, где первый активный агент представляет собой МАДД; второй активный агент представляет собой БАДД; третий активный агент представляет собой ИКС и четвертый активный агент представляет собой некортикостероидный противовоспалительный агент.

Воплощение 17. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 3-13, где первый активный агент представляет собой БАКД и второй активный агент представляет собой ИКС.

Воплощение 18. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 3-13, где первый активный агент представляет собой БАДД и второй активный агент представляет собой ИКС.

Воплощение 19. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-18, где МАДД выбран из гликопирролята, декспиррония, тиотропия, тропия, аклидиния, умеклидиния и даротропия; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Воплощение 20. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-19, где БАДД выбран из бамбутерола, кленбутерола, формотерола, сальметерола, кармотерола, милльветерола, индакатерола, вилантерола и салигенин- или индол-содержащих β_2 -агонистов и β_2 -агонистов, являющихся производными адамантила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Воплощение 21. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-20, где БАКД выбран из битолтерола, карбутерола, фенотерола, гексопреналина, изопреналина (изопротеренола), левосальбутамола, орципреналина (метапротеренола), пирбутерола, прокатерола, римитерола, альбутерола (сальбутамола), тербуталина, тулобутерола, репротерола и эпинефрина; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Воплощение 22. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-21, где ИКС выбран из беклометазона, будесонида, циклесонида,

флунизолида, флутиказона, метилпреднизолона, мометазона, преднизона и триамцинолона; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Воплощение 23. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-22, где некортикостероидный противовоспалительный агент представляет собой рофлумиласт или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Воплощение 24. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-23, демонстрирующая усиленную устойчивость при испытаниях в условиях, имитирующих использование (SUT).

Воплощение 25. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-24, демонстрирующая менее чем приблизительно 1,0%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% потерю массы в ингаляторе отмеренных доз при 25°C/60% ОВ (RH)) в год.

Воплощение 26. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-25, содержащая:

пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E);
множество частиц гликопирролята;
множество частиц формотерола; и
множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроstructures.

Воплощение 27. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-26, содержащая:

пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E);
множество частиц гликопирролята;
множество частиц формотерола;
множество частиц будесонида; и
множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроstructures.

Воплощение 28. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-27, содержащая:

пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E);
множество частиц альбутерола;
множество частиц будесонида; и
множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроstructures.

Воплощение 29. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-28, содержащая:

пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E);
множество частиц формотерола;
множество частиц будесонида; и
множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры.

Воплощение 30. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-29, содержащая:

пропеллент фармацевтической степени чистоты HFO-1234ze(E);
множество частиц гликопирролята;
множество частиц формотерола;
множество частиц будесонида;
множество частиц рофлумиласта; и
множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры.

Воплощение 31. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-30, где частицы активного агента гликопирролята представлены в пропелленте в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы гликопирролята на приведение в действие ингалятора отмеренных доз, выбранной из от приблизительно 5 мкг до приблизительно 50 мкг на приведение в действие, от приблизительно 2 мкг до приблизительно 25 мкг на приведение в действие и от приблизительно 6 мкг до приблизительно 15 мкг на приведение в действие.

Воплощение 32. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-31, где концентрация гликопирролята в пропелленте составляет от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 2,25 мг/мл.

Воплощение 33. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-32, где по меньшей мере 90% частиц активного агента гликопирролята по объему демонстрируют оптический диаметр 7 мкм или меньше.

Воплощение 34. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-33, где частицы активного агента формотерола включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы формотерола, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 30 мкг, от приблизительно 0,5 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 2 мкг до 5 мкг, от приблизительно 3 мкг до

приблизительно 10 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 10 мкг, и от 3 мкг до приблизительно 30 мкг на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

Воплощение 35. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-34, где концентрация формотерола в пропелленте выбрана из от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 0,5 мг/мл и от приблизительно 0,03 мг/мл до приблизительно 0,4 мг/мл.

Воплощение 36. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-35, где по меньшей мере 90% частиц активного агента формотерола по объему демонстрируют оптический диаметр 5 мкм или меньше.

Воплощение 37. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-36, где частицы активного агента будесонида включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы будесонида, выбранной из от приблизительно 50 мкг до приблизительно 400 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 600 мкг, от приблизительно 30 мкг до 100 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг и от приблизительно 150 мкг до приблизительно 350 мкг на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

Воплощение 38. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-37, где концентрация будесонида в пропелленте выбрана из от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл и от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 6 мг/мл.

Воплощение 39. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-38, где по меньшей мере 90% частиц активного агента будесонида по объему демонстрируют оптический диаметр 7 мкм или менее.

Воплощение 40. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-39, где частицы активного агента альбутерола включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы альбутерола, выбранной из от приблизительно 10 мкг до приблизительно 200 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 300 мкг, от приблизительно 30 мкг до 150 мкг и от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

Воплощение 41. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-40, где концентрация альбутерола в пропелленте выбрана из от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл и от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл.

Воплощение 42. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-41, где по меньшей мере 90% частиц активного агента альбутерола по объему демонстрируют оптический диаметр 5 мкм или менее.

Воплощение 43. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-42, где частицы активного агента рофлумиласта включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы рофлумиласта, выбранной из от приблизительно 50 мкг до приблизительно 400 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 600 мкг, от приблизительно 30 мкг до 100 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг и от приблизительно 150 мкг до приблизительно 350 мкг на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

Воплощение 44. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-43, где концентрация рофлумиласта в пропелленте выбрана из от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл и от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 6 мг/мл.

Воплощение 45. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-44, где по меньшей мере 90% частиц активного агента рофлумиласта по объему демонстрируют оптический диаметр 5 мкм или менее.

Воплощение 46. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-45, где гликопирролятные частицы содержат гликопирролят или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение 47. Фармацевтическая композиция в соответствии с воплощением 46, где гликопирролят или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической и/или микронизированной форме.

Воплощение 48. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-47, где частицы формотерола содержат формотерол или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение 49. Фармацевтическая композиция в соответствии с воплощением 48, где формотерол или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической и/или микронизированной форме.

Воплощение 50. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-49, где альбутерольные частицы содержат альбутерол или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение 51. Фармацевтическая композиция в соответствии с воплощением 50, где альбутерол или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической и/или микронизированной форме.

Воплощение 52. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-51, где частицы будесонида содержат будесонид, который находится в кристаллической и/или микронизированной форме.

Воплощение 53. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-52, где частицы рофлумиласта содержат рофлумиласт или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение 54. Фармацевтическая композиция в соответствии с воплощением 53, где рофлумиласт или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической и/или микронизированной форме.

Воплощение 55. Ингалятор отмеренных доз, содержащий баллончик с выпускным клапаном, включающим дозатор для подачи отмеренного количества фармацевтической композиции в соответствии с любым из воплощений 1-54, где баллончик содержит фармацевтическую композицию.

Воплощение 56. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с воплощением 55, демонстрирующий усиленную устойчивость в испытаниях в условиях, имитирующих использование (SUT).

Воплощение 57. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с воплощением 55 или 56, демонстрирующий менее чем приблизительно 10%, 9%, 8%, 7%, 6% или 5% уменьшенную массу выброса на приведение в действие в течение освобождения баллончика.

Воплощение 58. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с любым из воплощений 55-57, демонстрирующий менее чем приблизительно 1,0%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, или 0,1% потерю массы при 25°C/60% ОВ в год.

Воплощение 59. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с любым из воплощений 55-58, где по меньшей мере один внутренний уплотнитель выходного клапана по меньшей мере частично состоит из бромбутилового вещества.

Воплощение 60. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с любым из воплощений 55-59, где выходной клапан содержит уплотнитель горловины и по меньшей мере один уплотнитель седла; и уплотнитель горловины и/или по меньшей мере один уплотнитель седла состоит из бромбутилового вещества.

Воплощение 61. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с любым из воплощений 55-60, который демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) для фармацевтической композиции, выбранной из ОДД $\pm 20\%$ или лучше, ОДД $\pm 15\%$ или лучше и ОДД $\pm 10\%$ или лучше при освобождении баллончика.

Воплощение 62. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с любым из воплощений 55-61, который дозирует фармацевтическую композицию с исходной фракцией тонкодисперсных частиц, и исходная фракция тонкодисперсных частиц, дозируемая ингалятором отмеренных доз, по существу, поддерживается таким образом, что при освобождении баллончика фракция тонкодисперсных частиц, доставляемая из ингалятора отмеренных доз, поддерживается на уровне 85% относительно исходной фракции тонкодисперсных частиц.

Воплощение 63. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с воплощением 62, где фракция тонкодисперсных частиц, доставляемая из ингалятора отмеренных доз, поддерживается в пределах 95% относительно исходной фракции тонкодисперсных частиц.

Воплощение 64. Способ лечения легочного заболевания или расстройства у пациента, включающий введение фармацевтической композиции в соответствии с любым из воплощений 1-54 пациенту путем приведения в действие ингалятора отмеренных доз; где ингалятор отмеренных доз содержит фармацевтическую композицию.

Воплощение 65. Способ в соответствии с воплощением 64, где легочное заболевание или расстройство выбрано из по меньшей мере одного из астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), аллергического ринита, синусита, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергии, затрудненного дыхания, респираторного дистресс-синдрома, легочной гипертензии, воспаления легкого, связанного с муковисцидозом и обструкции легкого, связанной с муковисцидозом.

Воплощение 66. Способ в соответствии с воплощением 64 или 65, где легочное заболевание или расстройство представляет собой астму или ХОБЛ.

Воплощение 67. Способ в соответствии с любым из воплощений 64-66, где ингалятор отмеренных доз описан в соответствии с любым из воплощений 54-63.

Воплощение 68. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-54 для применения при приготовлении лекарственного средства для лечения легочного заболевания или расстройства.

Воплощение 69. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-54 для применения при лечении легочного заболевания или расстройства.

Воплощение 70. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из воплощений 1-54, которая демонстрирует C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} для любого одного или более чем одного из активных агентов, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% относительно C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} одного или более чем одного активного агента референсной фармацевтической композиции.

Воплощение 71. Ингалятор отмеренных доз в соответствии с любым из воплощений 55-63, где фармацевтическая композиция демонстрирует C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} для любого одного или более чем одного из активных агентов, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% относительно C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} одного или более чем одного активного агента референсной фармацевтической композиции.

Воплощение 72. Способ в соответствии с любым из воплощений 64-67, где фармацевтическая композиция демонстрирует C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} для любого одного или более чем одного из активных агентов, которая составляет от приблизительно 80% до приблизительно 125% относительно C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} одного или более чем одного активного агента референсной фармацевтической композиции.

Включенные здесь конкретные примеры приведены только для иллюстративных задач и не должны рассматриваться как ограничивающие описание данного изобретения. Кроме того, раскрытые здесь композиции, системы и способы описаны в отношении конкретных их воплощений, и много деталей изложено для иллюстративных задач, и специалистам в данной области техники понятно то, что описание данного изобретения может быть подвергнуто дополнительным воплощениям и что некоторые из описанных здесь деталей могут варьировать без отступления от основных принципов описания данного изобретения. Любые активные агенты и реактивы, используемые в следующих примерах, имеются в продаже или с помощью приведенных здесь идей могут быть получены в соответствии со стандартными литературными способами специалистами в данной области техники. Полное содержание всех публикаций, патентов и заявок на патенты включены здесь путем ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Суспендирующие частицы готовили путем сушки распылением эмульсии PFOB (перфтороктилбромид) и подвергали водной стабилизации при помощи ДСФХ (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин). Подробное описание способов можно найти в WO 2010/138862, WO 2010/138868 и WO 2010/138884, содержание которых включено здесь

путем ссылки. Распределение размера суспендирующих частиц определяли путем лазерной дифракции. 50% по объему суспендирующих частиц были меньше, чем 2,9 мкм, геометрическое стандартное отклонение распределения составило 1,8.

Частицы активного агента, образованные из гликопирролята (пирролидиний, 3-((циклопентилгидроксифенилацетил)окси)-1,1-диметил-бромид), получали путем тонкого измельчения гликопирролята с использованием струйной мельницы. Распределение размера частиц микронизированного гликопирролята (ГП) определяли путем лазерной дифракции. 50% по объему микронизированных частиц демонстрировали оптический диаметр меньше, чем 2,1 мкм, 90% по объему были менее чем 5 мкм.

Формотерола фумарат, (\pm)-2-гидрокси-5-[(1RS)-1-гидрокси-2-[[[(1RS)-2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]-амино]этил]форманилида фумарат, также известный как (\pm)-2'-гидрокси-5-[(RS)-1-гидрокси-2-[[RS)-*para*-метокси- α -метилфенэтил]-амин]этил]форманилида фумарат, дигидрат получали микронизированным производителем (Inke) и использовали в качестве частиц активного агента. Распределение размера частиц микронизированного формотерола фумарата (ФФ (FF)) определяли путем лазерной дифракции. 50% по объему микронизированных частиц демонстрировали оптический диаметр меньше, чем 1,6 мкм, и 90% по объему демонстрировали оптический диаметр менее чем 3,9 мкм.

Частицы активного агента, образованные из будесонида, 16,17-(бутилиденбис(окси))-11,21-дигидрокси-(11- β ,16- α)-прегна-1,4-диен-3,20-диола, получали путем тонкого измельчения будесонида с использованием струйной мельницы. Распределение размера частиц будесонида (БД) определяли путем лазерной дифракции. 50% по объему микронизированных частиц демонстрировали оптический диаметр меньше, чем 1,9 мкм, 90% по объему демонстрировали оптический диаметр меньше, чем 4,3 мкм.

Частицы активного агента, образованные из альбутерола, получали путем тонкого измельчения альбутерола сульфата с использованием струйной мельницы. Распределение размера частиц альбутерола сульфата (АС) определяли путем лазерной дифракции. 50% по объему микронизированных частиц демонстрировали оптический диаметр меньше, чем 1,5 мкм, 90% по объему демонстрировали оптический диаметр меньше, чем 3,3 мкм.

Частицы активного агента, образованные из рофлумиласта, получали путем тонкого измельчения рофлумиласта с использованием струйной мельницы. Распределение размера частиц рофлумиласта (РФ) определяли путем лазерной дифракции. 50% по объему микронизированных частиц демонстрировали оптический диаметр меньше, чем 1,0 мкм, 90% по объему демонстрировали оптический диаметр меньше, чем 2,4 мкм.

Ингаляторы отмеренных доз получали сначала путем дозирования подходящих количеств суспендирующих частиц и частиц активного агента в сосуд для добавления (AV) и добавления подходящего количества HFO-1234ze(E) (1,3,3,3-тетрафторпропенового) пропеллента. Смесь встряхивали для облегчения увлажнения порошка и затем переносили в сосуд для давления, в котором суспензию смешивали. Клапаны, состоящие из дозирующих камер объемом 50 мкл (BK357, Bepak, King's Lynn, UK), обжимали на покрытых фторированным полиэтиленом (ФПЭ) алюминиевых емкостях (Presspart, Blackburn, UK), и суспензию затем закачивали под давлением через клапан. Емкости соединяли с полипропиленовыми устройствами, приводящими в действие, имеющими отверстия 0,32 мм (# 10024269, Bepak, King's Lynn, UK).

Пример 2

Получали ингаляторы отмеренных доз, содержащие композицию тройной косуспензии, содержащую частицы активного агента гликопирролята, будесонида и формотерола, причем каждый тип частиц активного агента представлен в виде микронизированного, кристаллического вещества АФИ. Частицы активного агента суспендировали в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными частицами или без них. В композиции, содержащий фосфолипидные частицы, три типа частиц активного агента продемонстрировали единообразные распределения отложения, как представлено на **ФИГ. 7**. Три типа частиц активного агента продемонстрировали индивидуальные распределения отложений в композиции без фосфолипидных частиц.

Пример 3

Получали ингаляторы отмеренных доз, содержащие композицию тройной косуспензии, содержащую частицы активного агента гликопирролята, будесонида и формотерола, причем каждый тип частиц активного агента представлен в виде микронизированного, кристаллического вещества АФИ. Частицы активного агента суспендировали в пропелленте HFA-134a или в пропелленте HFO-1234ze(E) без фосфолипидных частиц. Распределение отложения будесонида в каждой композиции тестировали при 0% и 50% относительной влажности. Композиция пропеллента HFA-134 продемонстрировала большее влияние относительной влажности на распределение отложения по сравнению с пропеллентом HFO-1234ze(E).

Пример 4

Получали ингаляторы отмеренных доз, содержащие композицию двойной косуспензии, содержащую частицы активного агента будесонида и формотерола, причем каждый тип частиц активного агента представлен в виде микронизированного,

кристаллического вещества АФИ. Частицы активного агента суспендировали в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными частицами или без них. В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 15** два типа частиц активного агента и суспендирующие частицы демонстрировали единообразное распределение отложения. В таблице 6 представлены ФТЧ (фракция тонкодисперсных частиц), ДТЧ (доза тонкодисперсных частиц), ММАД (массовый медианный аэродинамический диаметр) и отложение в гортани, охарактеризованные при помощи ИНП (NGI) (импактор нового поколения). В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 16** и **17** будесонид и формотерола фумарат, соответственно, обеспечивали похожие aPSD (аэродинамические распределения размеров частиц), охарактеризованные при помощи ИНП (NGI), в HFO-1234ze(E), как и в HFA-134a. В таблице 7 представлены ФТЧ (фракция тонкодисперсных частиц), ДТЧ (доза тонкодисперсных частиц), ММАД (массовый медианный аэродинамический диаметр) и отложение в гортани, охарактеризованные при помощи ИНП (NGI) (импактор нового поколения). В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 18, 19** и **20** aPSD для будесонида, формотерола фумарата и суспендирующей частицы, представленной как ДСФХ, соответственно, были стабильными в течение двенадцати месяцев при хранении клапаном вниз и защищенными при 25°C/60% ОВ. В таблице 8 представлена ФТЧ (фракция тонкодисперсных частиц), ДТЧ (доза тонкодисперсных частиц), ММАД (массовый медианный аэродинамический диаметр), и отложение в гортани, охарактеризованные при помощи ИНП (NGI) (импактор нового поколения). В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 21** будесонид и формотерола фумарат продемонстрировали единообразную доставляемую дозу, представленную как %LC (процент от номинального количества), и были стабильными в течение двенадцати месяцев при хранении клапаном вниз и защищенными при 25°C/60% ОВ.

Таблица 6. Фракция тонкодисперсных частиц (ФТЧ (FPF)), доза тонкодисперсных частиц (ДТЧ (FPD)), массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД (MMAD)) и отложение в гортани для БД (BD), ФФ (FF) и ДСФХ (DSPC) в BFF-1234ze

Активный агент	ФТЧ (FPF), <6,4 мкм (%)	ДТЧ (FPD), <6,4 мкм (мкг/действие)	ММАД (MMAD) (мкм)	Отложение в гортани (%)
БД (BD)	50	79,3	3,87	35,4
ФФ (FF)	51	2,4	3,73	34,8
ДСФХ (DSPC)	50	131,7	3,64	36,3

Таблица 7. Фракция тонкодисперсных частиц (ФТЧ), доза тонкодисперсных частиц (ДТЧ), массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) и отложение в гортани для БД и ФФ в композициях BFF-1234ze и BFF-134a, охарактеризованные при помощи ИНП

Активный агент	Композиция	ФТЧ, <6,4 мкм (%)	ДТЧ, <6,4 мкм (мкг/действие)	ММАД (мкм)	Отложение в гортани (%)
БД	BFF-134a	52	81,8	3,54	66,7
	BFF-1234ze	50	79,3	3,87	65,6
ФФ	BFF-134a	53	2,5	3,38	2,0
	BFF-1234ze	51	2,4	3,73	1,9

Таблица 8. Данные о стабильности фракции тонкодисперсных частиц (ФТЧ), дозы тонкодисперсных частиц (ДТЧ), массового медианного аэродинамического диаметра (ММАД) и отложения в гортани БД, ФФ и ДСФХ в BFF-1234ze

Активный агент	Хранение	ФТЧ, <6,4 мкм (%)	ДТЧ, <6,4 мкм (мкг/действие)	ММАД (мкм)	Отложение в гортани (%)
БД	Изначально	50	79,3	3,87	65,6
	6 месяцев 25°C/60% ОВ	52	70,5	3,72	55,1
	12 месяцев 25°C /60% ОВ	53	86,8	3,58	64,4
ФФ	Изначально	51	2,4	3,73	1,9
	6 месяцев 25°C/60% ОВ	54	2,1	3,53	1,5
	12 месяцев 25°C /60% ОВ	56	2,6	3,36	1,8
ДСФХ	Изначально	50	131,7	3,64	107,3
	6 месяцев 25°C/60% ОВ	55	122,1	3,47	79,0
	12 месяцев 25°C /60% ОВ	57	150,9	3,33	64,3

В композиции без фосфолипидных частиц два типа частиц активного агента демонстрировали индивидуальные распределения отложений, хотя в композиции,

содержащей фосфолипидные частицы, два типа частиц активного агента демонстрировали единообразные распределения отложений.

Пример 5

Получали ингаляторы отмеренных доз, содержащие композицию двойной коэмульсии, содержащую частицы активного агента будесонида и альбутерола, причем каждый тип частиц активного агента представлен в виде микронизированного, кристаллического вещества АФИ. Частицы активного агента суспендировали в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными частицами или без них. В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 22** два типа частиц активного агента и суспендирующие частицы демонстрировали единообразное распределение отложений. В таблице 9 представлены ФТЧ (фракция тонкодисперсных частиц), ДТЧ (доза тонкодисперсных частиц), ММАД (массовый медианный аэродинамический диаметр) и отложение в гортани, охарактеризованные при помощи ИНП (импактор нового поколения). В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 23** и **24** будесонид и альбутерол, соответственно, обеспечивали похожие aPSD (аэродинамические распределения размеров частиц), охарактеризованные при помощи ИНП, в HFO-1234ze(E), как и в HFA-134a. В таблице 10 представлены ФТЧ (фракция тонкодисперсных частиц), ДТЧ (доза тонкодисперсных частиц), ММАД (массовый медианный аэродинамический диаметр) и отложение в гортани, охарактеризованные при помощи ИНП (импактор нового поколения). В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 25**, и **26** aPSD для будесонида и альбутерола, соответственно, были стабильны в течение двенадцати месяцев при хранении клапаном вниз и защищенными при 25°C/60% ОВ. В таблице 11 представлены ФТЧ (фракция тонкодисперсных частиц), ДТЧ (доза тонкодисперсных частиц), ММАД (массовый медианный аэродинамический диаметр) и отложение в гортани, охарактеризованные при помощи ИНП (импактор нового поколения). В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 27** будесонид и альбутерол продемонстрировали единообразную доставляемую дозу, представленную как %LC (процент от номинального количества), и были стабильны в течение двенадцати месяцев при хранении клапаном вниз и при 25°C/60% ОВ.

Таблица 9. Фракция тонкодисперсных частиц (ФТЧ), доза тонкодисперсных частиц (ДТЧ), массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) и отложение в гортани для БД, АБ, и ДСФХ в BDA-1234ze

Активный агент	ФТЧ, <6,4 мкм (%)	ДТЧ, <6,4 мкм (мкг/действие)	ММАД (мкм)	Отложение в гортани (%)
АБ	48	42,5	3,67	36,5
БД	43	35,3	4,18	37,8
ДСФХ	46	80,0	3,89	77,4

Таблица 10. Фракция тонкодисперсных частиц (ФТЧ), доза тонкодисперсных частиц (ДТЧ), массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) и отложение в гортани для БД и АБ в композициях BDA-1234ze и BDA-134a, охарактеризованные при помощи ИНП

Активный агент	Композиция	ФТЧ, <6,4 мкм (%)	ДТЧ, <6,4 мкм (мкг/действие)	ММАД (мкм)	Отложение в гортани (%)
БД	BDA-134a	42	33,0	4,00	38,2
	BDA-1234ze	43	35,3	4,18	37,8
АБ	BDA-134a	45	38,4	3,64	38,6
	BDA-1234ze	48	42,5	3,67	36,5

Таблица 11. Данные о стабильности фракции тонкодисперсных частиц (ФТЧ), дозы тонкодисперсных частиц (ДТЧ), массового медианного аэродинамического диаметра (ММАД) и отложения в гортани для БД и АБ в BDA-1234ze

Активный агент	Хранение	ФТЧ, <6,4 мкм (%)	ДТЧ, <6,4 мкм (мкг/действие)	ММАД (мкм)	Отложение в гортани (%)
БД	Изначально	43	35,3	4,18	37,8
	6 месяцев 25°C/60% ОВ	41	35,1	4,17	41,5
	12 месяцев 25°C /60% ОВ	40	33,8	4,39	39,9
АБ	Изначально	48	42,5	3,67	36,5

6 месяцев 25°C/60% ОВ	45	42,3	3,70	41,5
12 месяцев 25°C /60% ОВ	43	39,1	4,01	39,8

В композиции без фосфолипидных частиц два типа частиц активного агента демонстрировали индивидуальные распределения отложений, хотя в композиции, содержащей фосфолипидные частицы, два типа частиц активного агента демонстрировали единообразные распределения отложений.

Пример 6

Получали ингаляторы отмеренных доз, содержащие композицию двойной козуспензии, содержащую частицы активного агента гликопирролята и формотерола, причем каждый тип частиц активного агента представлен в виде микронизированного, кристаллического вещества АФИ. Частицы активного агента суспендировали в пропелленте HFO-1234ze(E) с фосфолипидными частицами или без них. В соответствии с продемонстрированным на **ФИГ. 28** два типа частиц активного агента и суспендирующие частицы продемонстрировали единообразное распределение отложения в композиции, содержащей фосфолипидные частицы.

Пример 7

Получали ингаляторы отмеренных доз, содержащие композицию тройной козуспензии, содержащую частицы активного агента гликопирролята, будесонида и формотерола, причем каждый тип частиц активного агента представлен в виде микронизированного, кристаллического вещества АФИ. Частицы активного агента суспендировали в пропелленте HFA-134a или HFO-1234ze(E) и готовили с фосфолипидными частицами или без них.

Распределение отложения частиц активного агента формотерола тестировали при нескольких отличающихся уровнях влажности окружающей среды (ОВ), находящихся в диапазоне от 0% до 100%. Частицы активного агента формотерола в композициях без фосфолипидных частиц продемонстрировали увеличенное отложение в гортани и на стадии 3 в HFO-1234ze(E) по сравнению с HFA-134a. Тем не менее, это различие не обнаружено в композициях, которые включали фосфолипидные частицы, которые демонстрировали похожие распределения отложения формотерола в HFO-1234ze(E) (**ФИГ. 8**, нижняя панель) и в HFA-134a (**ФИГ. 8**, верхняя панель).

Распределение отложения частиц активного агента будесонида тестировали при нескольких отличающихся уровнях влажности окружающей среды (ОВ), находящихся в

диапазоне от 0% до 100%. Распределение отложения будесонида в композициях HFA-134a без фосфолипидных частиц более чувствительно к уровням ОВ, чем в композициях HFO-1234ze(E) без фосфолипидных частиц. В присутствии фосфолипидных частиц композиции как HFA-134a, так и HFO-1234ze(E) более чувствительны к ОВ по сравнению с композициями без фосфолипидных частиц, и обе композиции продемонстрировали похожие изменения распределения отложения, основанные на уровнях ОВ (**ФИГ. 9**).

Распределение отложения частиц активного агента гликопирролята тестировали при нескольких отличающихся уровнях влажности окружающей среды (ОВ), находящихся в диапазоне от 0% до 100%. В присутствии фосфолипидных частиц композиции как HFA-134a, так и HFO-1234ze(E) более чувствительны к ОВ по сравнению с композициями без фосфолипидных частиц, и обе композиции продемонстрировали похожие изменения распределения отложения, основанные на уровнях ОВ.

Пример 8

Фракцию тонкодисперсных частиц (ФТЧ), представленную в доставляемой дозе при приведении в действие ИОД, содержащего частицы активного агента будесонида, формотерола или гликопирролята и фосфолипидные частицы, измеряли после хранения ИОД при различных условиях температуры и относительной влажности в течение различных периодов времени (**ФИГ. 10А, 10В, 10С**)

Массу тонкодисперсных частиц (МТЧ), представленную в доставляемой дозе при приведении в действие ИОД, содержащего частицы будесонида и фосфолипидные частицы, измеряли после хранения ИОД при различных условиях температуры и относительной влажности в течение различных периодов времени (**ФИГ. 11А, 11В, 11С**)

Пример 9

Деградацию частиц активного агента будесонида (**ФИГ. 12А, 12В, 12С**) и гликопирролята (**ФИГ. 13А, 13В, 13С**) в баллончике ИОД, содержащем частицы активного агента и фосфолипидные частицы, измеряли после хранения ИОД при различных условиях температуры и относительной влажности в течение различных периодов времени.

Пример 10

Единообразие доставляемой дозы при приведении в действие ИОД, содержащего частицы активного агента будесонида и фосфолипидные частицы, измеряли после хранения ИОД при различных условиях температуры и относительной влажности в течение различных периодов времени (**ФИГ. 14А, 14В, 14С**).

Пример 11

Получали ингаляторы отмеренных доз, содержащие композицию четырехкомпонентной косуспензии, содержащую частицы активного агента гликопирролята, будесонида, формотерола и рофлумиласта, причем каждый тип частиц активного агента представлен в виде микронизированного, кристаллического вещества АФИ. Частицы активного агента суспендировали в пропелленте HFO-1234ze(E) и готовили с фосфолипидными частицами. Распределение отложений каждого типа частиц активного агента тестировали для вновь полученного ИОД, после трех месяцев хранения при 25°C и 75% относительной влажности, и после трех месяцев хранения при 40°C и 75% относительной влажности. Четырехкомпонентная композиция демонстрирует единообразное распределение аэрозоля для каждого из четырех типов частиц активного агента, и это распределение является воспроизводимым после трех месяцев хранения при тестируемых температурах и уровнях относительной влажности.

Пример 12

Рандомизированное, односторонне слепое, включающее 3 периода, содержащее 3 обработки, однократное, перекрестное исследование осуществляли для оценки относительной биодоступности ИОД с BGF в HFO-1234ze(E) и ИОД (MDI) с BGF в HFC-152a по сравнению с ИОД с BGF в HFA-134a у здоровых субъектов.

Исследуемые медицинские продукты включают (1) тестируемый продукт ингалятора отмеренных доз (ИОД) с будесонидом/гликопирронием/формотеролом (BGF), приготовленным с пропеллентом HFO-1234ze(E), и (2) референсный продукт ингалятора отмеренных доз (ИОД) с будесонидом/гликопирронием/формотеролом (BGF), приготовленным с пропеллентом HFA-134a. Назначение исследовали при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), и дорегистрационная стадия представляет собой стадию 1.

ЦЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

Первичные цели:

Оценить относительные биодоступности между тестируемыми композициями и референсной композицией в отношении комбинаций с фиксированной дозой (КФД) будесонида, гликопиррония и формотерола при введении при помощи ингалятора отмеренных доз (ИОД) будесонида, гликопиррония и формотерола (БГФ) с 3 отличающимися пропеллентами.

Вторичные цели:

Определить фармакокинетические (ФК) параметры БГФ при введении в виде 3 отличающихся композиций пропеллентов. Оценить безопасность и переносимость

комбинации БГФ при введении здоровым субъектам в виде единичных доз в 3 отличающихся композициях пропеллентов.

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ:

Данное исследование представляло собой рандомизированное, односторонне слепое, включающее 3 периода, содержащее 3 обработки, однодозовое, одноцентровое перекрестное исследование. Это исследование включало определение ФК свойств ИОД БГФ, приготовленных с 3 отличающимися пропеллентами: гидрофторолефином (НФО-1234ze(E)) - обработка А (тест), гидрофторуглеродом (НФС-152а) - обработка В (тест) и гидрофторалканом (НФА-134а) - обработка С (референсная).

Исследование состояло из:

- Периода отбора: до 28 суток перед первым введением дозы.
- Три периода обработки максимум по 3 суток каждая: субъекты постоянно находились с утра суток перед первым введением дозы ИОД БГФ (сутки -1) в периоде обработки 1 в течение всего периода обработки и периода отмывания до выписки на 2 сутки периода обработки 3.
- Дальнейшее наблюдение: в течение от 3 до 7 суток после последнего введения ИОД БГФ. Был период отмывания от 3 до 7 суток между каждой дозой. Каждый субъект получал 3 обработки единичными дозами ИОД БГФ (1 доза НФО-1234ze(E) [обработка А]; 1 доза НФС-152а [обработка В] и 1 доза НФА-134а [обработка С]) после периода ночного голодания в течение по меньшей мере 8 часов.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

Здоровые некурящие мужчины в возрасте от 18 до 60 лет с подходящими венами для катетеризации или повторной венопункции. У субъектов должен был быть индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 30 кг/м² включительно и масса по меньшей мере 50 кг и не более чем 100 кг включительно. Субъекты должны иметь объем принудительного выдоха в течение одной секунды (ОБВ1 (FEV1)) ≥ 80% от прогнозируемого значения в зависимости от возраста, роста и этнической принадлежности при отборочном посещении.

ИССЛЕДУЕМЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПРОДУКТЫ:

Обработка А (тест): ИОД БГФ с НФО-1234ze(E) с силой/концентрациями 160/7,2/4,8 мкг на приведение в действие.

Обработка В (тест): ИОД БГФ с НФС-152а с силой/концентрациями 160/7,2/4,8 мкг на приведение в действие.

Обработка С (референсная): ИОД БГФ с НФА-134а с силой/концентрациями 160/7,2/4,8 мкг на приведение в действие.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Каждый субъект должен был быть вовлечен в исследование на период до 53 суток.

СОБЛЮДЕНИЕ СХЕМЫ ОБРАБОТКИ:

Дозирование проводилось в Parexel Early Phase Clinical Unit в Лос-Анджелесе. введение всех исследуемых медицинских продуктов (ИМП) было зарегистрировано в электронной системе сбора исходных данных и управления информацией Parexel (CLINBASE™). Соблюдение схемы было обеспечено непосредственным надзором и наблюдением над введением (ИМП).

КРИТЕРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ:

Фармакокинетические параметры:

- Первичные ФК параметры: C_{max} , AUC_{inf} и AUC_{last} для тестируемой и референсной обработки.
- Вторичные ФК параметры: t_{max} , $t_{1/2\lambda z}$, MRT, λz , CL/F, Vz/F, TRC_{max} , $TRAUC_{inf}$ и $TRAUC_{last}$.

Переменные безопасности:

- Нежелательные явления (НЯ)/Серьезные нежелательные явления (СНЯ).
- Показатели жизнедеятельности (систолическое и диастолическое давление крови, частота пульса, температура тела, насыщение кислородом и частота дыхания).
- Электрокардиограммы безопасности с двенадцатью отведениями и цифровые электрокардиограммы (ЭКГ), а также сердечная телеметрия
- Медицинский осмотр.
- Лабораторные исследования (гематология, клиническая химия и анализ мочи)
- Спирометрия.
- Исследования вкуса.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ:

Определение размера образца:

Пилотное ФК исследование предназначалось для определения относительных биодоступностей между 2 тестируемыми композициями ИОДБГФ по сравнению с обычной композицией. Таким образом, не осуществляли никакого расчета размера образца.

Предполагалось, что 48 здоровых субъектов (номера субъектов увеличивались от 24 до 48 в соответствии с поправкой к протоколу 2 для подсчета субъектов на замену вследствие отклонения доз, вовлекающего первые 23 субъекта) были рандомизированы в соответствии со схемой Вильямса на 6 последовательностей для 3 периодов и 3 обработок:

ABC, BCA, CAB, ACB, BAC и CBA для обеспечения по меньшей мере 20 субъектов для оценки к концу последнего периода обработки.

Субъектов рассматривали как подходящих для оценки, если они имели оцениваемый ФК профиль, т.е. (1) получали активную обработку, (2) существенно не нарушали критерии включения в протокол или исключения из него, или не отклонялись существенно от протокола, и (3) не демонстрировали не доступные или не полные данные, которые могут влиять на ФК анализ, представление и анализ фармакокинетических данных:

Если не указано иное, то все ФК концентрации, обобщения параметров и статистические анализы представлены для совокупности данных для анализа ФК. Концентрация ФК и перечни параметров представлены для совокупности данных для анализа безопасности и включали все индивидуальные результаты ФК, о которых сообщали. Индивидуальная концентрация ФК и данные о параметрах для любых субъектов, не включенных в совокупность данных для анализа ФК, или исключенных из описательных обобщающих таблиц, графических материалов и/или логически обоснованных статистических анализов, были включены в перечни и помечены подходящей сноской.

Тестовые обработки, а именно обработки А и В (ИОД БГФ ГФО и ИОД БГФ ГФУ (гидрофторуглерод), соответственно), по отдельности сравнивали с референсной обработкой, а именно обработкой С (ИОД БГФ ГФА), для каждого анализируемого вещества. Статистические анализы осуществляли с использованием линейного анализа смешанных эффектов в модели дисперсии с использованием натурального логарифма C_{max} , AUC_{inf} и AUC_{last} в качестве выходных переменных, причем последовательностью и периодом, обработкой в качестве фиксированных эффектов и субъекта, встроенного в последовательность, в качестве случайного эффекта. Оценивали и представили преобразованными назад из логарифмического масштаба геометрические средние величины вместе с интра-индивидуальными доверительными интервалами коэффициента вариации (ДИ) (2-сторонние 95%) для C_{max} , AUC_{inf} и AUC_{last} . Кроме того, оценивали и представили отношения геометрических средних вместе с ДИ (2-сторонние 90%).

Дополнительно, медиану различия не преобразованных t_{max} между тестовыми обработками и референсной обработкой для каждого анализируемого вещества и соответствующие 90% ДИ для медианы различий для каждого анализируемого вещества рассчитывали с использованием не параметрического способа Ходжеса-Лемана.

Представление и анализ данных по безопасности и даты включения:

Данные по безопасности (плановые и внеплановые) были представлены в перечнях данных. Непрерывные переменные были суммированы с использованием описательной

статистики (n, среднее, стандартное отклонение (SD), минимальное, медиана, максимальное) в соответствии с обработкой. Категориальные переменные, если применимо, были суммированы в таблицы частот (частота и доля) в соответствии с обработкой. Анализ переменных безопасности был основан на совокупности для анализа безопасности.

Нежелательные события были обобщены в соответствии с предпочтительным термином (ПТ) и классом систем и органов (КСО) с использованием словаря Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Кроме того, были составлены перечни серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и нежелательных явлений (НЯ), которые привели к отзыву, и было обобщено количество субъектов, у которых были любые НЯ, СНЯ, НЯ, которые привели к отзыву, и НЯ с серьезной интенсивностью. Отдельно сообщалось о нежелательных событиях, которые возникли до введения доз.

Были представлены таблицы и перечни данных по показателям жизнедеятельности, клиническим лабораторным тестам, цифровым ЭКГ и ЭКГ безопасности с 12 отведениями (только перечни), телеметрии (только перечни) и спирометрии. Результаты оценки вкуса были представлены отдельно только в перечнях. Любой новый результат или ухудшившийся клинически значимый аномальный результат медицинского физического обследования в сравнении с базовой оценкой регистрировали как НЯ. Данные были обобщены для обнаруженных значений при каждой плановой оценке вместе с соответствующими изменениями по сравнению с базовым уровнем, когда базовый уровень был определен. Клинические лабораторные данные были представлены в единицах, предоставленных клинической лабораторией для заседания Комитета по рассмотрению вопросов безопасности (SRC) и в единицах метрической системы единиц измерений (СИ) в отчете о клинических исследованиях (ОКИ).

Значения за пределами диапазона для лабораторных оценок безопасности были помечены в отдельных перечнях, а также обобщены описательно с использованием согласованных стандартных эталонных диапазонов и/или расширенных эталонных диапазонов (например, AstraZeneca, программа или лабораторные диапазоны).

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРОТОКОЛА:

В общем, о важных отклонениях от протокола сообщали для 26 (55,3%) субъектов в процессе исследования:

- Для обработки А (пропеллент ГФО): у 23 (48,9%) субъектов сообщали о других важных отклонениях от протокола (субъект не вводил сам себе дозу ингалятором, как указано в протоколе. Медицинская сестра вводила дозу).

- Для обработки В (пропеллент ГФУ): у 23 (48,9%) субъектов сообщали о других важных отклонениях от протокола (субъект не вводил сам себе дозу ингалятором, как указано в протоколе. Медицинская сестра вводила дозу) и 2 (4,3%) субъекта не получали полную ожидаемую дозу вследствие проблем во время ингаляции.

- Для обработки С (пропеллент ГФА): у 23 (48,9%) субъектов сообщали о других важных отклонениях от протокола (субъект не вводил сам себе дозу ингалятором, как указано в протоколе. Медицинская сестра вводила дозу) и 1 (2,1%) субъект не получал полную ожидаемую дозу вследствие проблем во время ингаляции.

Количество субъектов было увеличено с 24 до 48 в соответствии с поправкой к протоколу 2, чтобы учесть субъектов-заместителей из-за отклонения дозировки с участием первых 23 субъектов.

Было 23 субъекта, исключенных из совокупности для анализа данных ФК из-за зарегистрированных отклонений от протокола. В ходе исследования не было зарегистрировано никаких важных отклонений от протокола, связанных с COVID-19.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Системное воздействие будесонидом для ИОД БГФ ГФО было сравнимо с ИОД БГФ ГФА с соотношением геометрических величин СГВ (GMR) и 90% ДИ 111,7% (91,01%, 137,1%), 104,7% (91,95%, 119,2%) и 107,2% (94,53%, 121,9%) для C_{max} , AUC_{inf} и AUC_{last} , соответственно.

- Системное воздействие гликопирронием для ИОД БГФ ГФО было сравнимо с ИОД БГФ ГФА с СГВ и 90% ДИ 108,3% (85,50%, 137,3%) и 106,1% (86,18%, 130,6%) для C_{max} и AUC_{last} , соответственно.

- Системное воздействие формотеролом для ИОД БГФ ГФО было сравнимо с ИОД БГФ ГФА с СГВ и 90% ДИ 109,1% (97,02%, 122,7%), 96,00% (70,33%, 131,0%) и 98,13% (86,44%, 111,4%) для C_{max} , AUC_{inf} и AUC_{last} , соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПО БЕЗОПАСНОСТИ:

- Отсутствовали случаи смерти, СНЯ или НЯ, которые приводили к прекращению ИМП, о чем сообщалось бы во время исследования.

- Никаких новых показателей безопасности не обнаружили, никаких клинически значимых тенденций не обнаружили для показателей жизнедеятельности, при физическом осмотре, для лабораторных результатов, спирометрии и оценки вкуса, и не сообщалось ни о каких аномальных клинически значимых ЭКГ безопасности с 12 отведениями и цифровой ЭКГ, а также о результатах телеметрии сердца,

- Комбинация будесонида, гликопиррония и формотерола при введении в виде разовых доз в 3 различных композициях пропеллентов демонстрировали приемлемый профиль безопасности и хорошо переносились исследуемой группой.

В свете данного клинического исследования системное воздействие будесонидом, гликопирронием и формотеролом было похожем для ИОД БГФ НФО-1234ze(E) в сравнении с референсным продуктом ИОД БГФ НФА-134а. Не было никаких признаков значимых различий между продуктами при оценке вкуса. Комбинация будесонида, гликопиррония и формотерола при введении в разовых дозах в композициях НФО-1234ze (E) и НФА-134а продемонстрировала приемлемый профиль безопасности и хорошо переносились исследуемой группой.

Пример 13

ФИГ. 34 демонстрирует распределение размеров аэрозольных частиц (aPSD), измеренное при помощи импактора нового поколения (ИНП), выраженное в виде процентной доли от общей выделенной массы для частиц активного агента будесонида (БС) и частиц активного агента формотерола fumarata (ФФ), при приведении в действие ИОД, содержащего двойную комбинацию с фиксированной дозой козуспензии частиц активного агента будесонида и частиц активного агента формотерола fumarata, суспендированных в пропелленте НФА-134а (композиция, названная как ВFF-134а) или НФО-1234ze(E) (композиция, названная как ВFF-1234ze) с фосфолипидными суспендирующими частицами. Этот профиль демонстрирует похожее распределение аэрозоля между НФА-134а и НФО-1234ze(E) в отношении обеих частиц активного агента.

ФИГ. 35 демонстрирует aPSD, измеренное при помощи ИНП, выраженное в виде процентной доли от общей выделенной массы для частиц активного агента будесонида (БС) и частиц активного агента формотерола fumarata (ФФ), при приведении в действие ИОД, содержащего тройную комбинацию с фиксированной дозой козуспензии частиц активного агента будесонида и частиц активного агента формотерола fumarata, суспендированных в пропелленте НФА-134а (композиция, названная как ВFF crystal-134а) или НФО-1234ze(E) (композиция, названная как ВFF crystal-1234ze) без фосфолипидных суспендирующих частиц. Этот профиль демонстрирует уникальное распределение аэрозоля между НФА-134а и НФО-1234ze(E) в отношении обеих частиц активного агента.

В таблице 12 представлено обобщение фракции тонкодисперсных частиц, <6,4 мкм (ФТЧ), дозы тонкодисперсных частиц, <6,4 мкм (ДТЧ), массового медианного аэродинамического диаметра (ММАД) и отложение в гортани будесонида и формотерола

фумарата, рассчитанных на основе наборов данных ИНП для BFF-134a, BFF-1234ze, BFF crystal-134a, и BFF crystal-1234ze.

Таблица 12. Фракция тонкодисперсных частиц (ФТЧ), доза тонкодисперсных частиц (ДТЧ), массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) и отложение в гортани для БС и ФФ в BFF-134a, BFF-1234ze, BFF crystal-134a и BFF crystal-1234ze

Композиция	Активный агент	ФТЧ, <6,4 мкм (%)	ДТЧ, <6,4 мкм (мкг/действие)	ММАД (мкм)	Отложение в гортани (%)
BFF-134a	БС	54	83,3	3,45	33,6
	ФФ	56	2,7	3,24	32,1
BFF-1234ze	БС	50	82,6	3,68	35,2
	ФФ	53	2,5	3,47	32,9
BFF crystal-134a	БС	67	163,4	3,01	24,3
	ФФ	53	3,8	3,85	34,7
BFF crystal-1234ze	БС	62	93,1	2,80	29,6
	ФФ	58	2,6	3,18	30,1

Пример 14

ФИГ. 36 демонстрирует распределение размеров аэрозольных частиц (aPSD), измеренное при помощи импактора нового поколения (ИНП), выраженное в виде процентной доли от общей выделенной массы для, частиц активного агента будесонида (БС), гликопиррония (ГП) и частиц активного агента формотерола фумарата (ФФ), при приведении в действие ИОД, содержащего тройную комбинацию с фиксированной дозой козуспензии частиц активного агента будесонида, гликопиррония и частиц активного агента формотерола фумарата, суспендированных в пропелленте HFA-134a (композиция, названная как BGF-134a) или HFO-1234ze(E) (композиция, названная как BGF-1234ze) с фосфолипидными суспендирующими частицами. Эти профили демонстрируют похожее распределение аэрозоля между HFA-134a и HFO-1234ze(E) в отношении всех частиц активного агента.

ФИГ. 37 демонстрирует aPSD, измеренное при помощи ИНП, выраженное в виде процентной доли от общей выделенной массы для частиц активного агента будесонида (БС), гликопиррония (ГП) и частиц активного агента формотерола фумарата (ФФ), при приведении в действие ИОД, содержащего тройную комбинацию с фиксированной дозой козуспензии частиц активного агента будесонида, гликопиррония и частиц активного

агента формотерола fumarата, суспендированных в пропелленте HFA-134a (композиция, названная как BGF crystal-134a) или HFO-1234ze(E) (композиция, названная как BGF crystal-1234ze) без фосфолипидных суспендирующих частиц. Эти профили демонстрируют уникальное распределение аэрозоля между HFA-134a и HFO-1234ze(E) в отношении всех частиц активного агента.

В таблице 13 представлено обобщение для фракции тонкодисперсных частиц, <6,4 мкм (ФТЧ), дозы тонкодисперсных частиц, <6,4 мкм (ДТЧ), массового медианного аэродинамического диаметра (ММАД) и отложения в гортани будесонида, гликопиррония и формотерола fumarата, рассчитанных на основе наборов данных ИПП для BGF-134a, BGF-1234ze, BGF crystal-134a и BGF crystal-1234ze.

Таблица 13. Фракция тонкодисперсных частиц, <6,4 мкм (ФТЧ), доза тонкодисперсных частиц, <6,4 мкм (ДТЧ), массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) и отложение в гортани для БС, ГП и ФФ в BGF-134a, BGF-1234ze, BGF crystal-134a и BGF crystal-1234ze

Композиция	Активный агент	ФТЧ, <6,4 мкм (%)	ДТЧ, <6,4 мкм (мкг/действие)	ММАД (мкм)	Отложение в гортани (%)
BGF-134a	БС	56	93,9	3,83	3,33
	ГП	59	4,5	3,68	3,15
	ФФ	59	3,0	3,69	3,18
BGF-1234ze	БС	52	82,4	3,87	3,61
	ГП	54	3,8	3,70	3,50
	ФФ	54	2,6	3,73	3,48
BGF crystal-134a	БС	64	107,2	3,32	2,69
	ГП	71	5,2	3,50	2,61
	ФФ	66	3,3	4,10	2,90
BGF crystal-1234ze	БС	61	179,2	3,32	3,32
	ГП	70	8,2	3,50	3,51
	ФФ	52	4,7	4,10	4,10

Различные воплощения, описанные выше, могут быть объединены для обеспечения дополнительных воплощений. Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, на которые ссылаются в данном описании, и/или перечисленные

в информационном листке заявки, включены здесь путем ссылки в полном объеме, если здесь не указано иное. Аспекты воплощений могут быть модифицированы, если необходимо использовать концепции различных патентов, заявок и публикаций, чтобы обеспечить дополнительные воплощения.

Эти и другие изменения могут быть внесены в воплощения в свете приведенного выше подробного описания. В общем, в следующей формуле изобретения использованные термины не следует рассматривать, как ограничивающие формулу изобретения конкретными воплощениями, раскрытыми в описании и формуле изобретения, но следует рассматривать, как включающие все возможные воплощения наряду с полным объемом эквивалентов, на которые такая формула изобретения обеспечивает право. Соответственно, формула изобретения не ограничивается описанием изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, доставляемая ингалятором отмеренных доз, содержащая:

пропеллент фармацевтической степени чистоты (1*E*)-1,3,3,3-тетрафторо-1-пропен (HFO-1234ze(E)), имеющий чистоту по меньшей мере приблизительно 99,90%;

множество одного или более чем одного вида частиц активного агента; и

множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры;

где один или более чем один активный агент выбран из мускаринового антагониста длительного действия (МАДД), β 2-агонистов длительного действия (БАДД), бета-агонистов кратковременного действия (БАКД), ингаляционного кортикостероида (ИКС) и некортикостероидного противовоспалительного агента.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

множество первых видов частиц активного агента; где активный агент представляет собой ИКС, выбранный из беклометазона, будесонида, циклесонида, флунизолида, флутиказона, метилпреднизолона, мометазона, преднизона и триамцинолона; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и

множество вторых видов частиц активного агента; где активный агент представляет собой БАКД, выбранный из битолтерола, карбутерола, фенотерола, гексопреналина, изопреналина (изопротеренола), левосальбутамола, орципреналина (метапротеренола), пирбутерола, прокатерола, римитерола, альбутерола (сальбутамола), тербуталина, тулобутерола, репротерола и эпинефрина; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, где ИКС представляет собой будесонид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; и БАКД представляет собой альбутерол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

множество первых видов частиц активного агента; где активный агент представляет собой ИКС, выбранный из беклометазона, будесонида, циклесонида, флунизолида, флутиказона, метилпреднизолона, мометазона, преднизона и триамцинолона; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и

множество вторых видов частиц активного агента; где активный агент представляет собой БАДД, выбранный из бамбутерола, кленбутерола, формотерола, сальметерола, кармотерола, милветерола, индакатерола, вилантерола и салигенин- или индол-

содержащих β_2 -агонистов и β_2 -агонистов, являющихся производными адамантила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где ИКС представляет собой будесонид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; и БАДД представляет собой формотерол или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где БАКД представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,04 мг/мл до приблизительно 2,25 мг/мл.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где БАДД представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где ИКС представлен в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, где перфорированные микроструктуры содержат 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ) и хлорид кальция.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где фосфолипидные частицы представлены в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, содержащая:
пропеллент фармацевтической степени чистоты NFO-1234ze(E), имеющий чистоту по меньшей мере приблизительно 99,90%;

множество частиц будесонида;

множество частиц альбутерола; и

множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, содержащая:
пропеллент фармацевтической степени чистоты NFO-1234ze(E), имеющий чистоту по меньшей мере приблизительно 99,90%;

множество частиц будесонида;

множество частиц формотерола фумарата; и

множество фосфолипидных частиц, содержащих перфорированные микроструктуры.

13. Фармацевтическая композиция по п. 11 или 12, где частицы альбутерола представлены в пропелленте в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы гликопирролята на приведение в действие ингалятора отмеренных доз, выбранной из от приблизительно 5 мкг до приблизительно 50 мкг на приведение в действие, от приблизительно 2 мкг до приблизительно 25 мкг на приведение в действие и от приблизительно 6 мкг до приблизительно 15 мкг на приведение в действие.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-13, где частицы альбутерола содержат микронизированный и кристаллический альбутерола сульфат.

15. Фармацевтическая композиция по п. 11 или 12, где частицы формотерола включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы формотерола, выбранной из от приблизительно 1 мкг до приблизительно 30 мкг, от приблизительно 0,5 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 2 мкг до 5 мкг, от приблизительно 3 мкг до приблизительно 10 мкг, от приблизительно 5 мкг до приблизительно 10 мкг и от 3 мкг до приблизительно 30 мкг на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11, 12 и 15, где частицы формотерола содержат микронизированный и кристаллический формотерола fumarat.

17. Фармацевтическая композиция по п. 12, где частицы будесонида включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы будесонида, выбранной из от приблизительно 50 мкг до приблизительно 400 мкг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 600 мкг, от приблизительно 30 мкг до 100 мкг, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 200 мкг и от приблизительно 150 мкг до приблизительно 350 мкг на приведение в действие ингалятора отмеренных доз.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11, 12 и 17, где частицы будесонида содержат микронизированный будесонид.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11, 12 и 17, где фосфолипидные частицы включены в композицию в концентрации, достаточной для обеспечения доставляемой дозы фосфолипидных частиц, выбранной из от приблизительно 50 мкг до приблизительно 400 мкг.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-18, которая демонстрирует C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} для любого одного или более чем одного из активных агентов, которые составляют от приблизительно 80% до приблизительно 125% относительно C_{max} , AUC_{inf} или AUC_{last} для одного или более чем одного из активных агентов

референсной фармацевтической композиции, которая содержит пропеллент HFA-134a фармацевтической степени чистоты.

21. Ингалятор отмеренных доз, содержащий баллончик с выпускным клапаном, включающий дозатор для подачи отмеренного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-20, где баллончик содержит фармацевтическую композицию.

22. Ингалятор отмеренных доз по п. 21, где выходной клапан содержит уплотнитель горловины и по меньшей мере один уплотнитель седла; и уплотнитель горловины или по меньшей мере один уплотнитель седла состоит из бромбутилового вещества.

23. Ингалятор отмеренных доз по п. 21 или 22, демонстрирующий менее чем приблизительно 10%, 9%, 8%, 7%, 6% или 5% уменьшенную массу выброса на приведение в действие путем освобождения баллончика.

24. Ингалятор отмеренных доз по любому из пп. 21-23, демонстрирующий менее чем приблизительно 1,0%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% потерю массы при 25°C/60% ОВ в год.

25. Ингалятор отмеренных доз по любому из пп. 21-24, который демонстрирует однородность доставляемой дозы (ОДД) для фармацевтической композиции, выбранную из ОДД $\pm 20\%$ или лучше, ОДД $\pm 15\%$ или лучше и ОДД $\pm 10\%$ или лучше при освобождении баллончика.

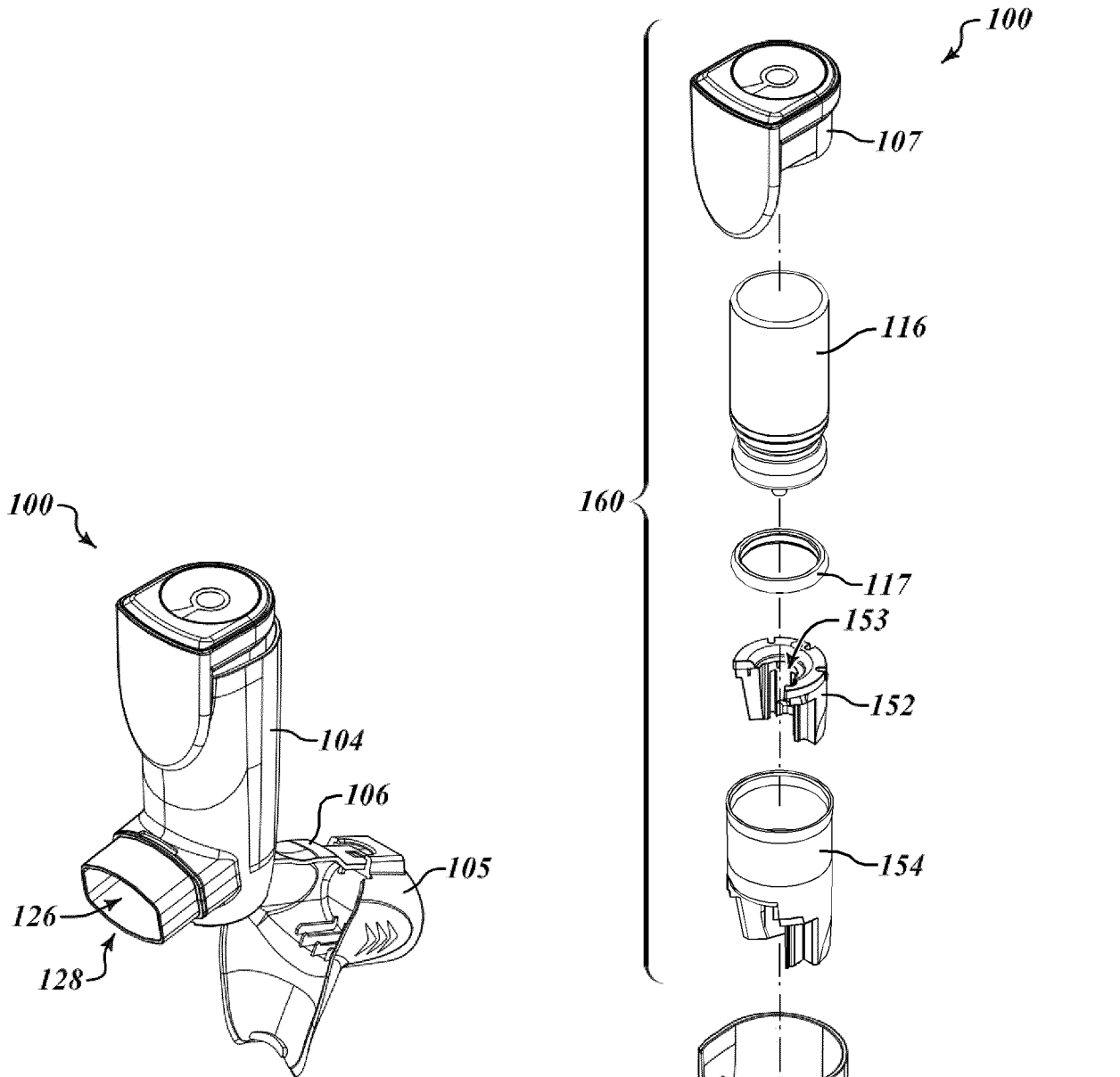
26. Способ лечения легочного заболевания или расстройства у пациента, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-20 пациенту путем приведения в действие ингалятора отмеренных доз; где ингалятор отмеренных доз содержит фармацевтическую композицию.

27. Способ по п. 26, где легочное заболевание или расстройство представляет собой астму или ХОБЛ (хроническую обструктивную болезнь легких).

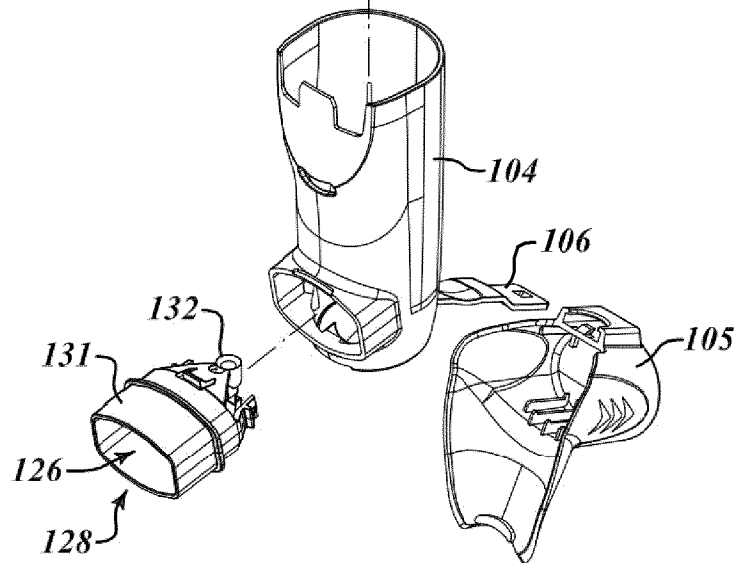
28. Способ по п. 26 или 27, где ингалятор отмеренных доз охарактеризован по любому из пп. 21-25.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20 для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения легочного заболевания или расстройства.

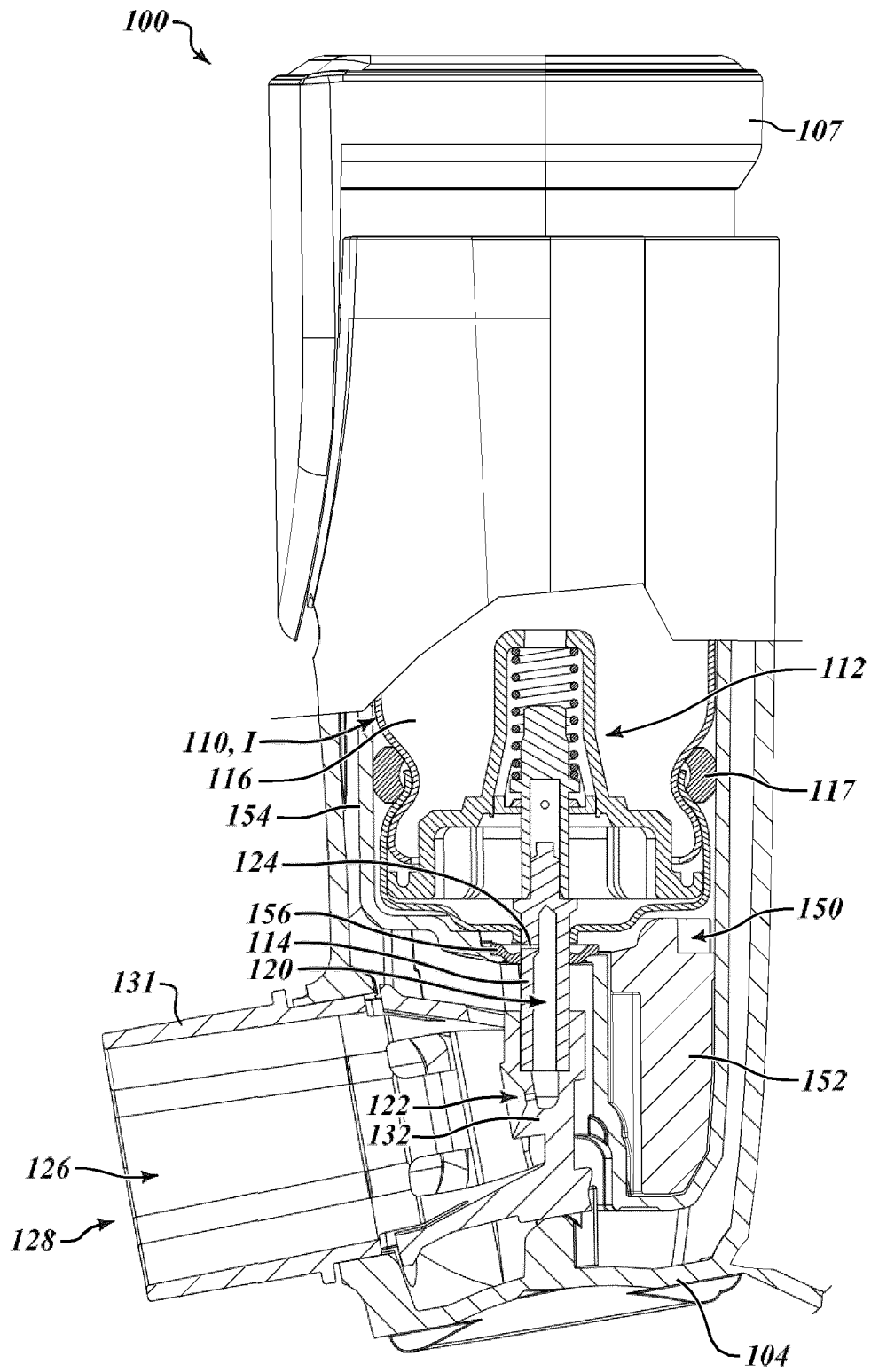
30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20 для применения в лечении легочного заболевания или расстройства.



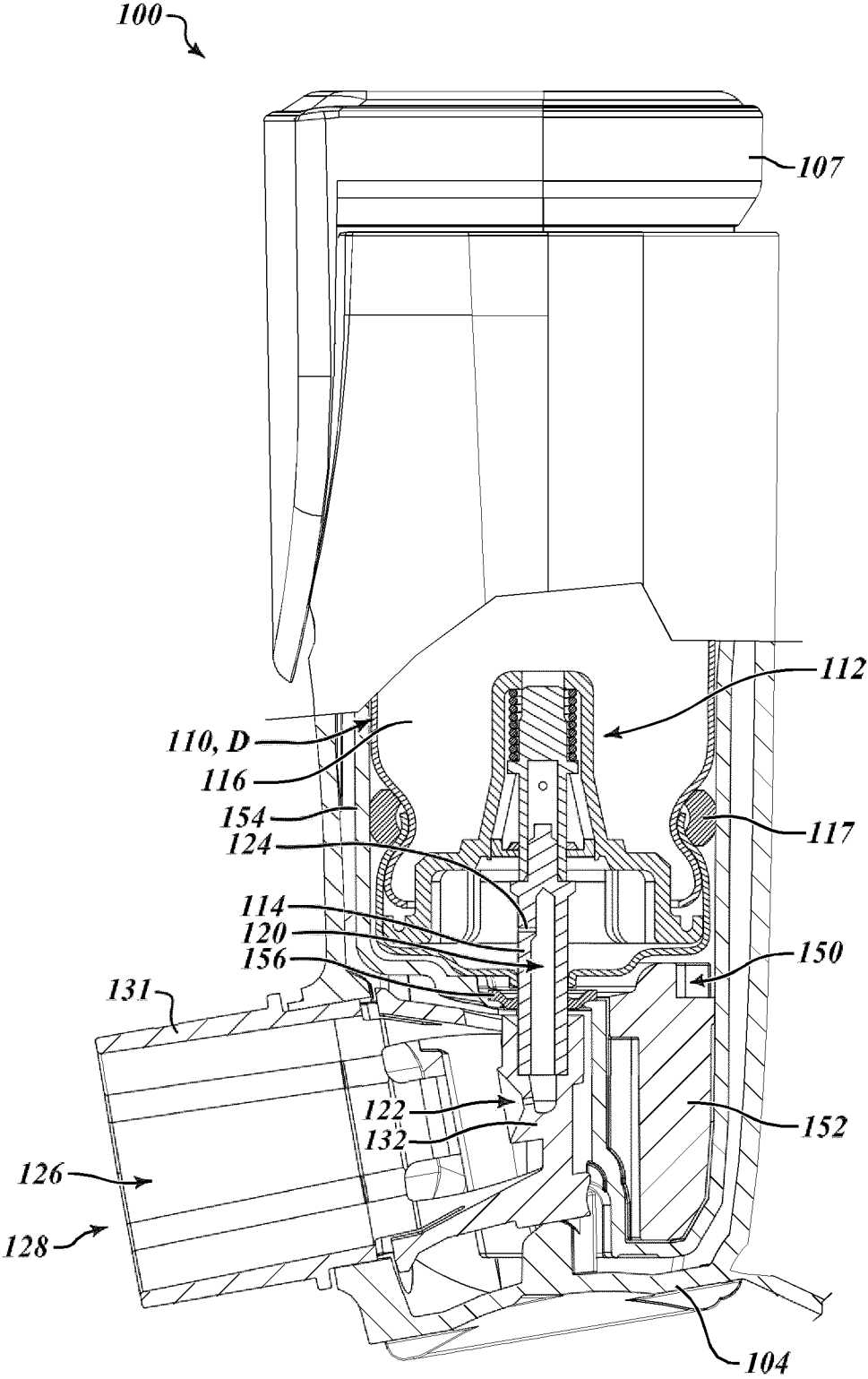
Фиг. 1



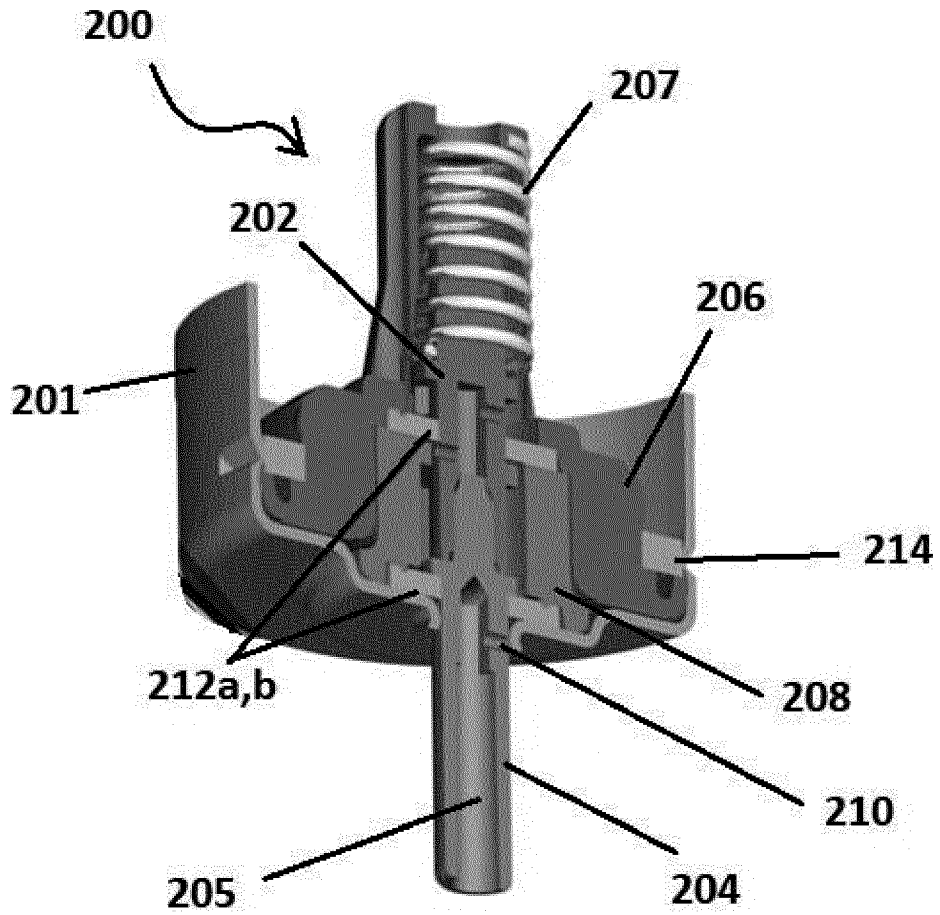
Фиг. 2



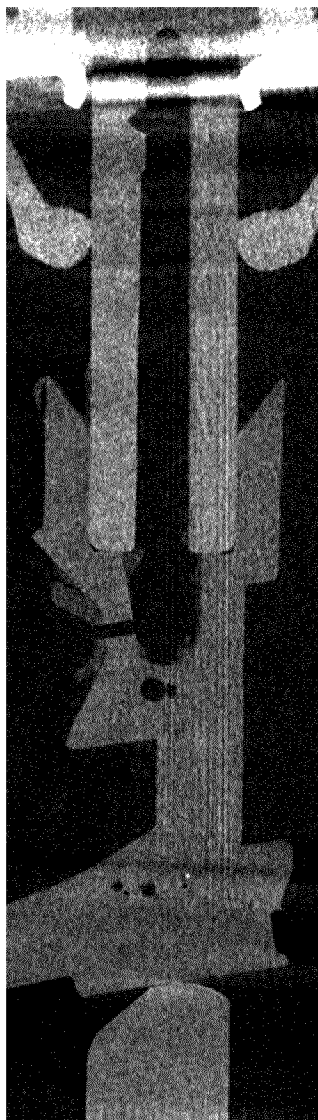
Фиг. 3А



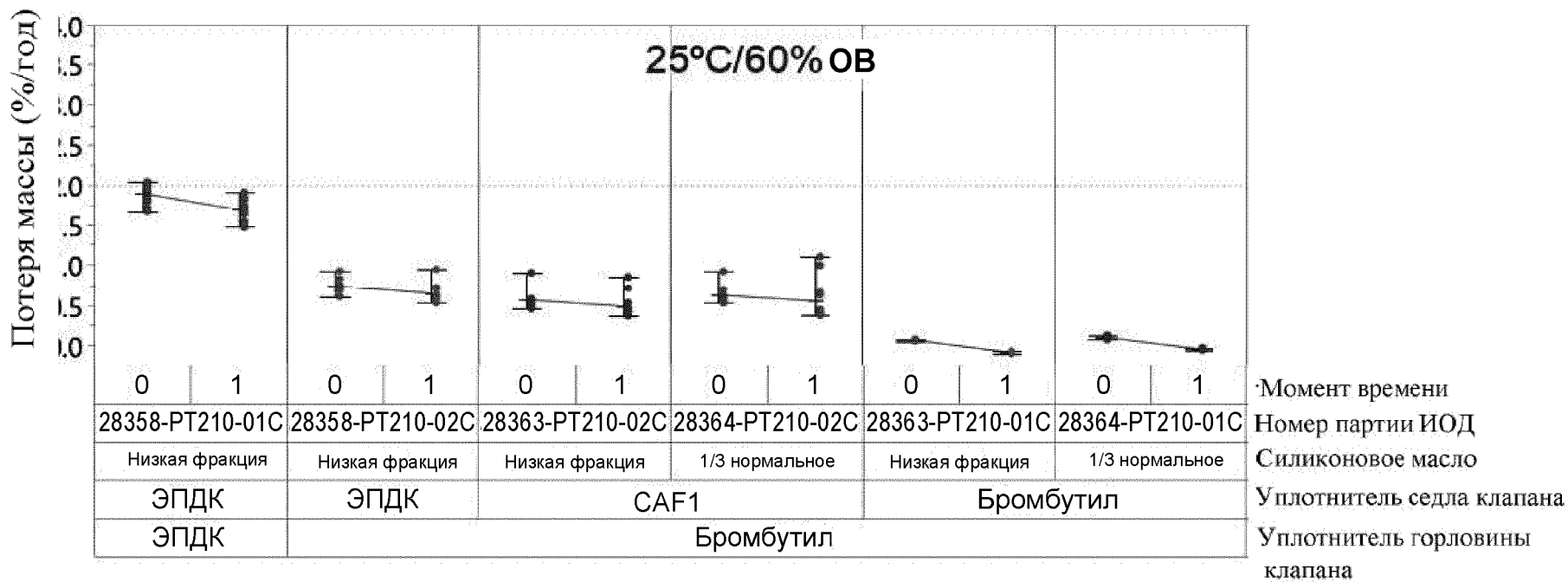
Фиг. 3В



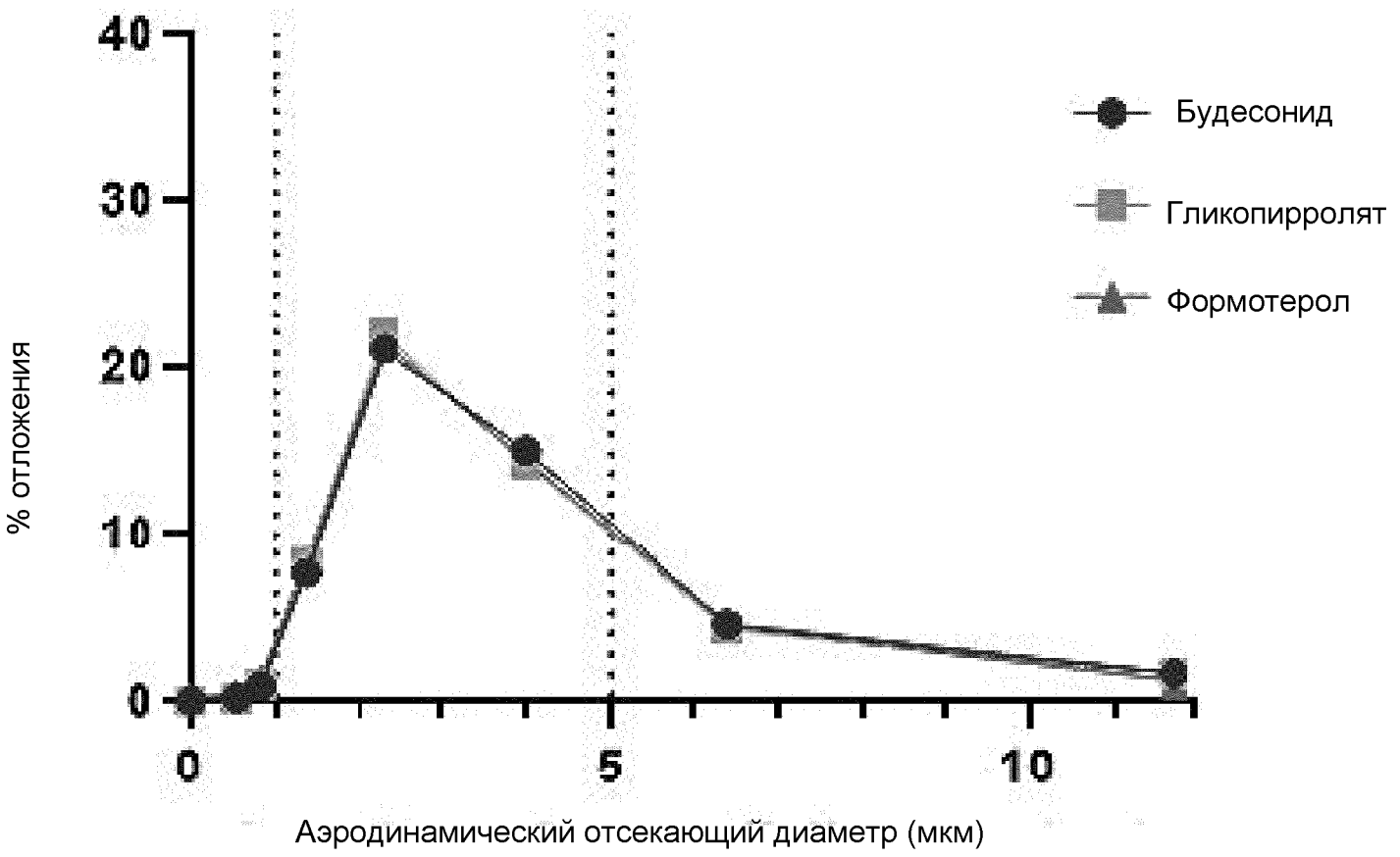
Фиг. 4



Фиг. 5

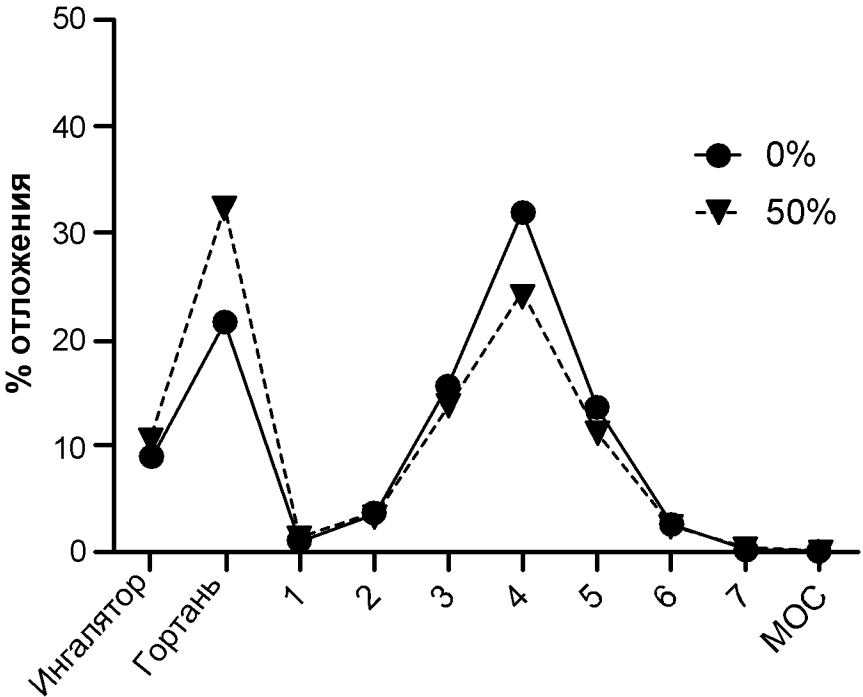


Фиг. 6

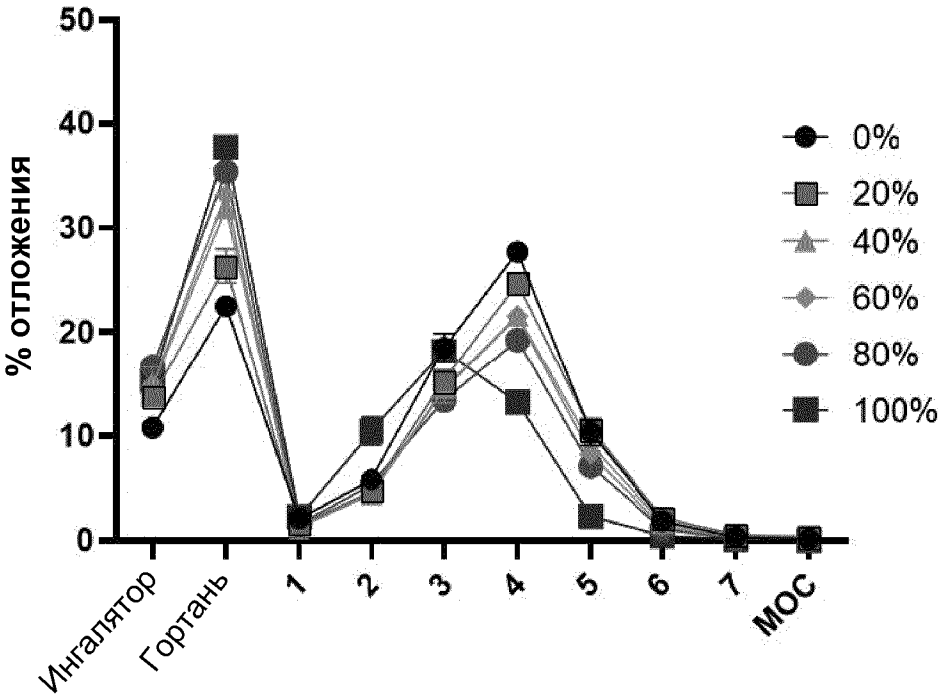


Фиг. 7

Пропеллент HFA-134a

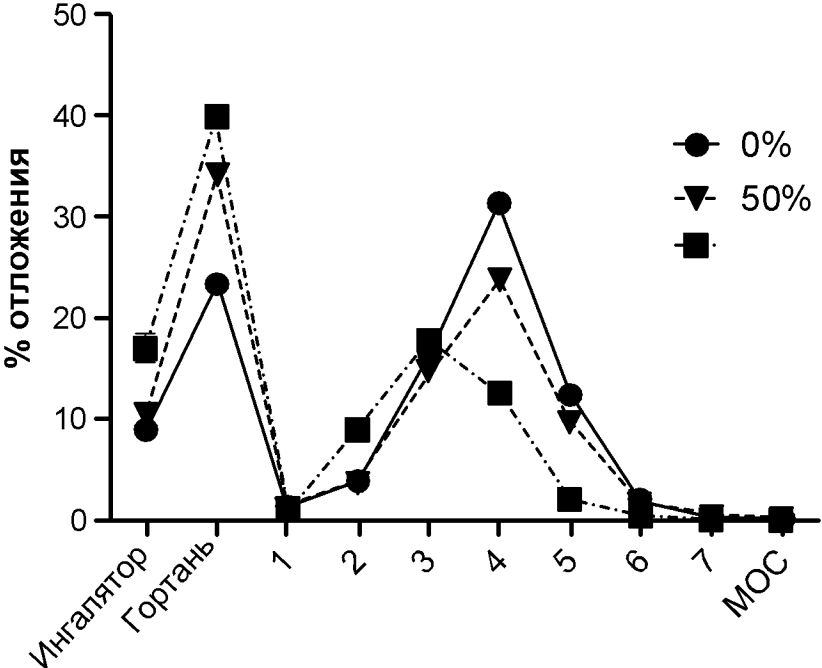


Пропеллент HFO-1234ze

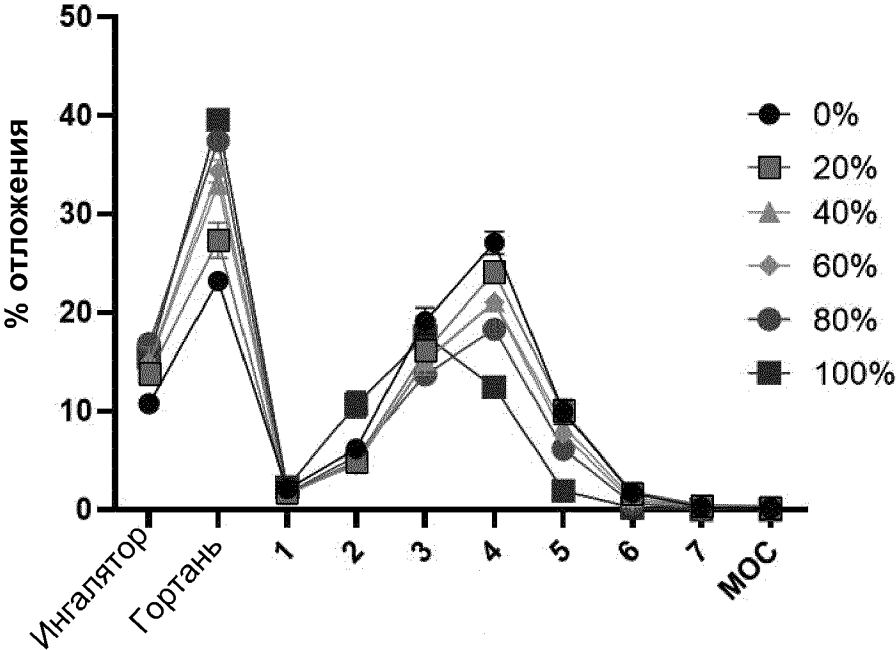


Фиг. 8

Пропеллент HFA-134a



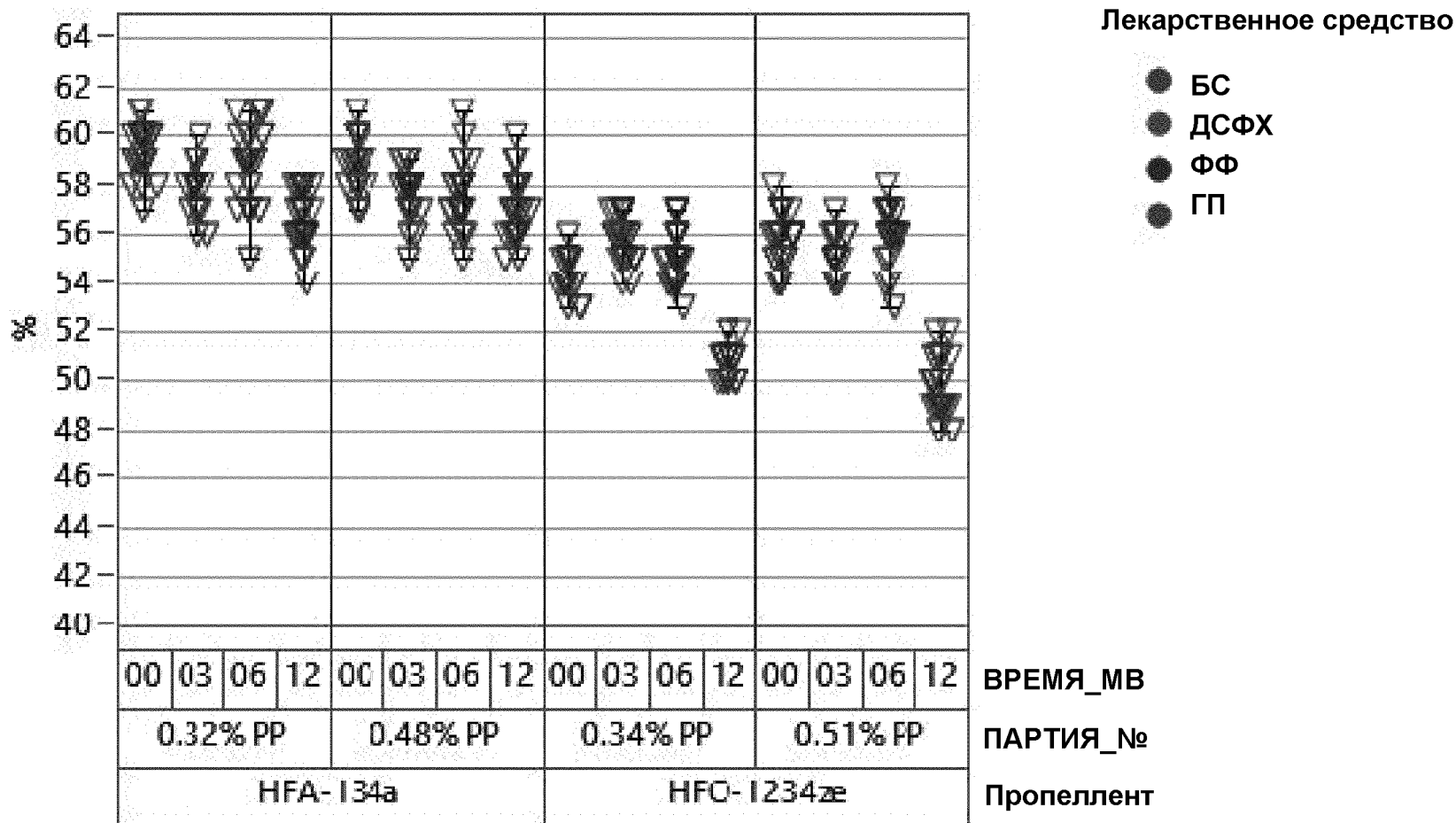
Пропеллент HFO-1234ze



Фиг. 9

Критерий изменчивости Условия хранения = 25°С/60% ОВ

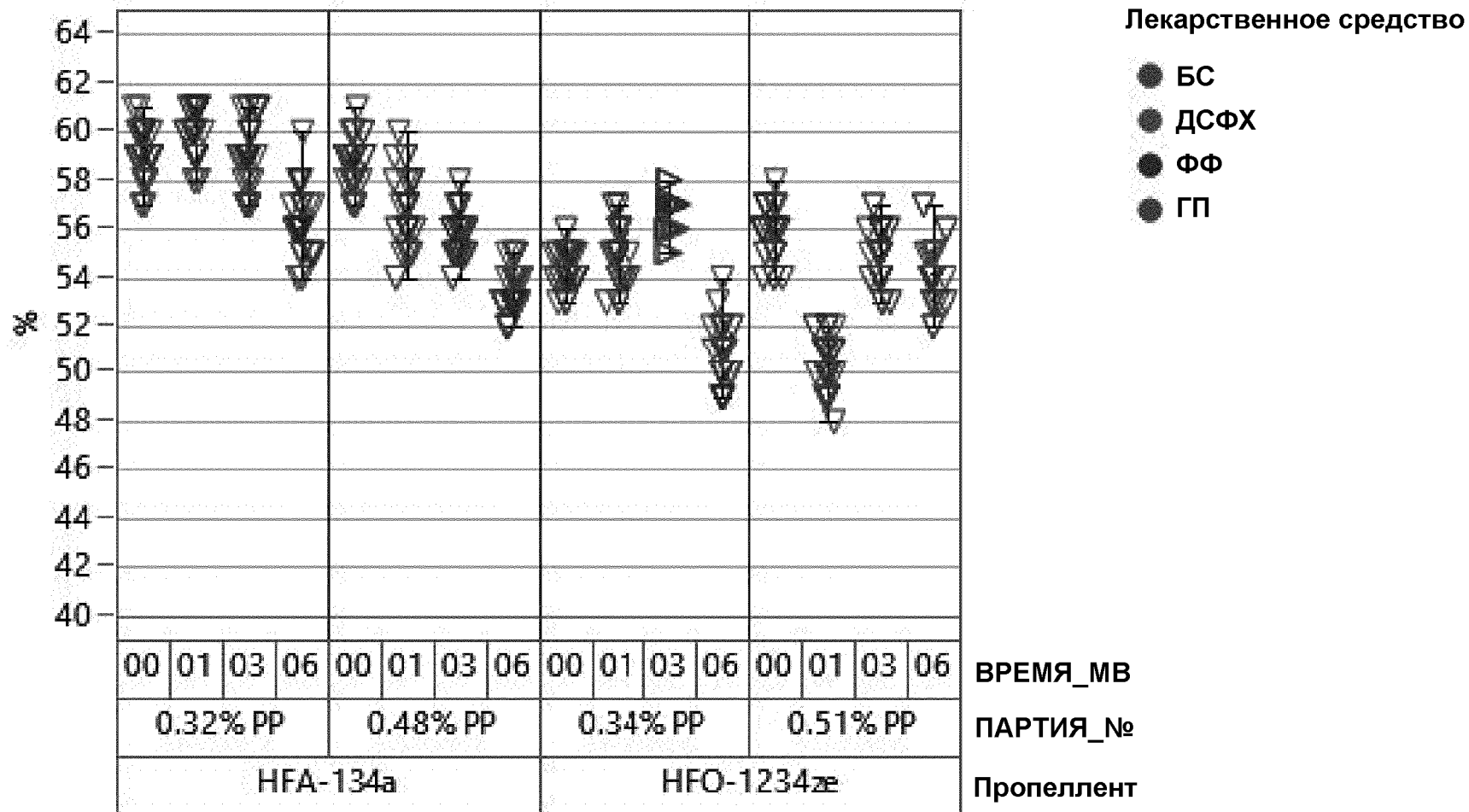
Диаграмма изменчивости для %ФТЧ (FPF) <6,4 мкм



Фиг. 10А

Критерий изменчивости Условия хранения = 40°С/75% ОВ

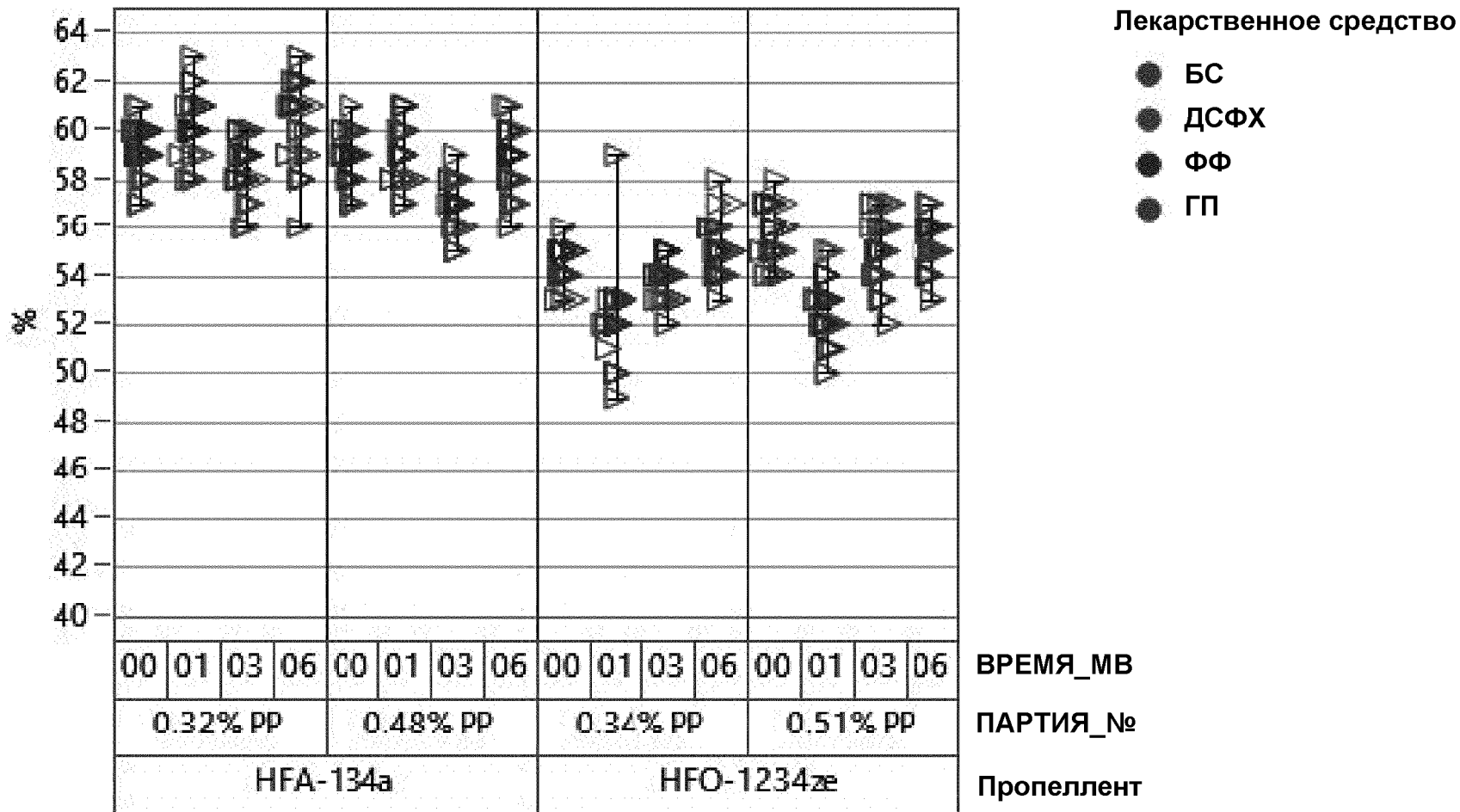
Диаграмма изменчивости для %ФТЧ (FPF) <6,4 мкм



Фиг. 10В

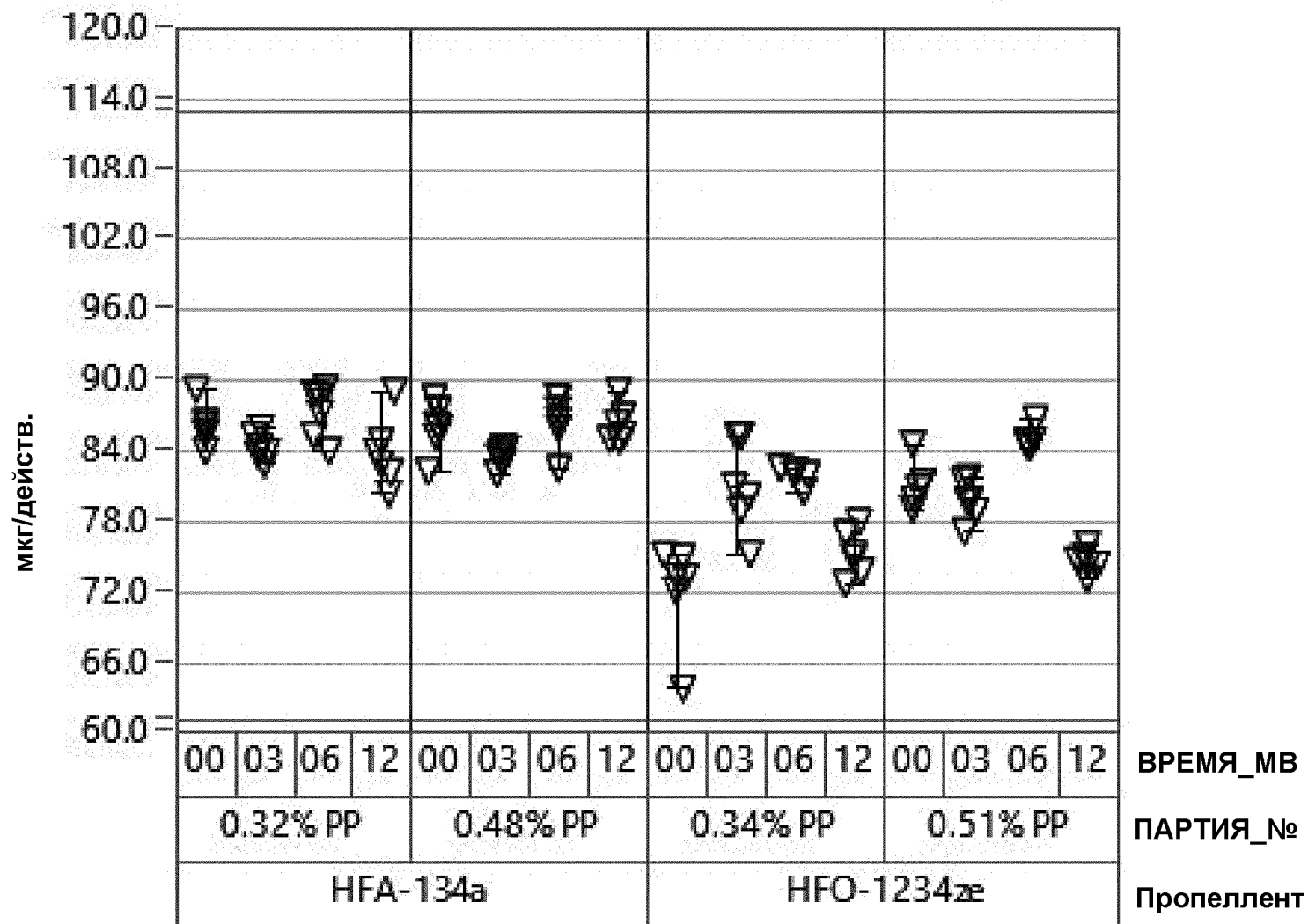
Критерий изменчивости Условия хранения = 30°С/65% ОВ

Диаграмма изменчивости для %ФТЧ (FPF) <6,4 мкм



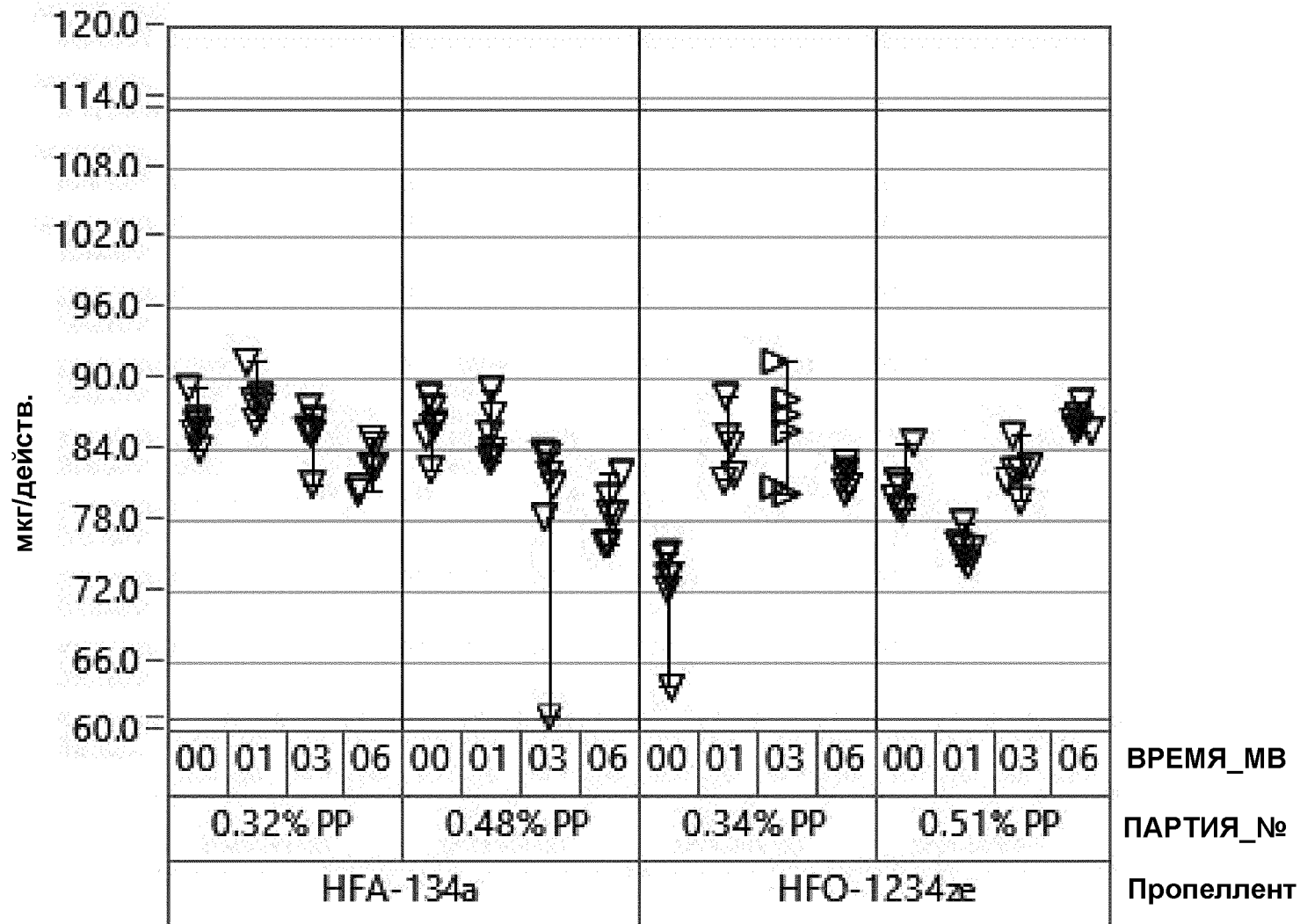
Фиг. 10С

Диаграмма изменчивости для МТЧ (FPM) <6,4 мкм БС (BD) 30 °С/65% ОВ



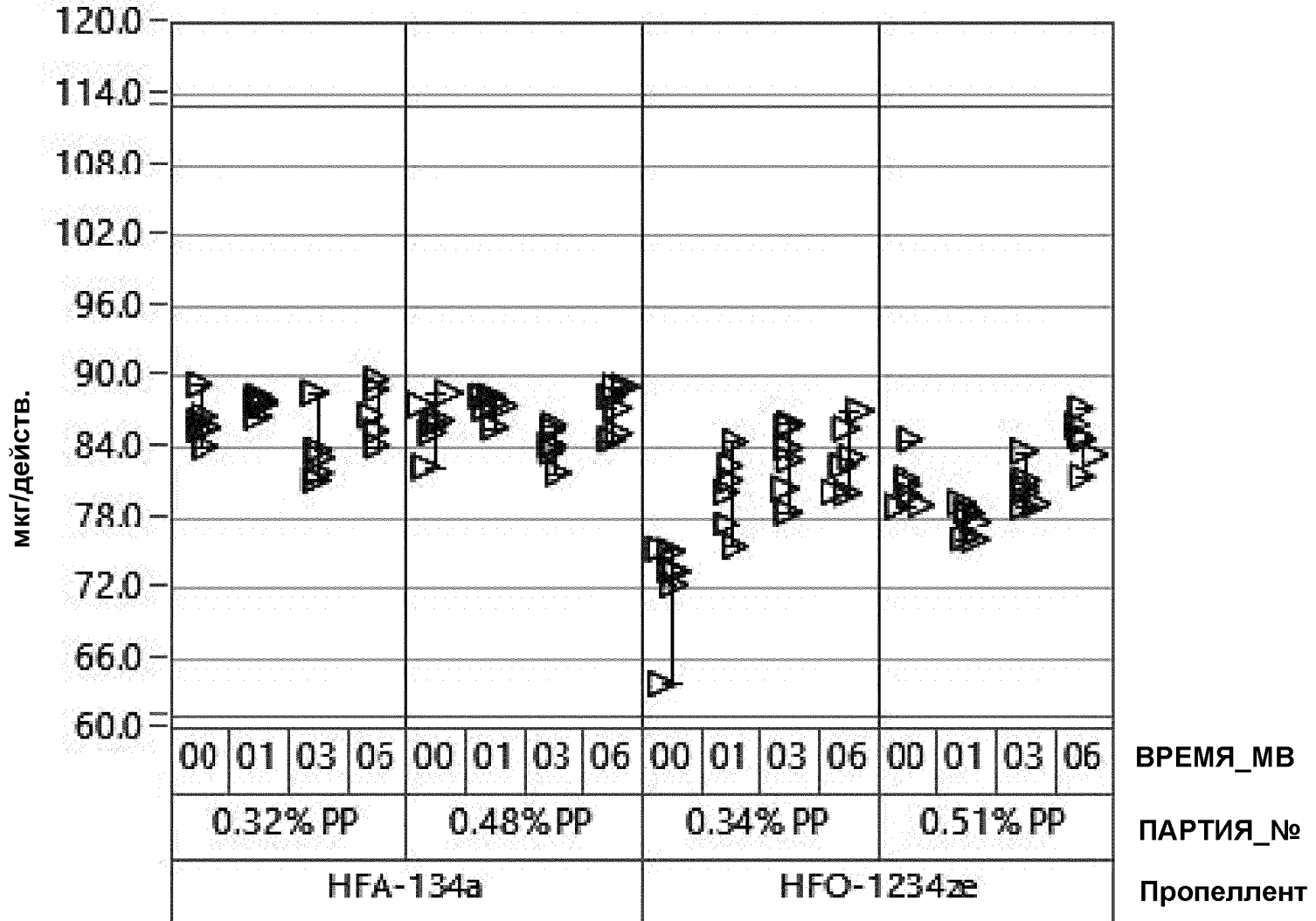
Фиг. 11А

Диаграмма изменчивости для МТЧ (FPM) <6,4 мкм БС (BD) 40° С/75% ОВ



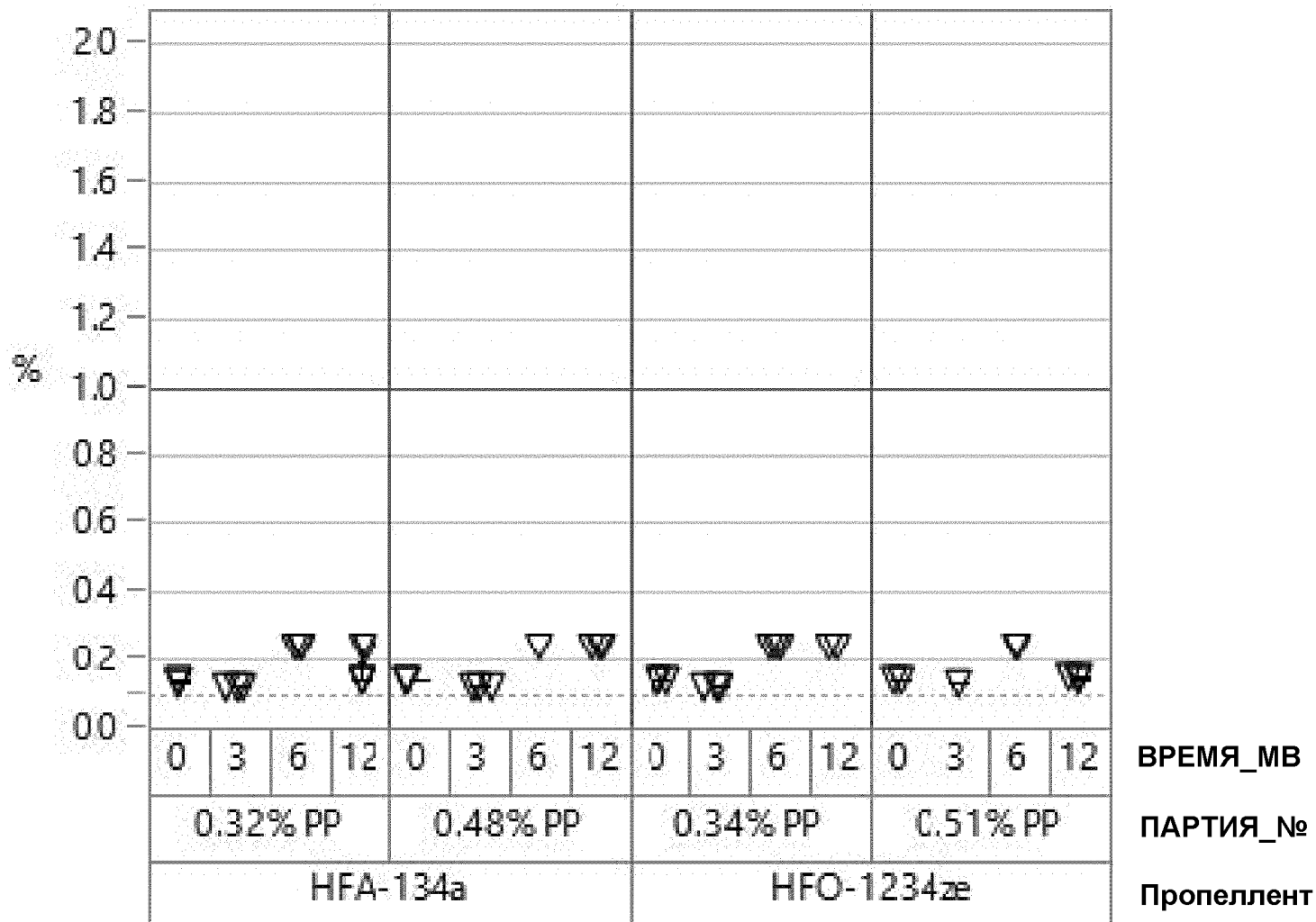
Фиг. 11В

Диаграмма изменчивости для МТЧ (FPM) <6,4 мкм БС (BD) 30°С/65% ОВ



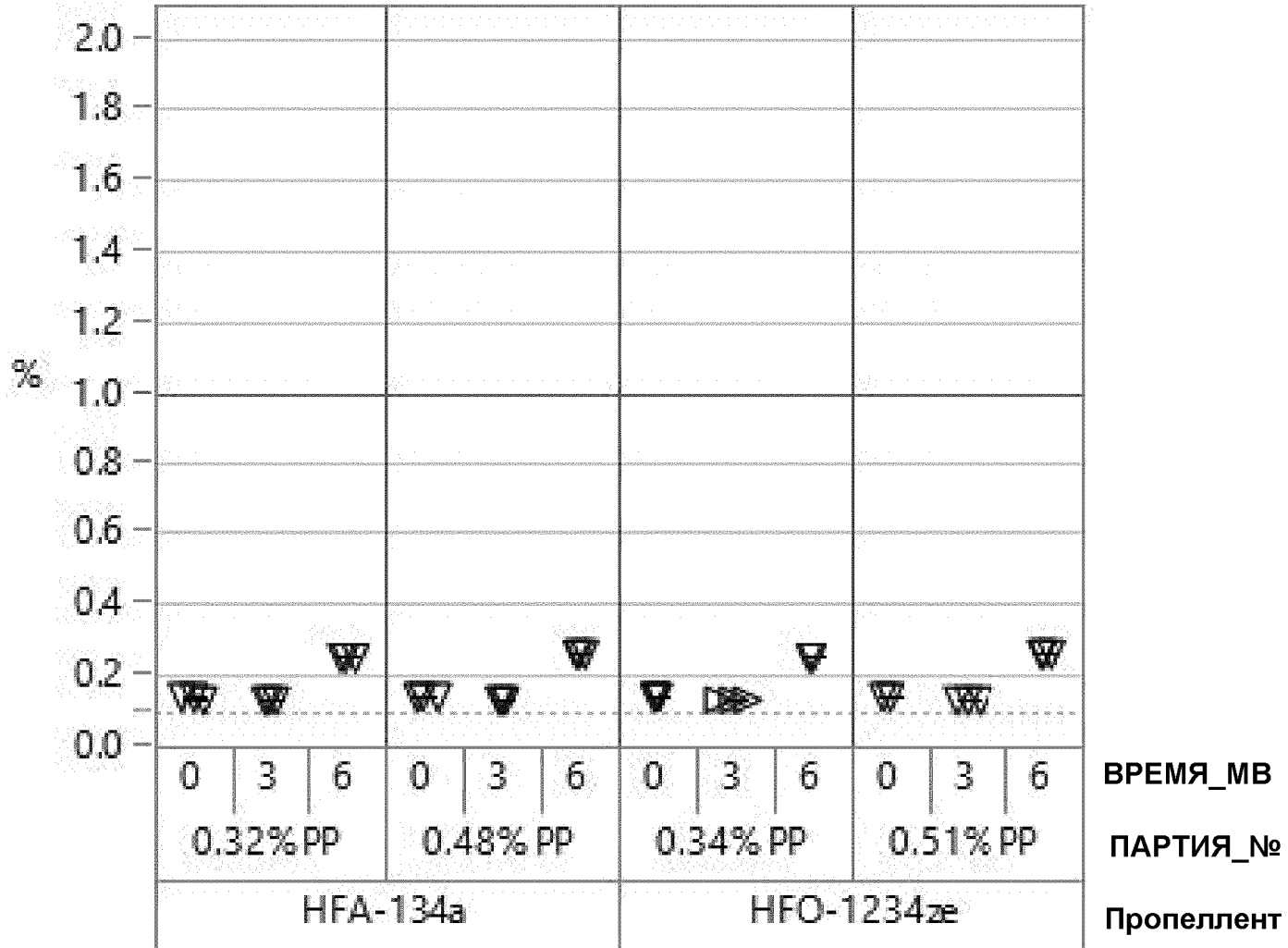
Фиг. 11С

Диаграмма изменчивости для БС (BD) 25 °С/60% ОВ



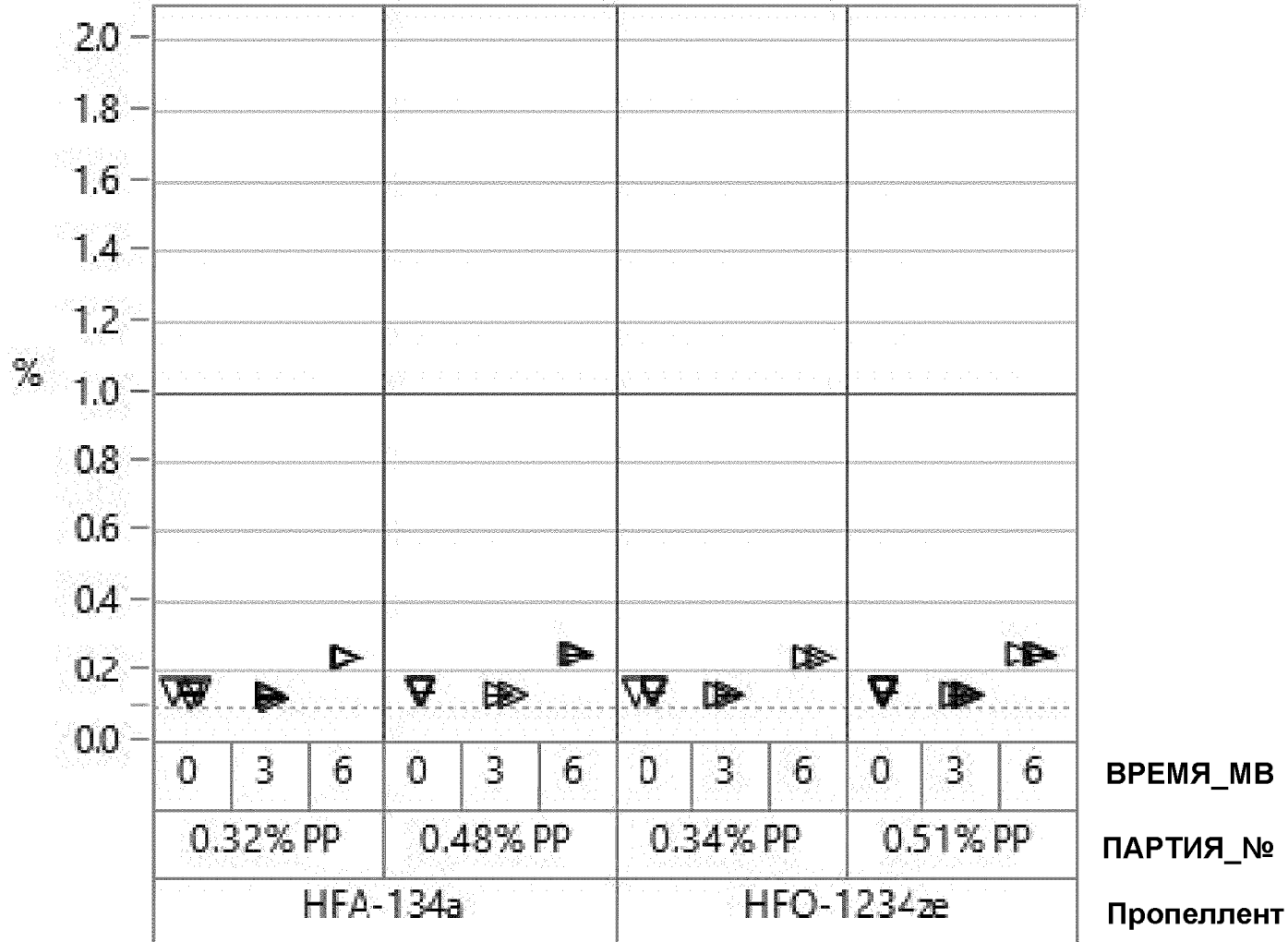
Фиг. 12А

Диаграмма изменчивости для БС (BD) 40° С/75% ОВ



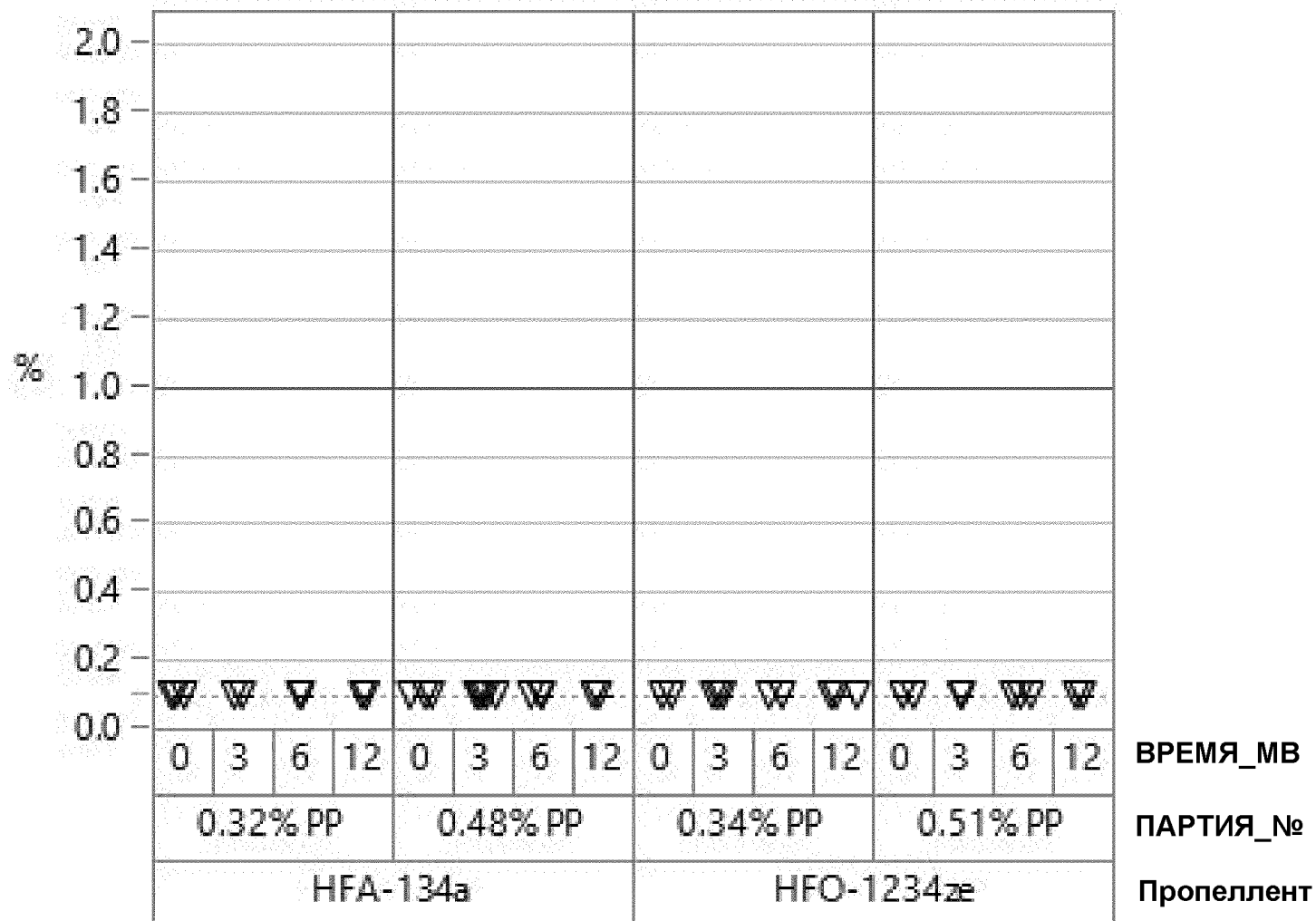
Фиг. 12В

Диаграмма изменчивости для БС (BD) 30° С/65% ОВ



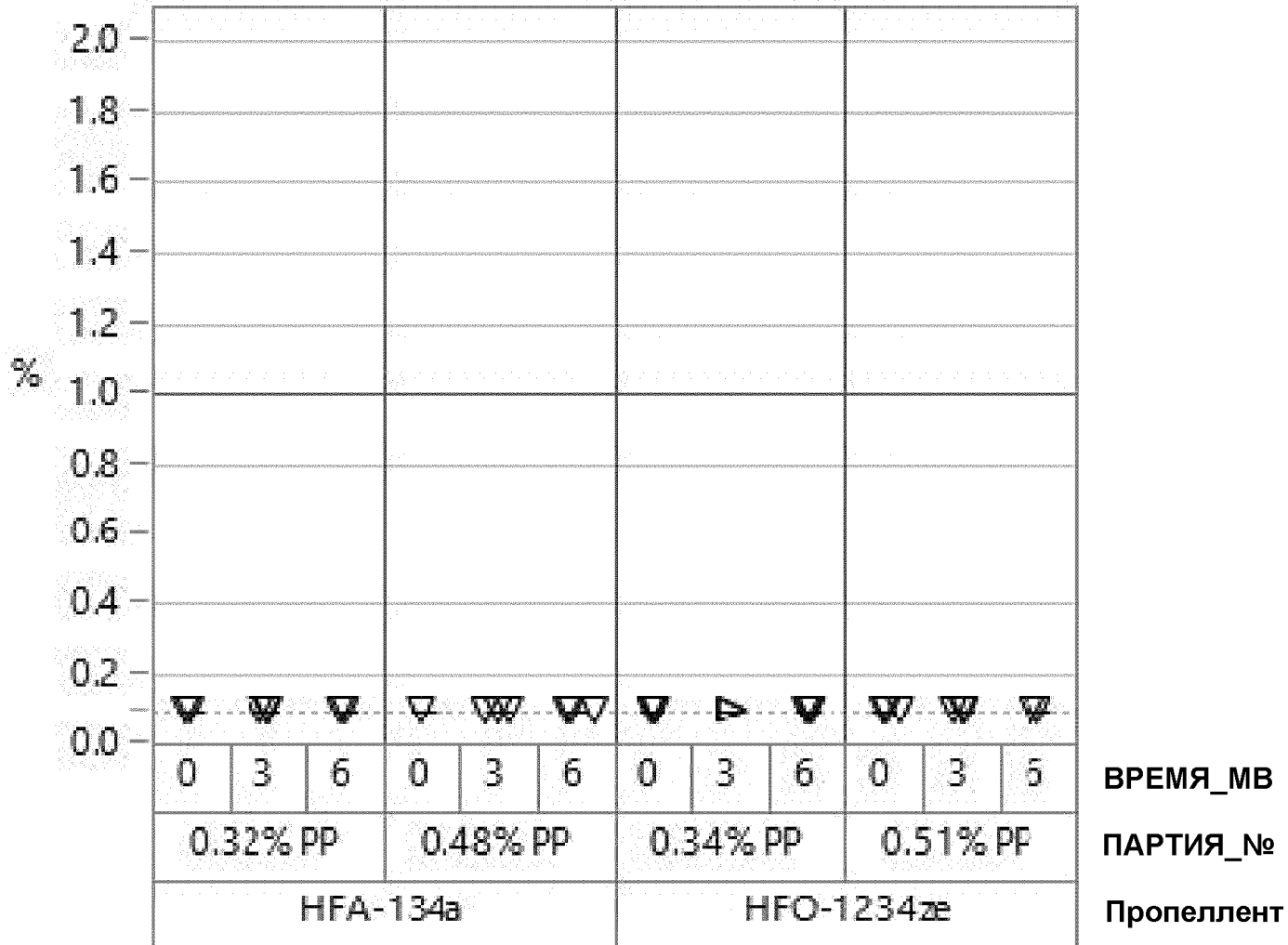
Фиг. 12С

Диаграмма изменчивости для ГП (GP) 25° С/60% ОВ



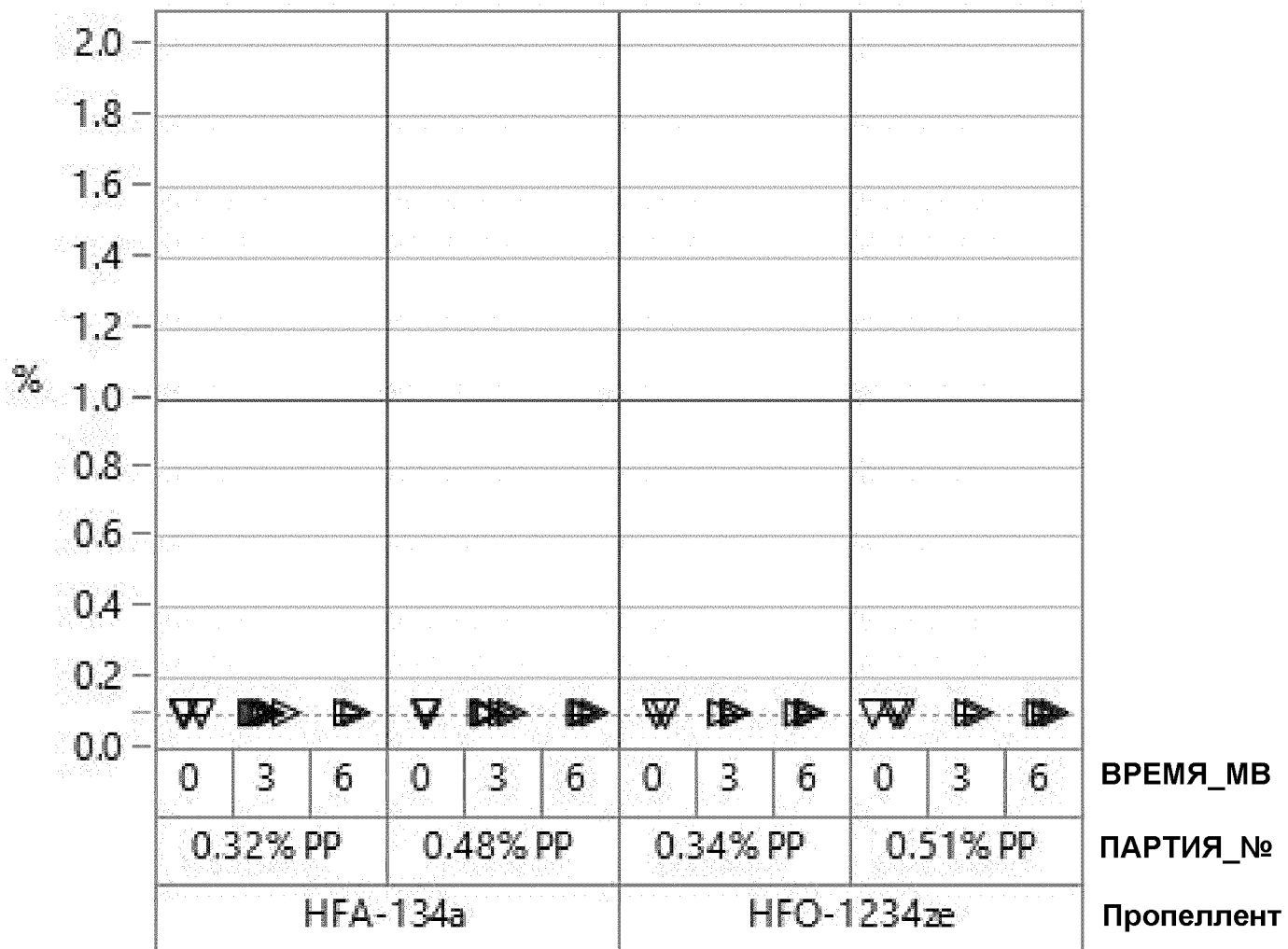
Фиг. 13А

Диаграмма изменчивости для ГП (GP) 40°C/75% ОВ



Фиг. 13В

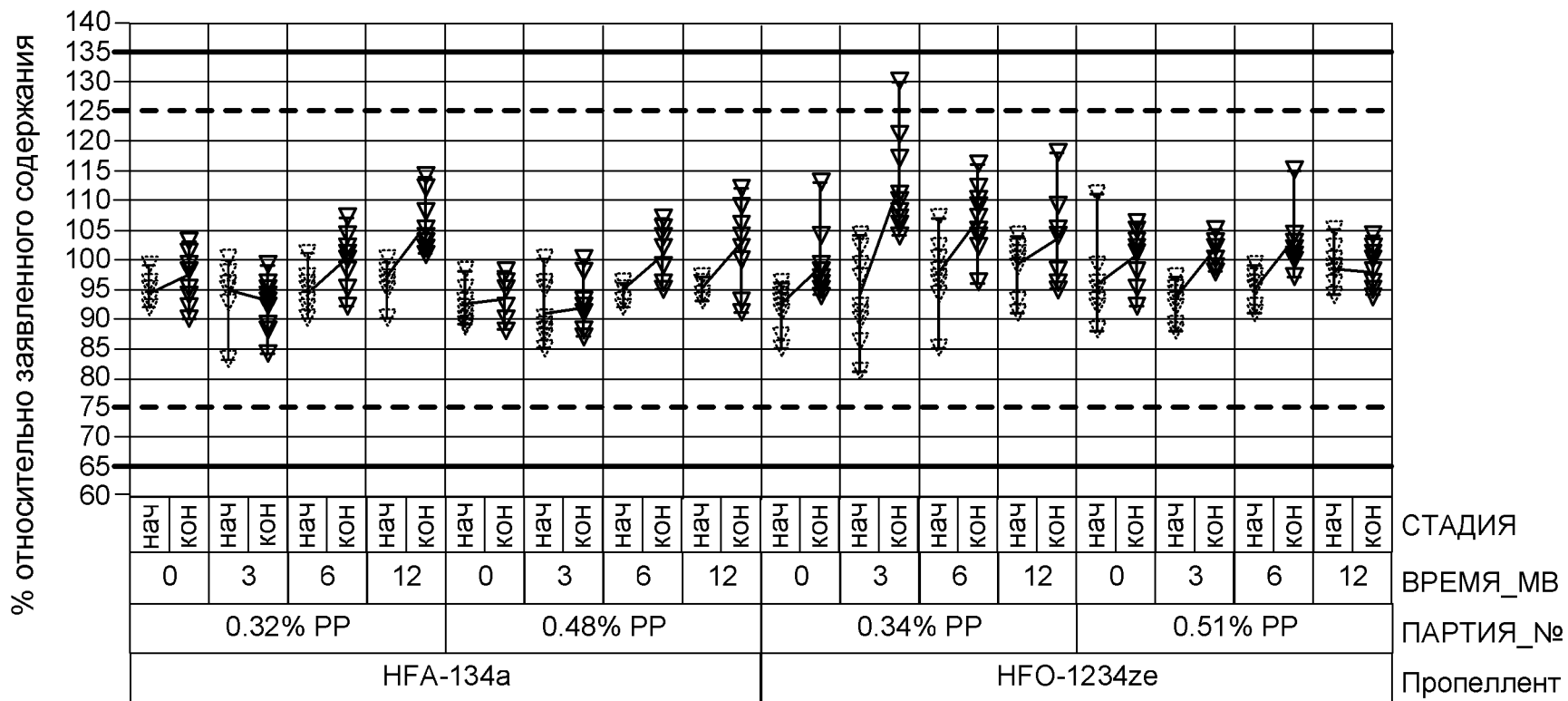
Диаграмма изменчивости для ГП (GP) 30°C/65% ОВ



Фиг. 13С

Критерий изменчивости Лекарственное средство = БС (BD), Условия хранения = 25° С/60% ОВ

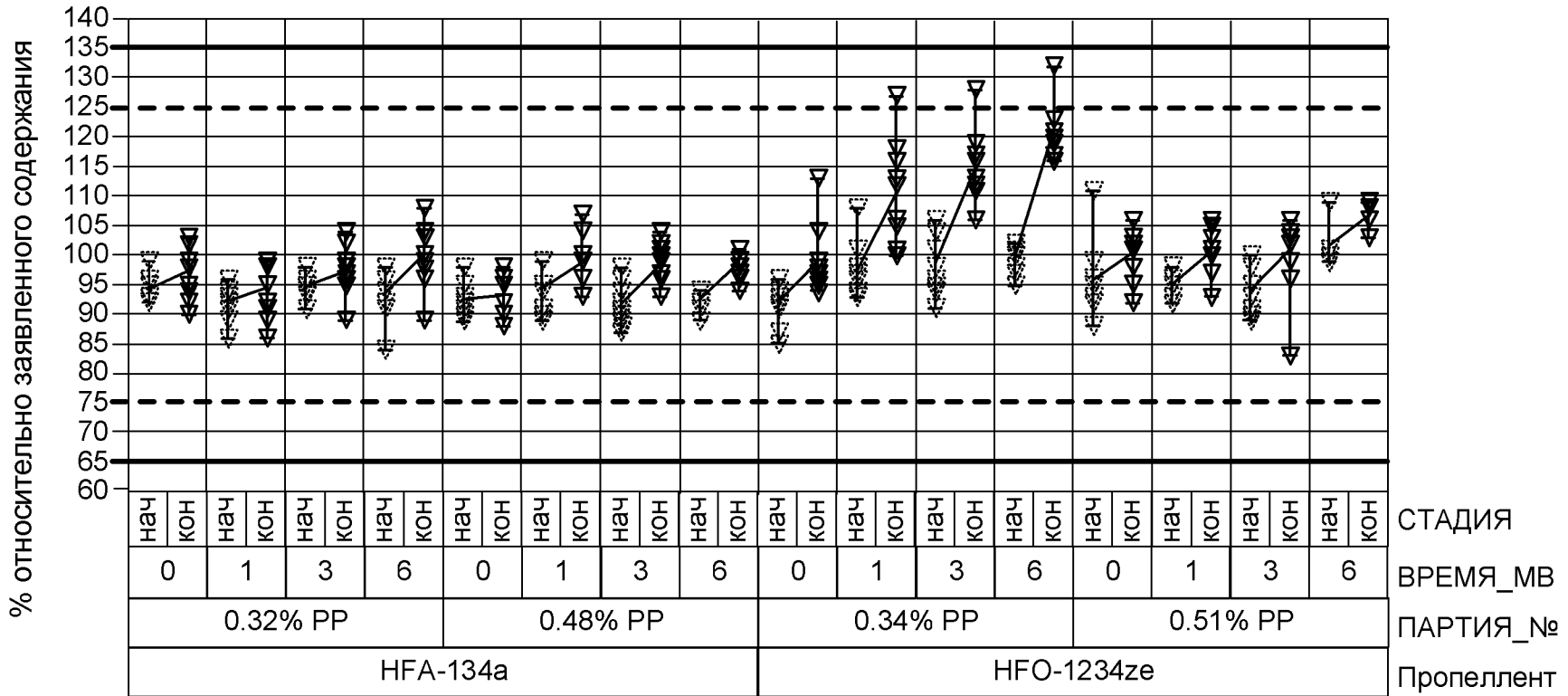
Диаграмма изменчивости для результата



Фиг. 14А

Критерий изменчивости Лекарственное средство = БС (BD), Условия хранения = 40°С/75% ОВ

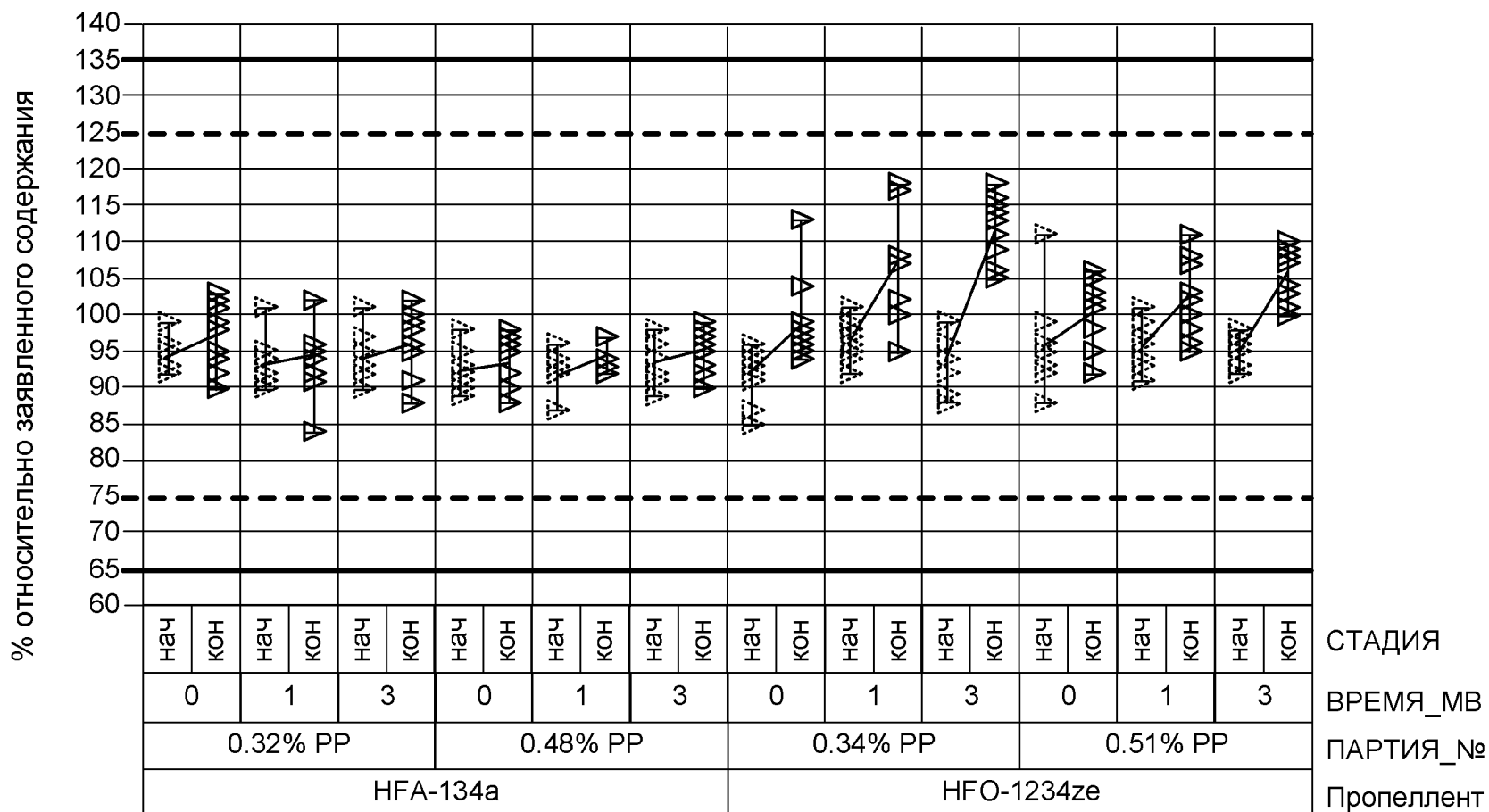
Диаграмма изменчивости для результата



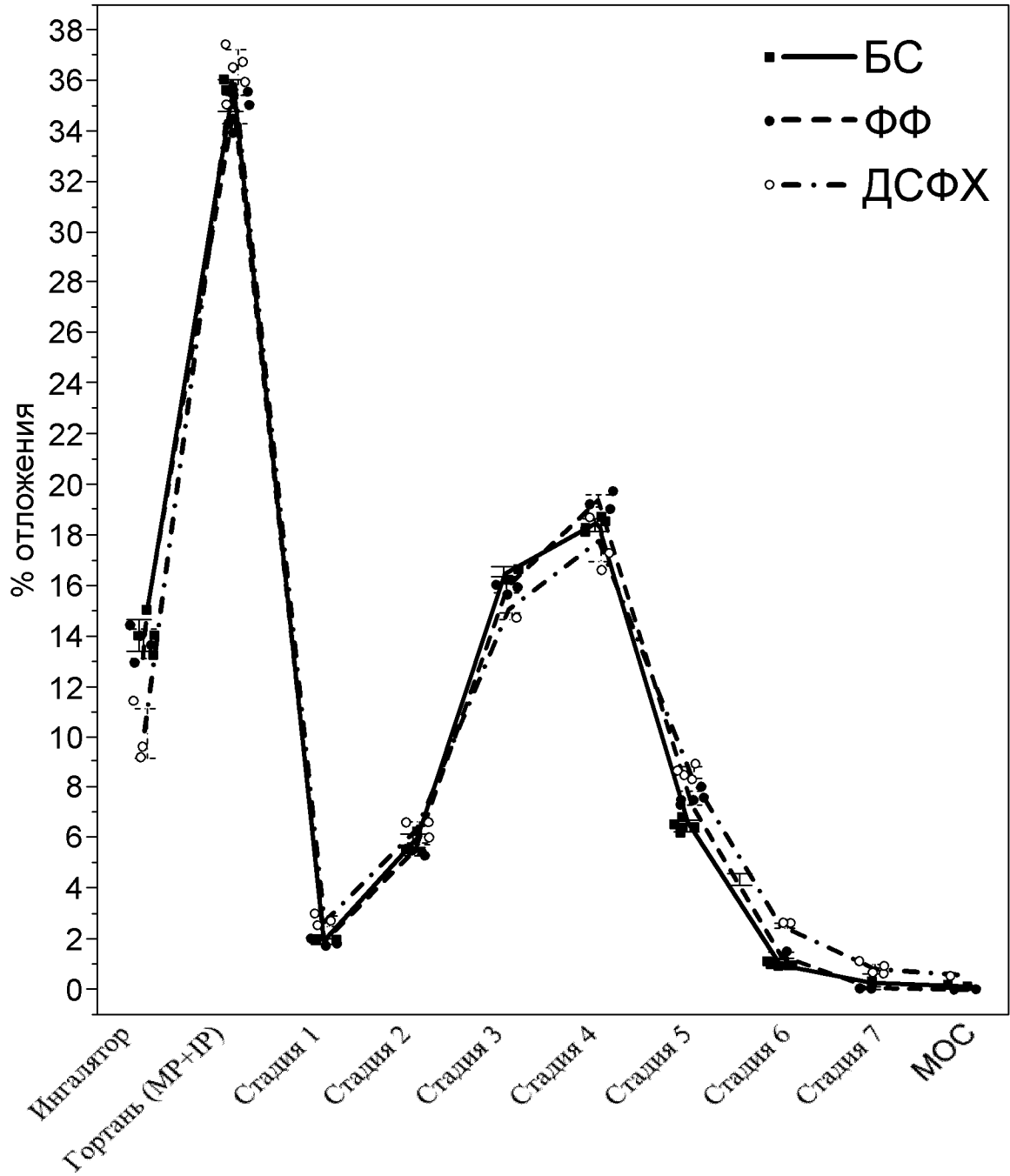
Фиг. 14В

Критерий изменчивости Лекарственное средство = БС (BD), Условия хранения = 30 °С/65% ОВ

Диаграмма изменчивости для результата

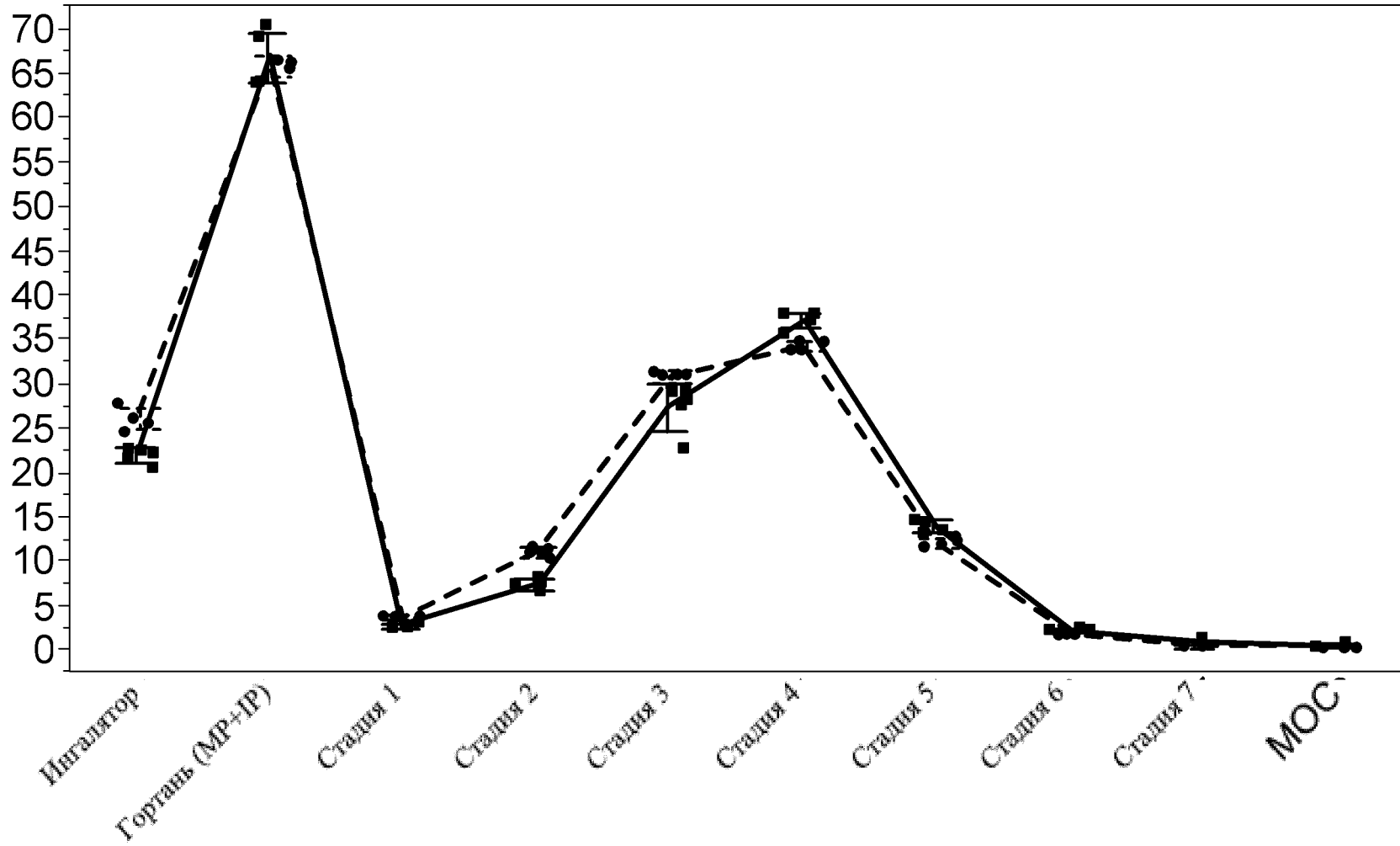


Фиг. 14С



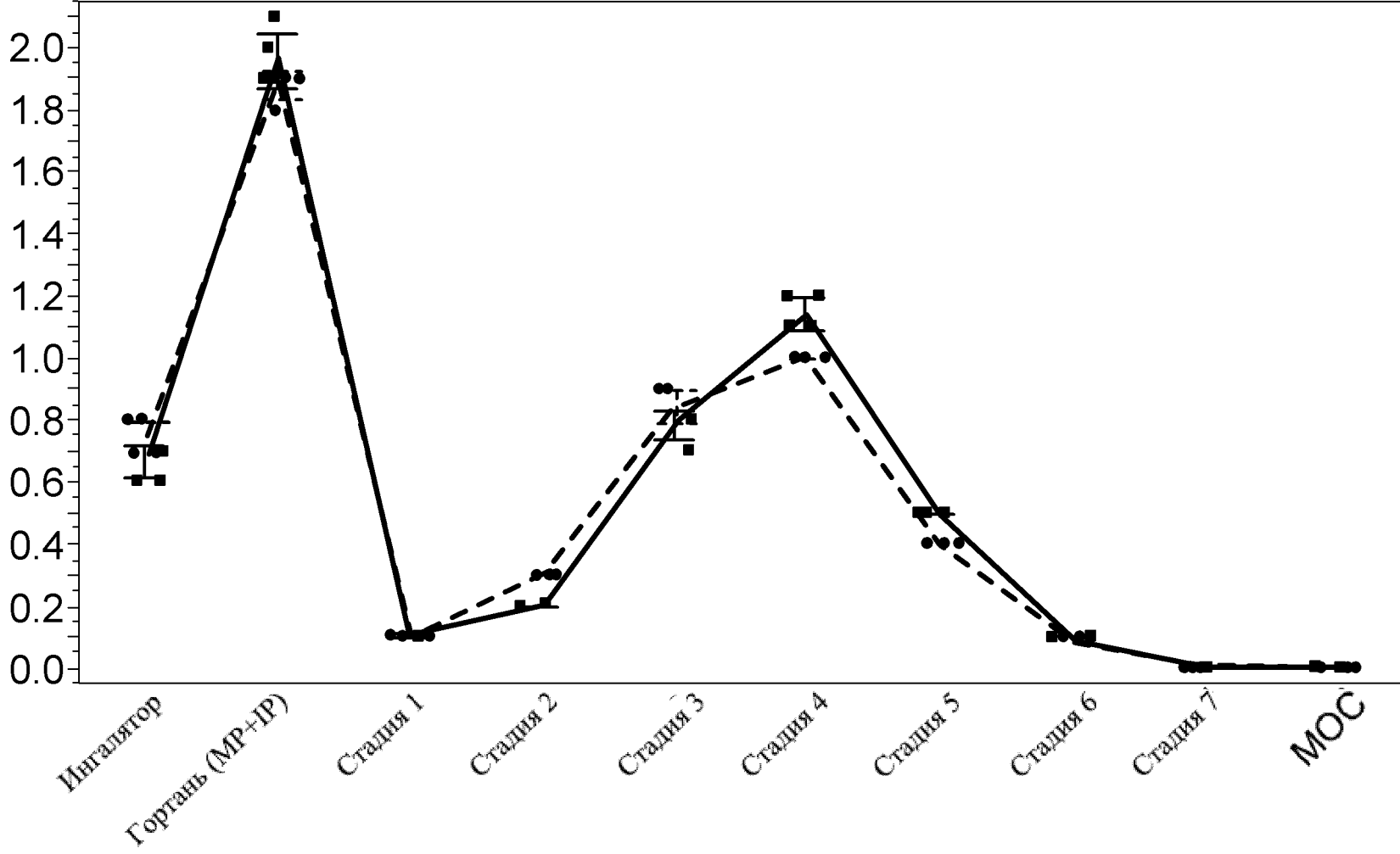
Фиг. 15

БД Отложение массы лекарственного средства

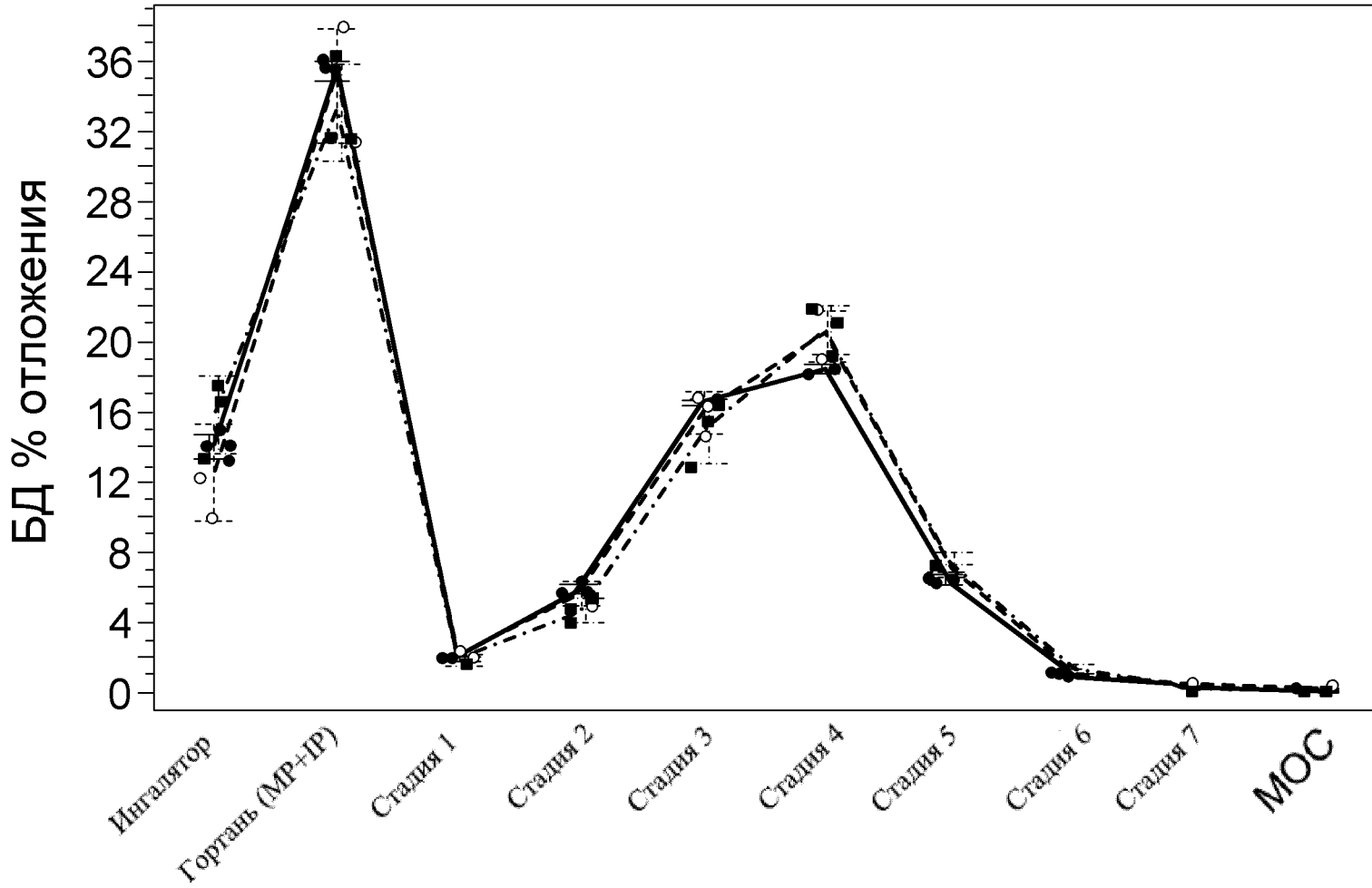


Фиг. 16

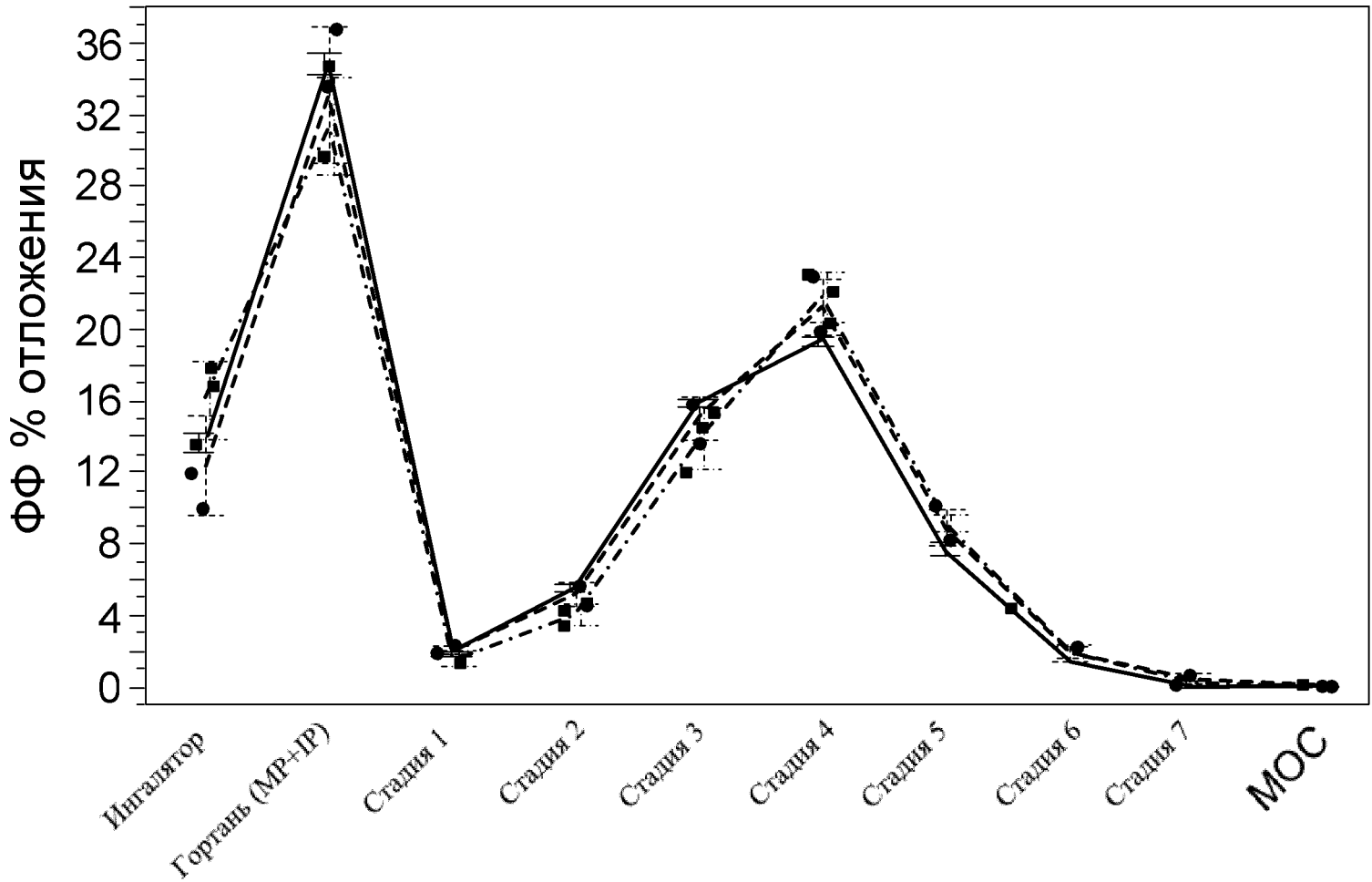
ФФ Отложение массы лекарственного средства



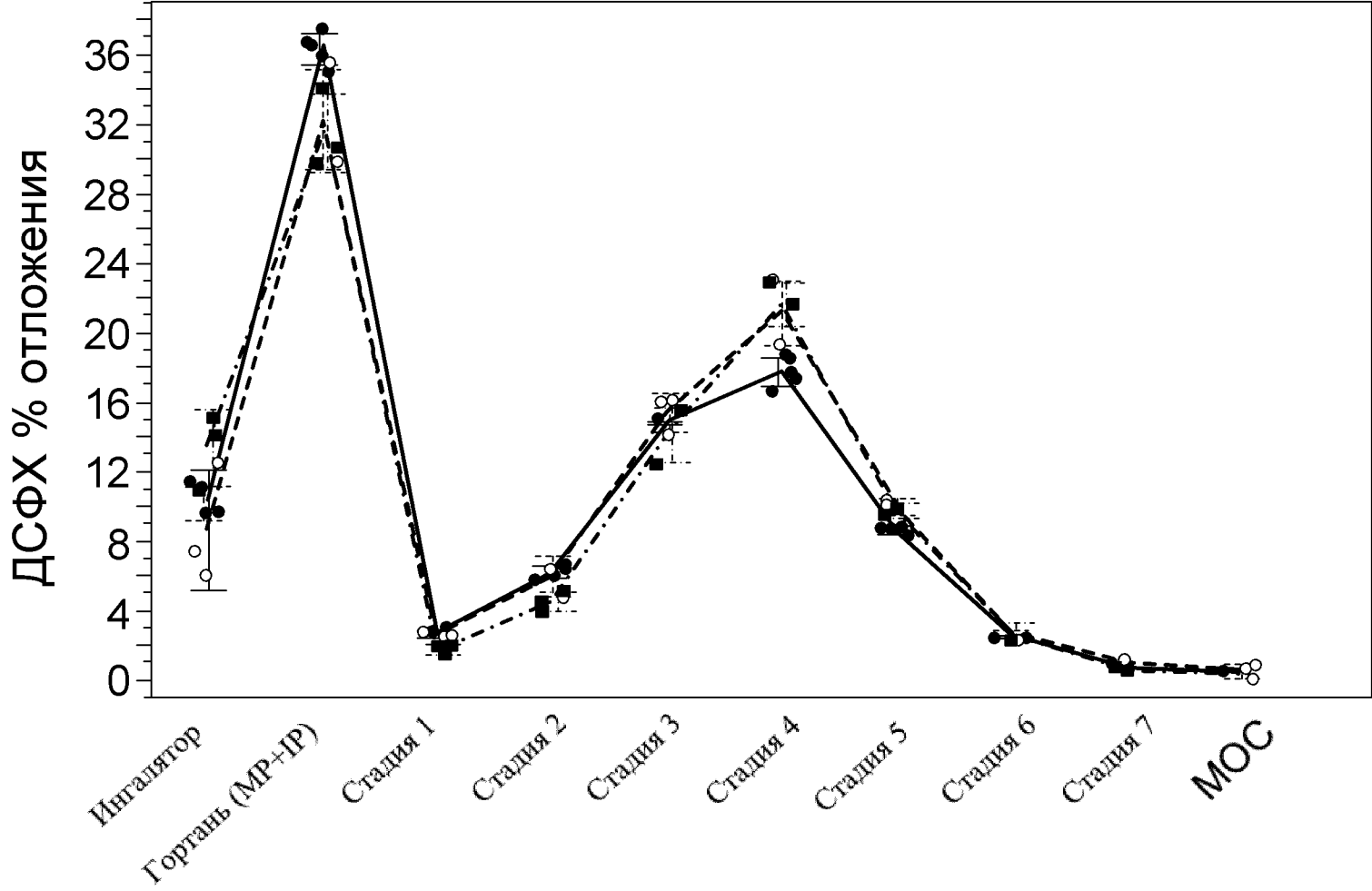
Фиг. 17



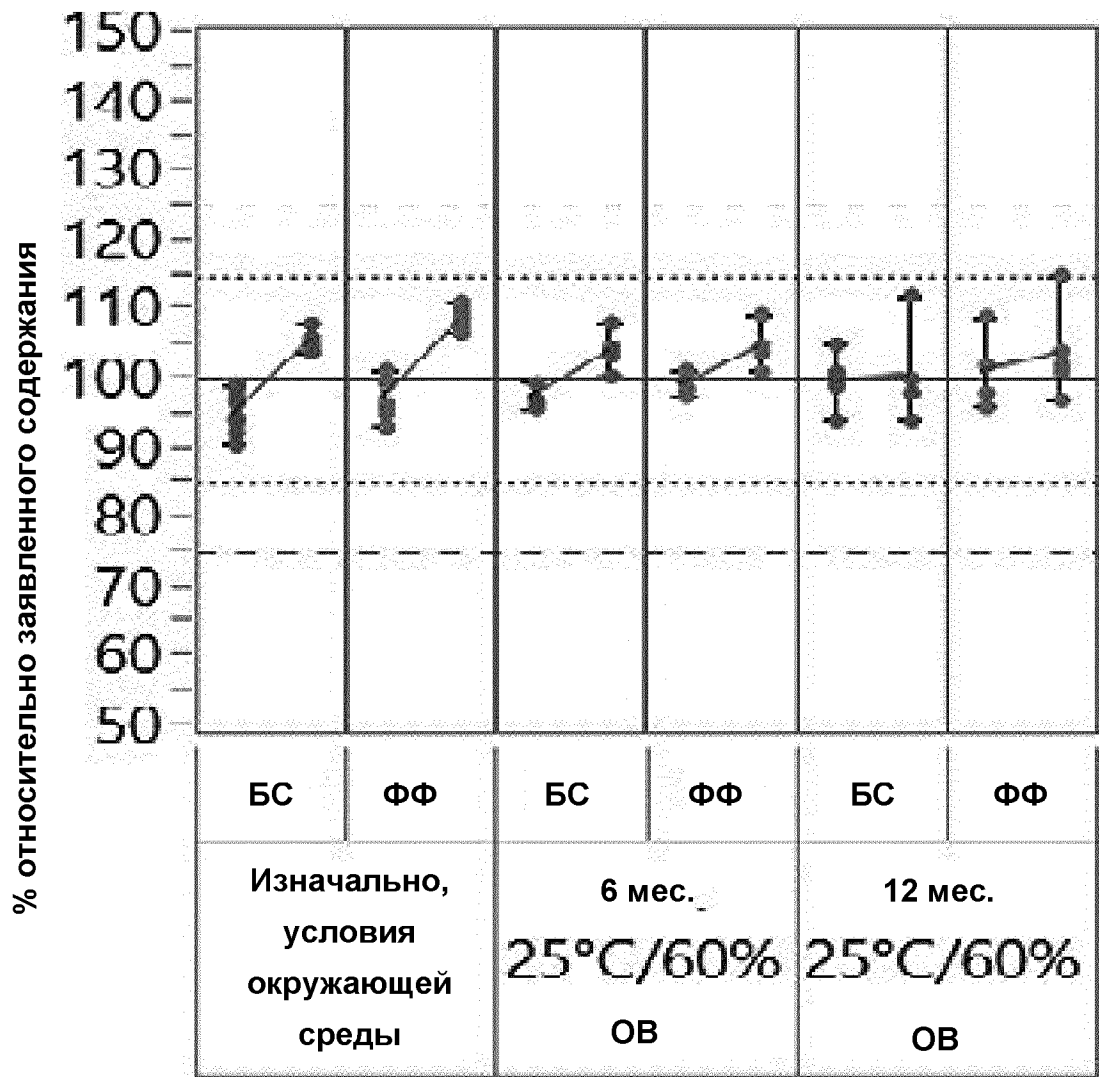
Фиг. 18



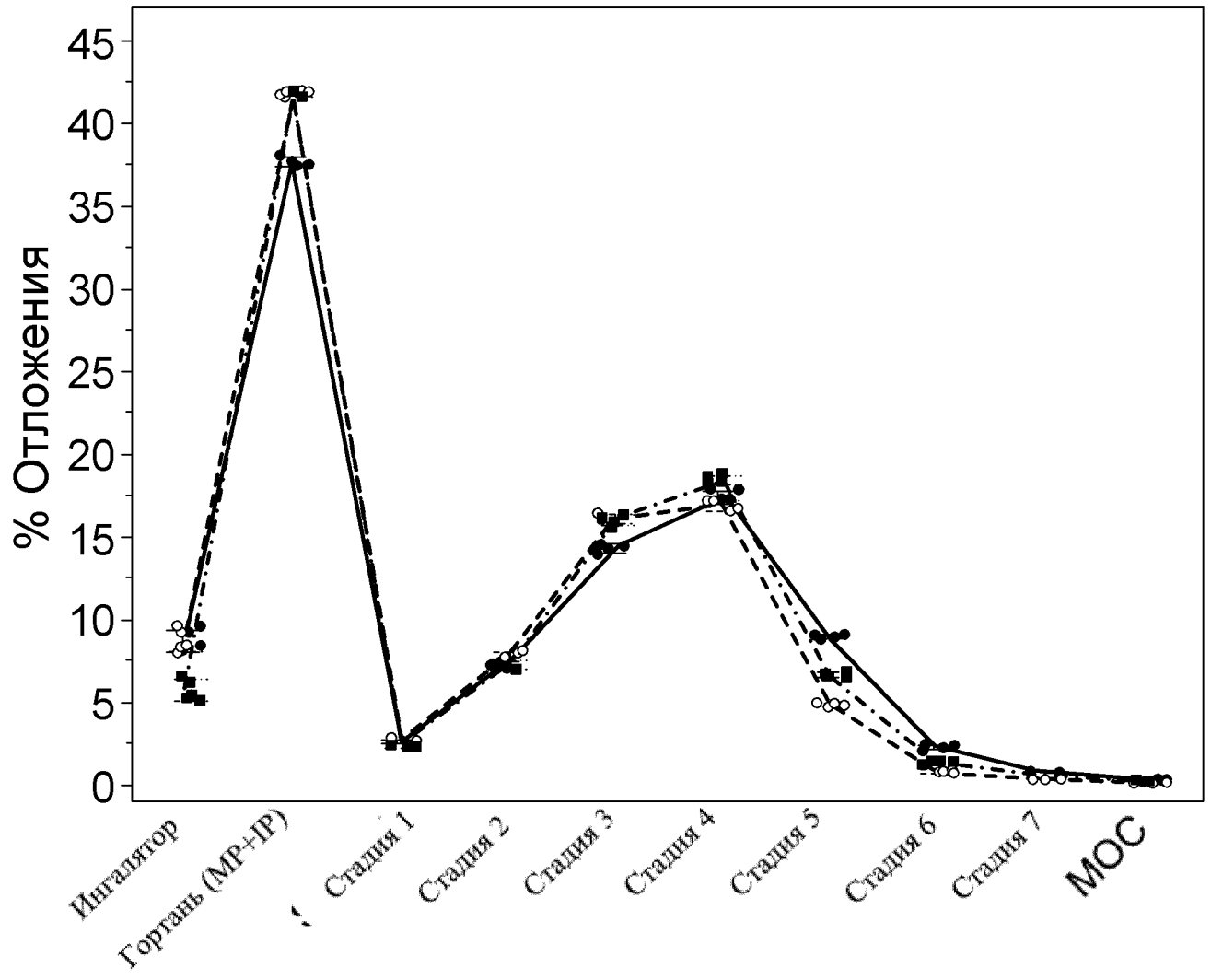
Фиг. 19



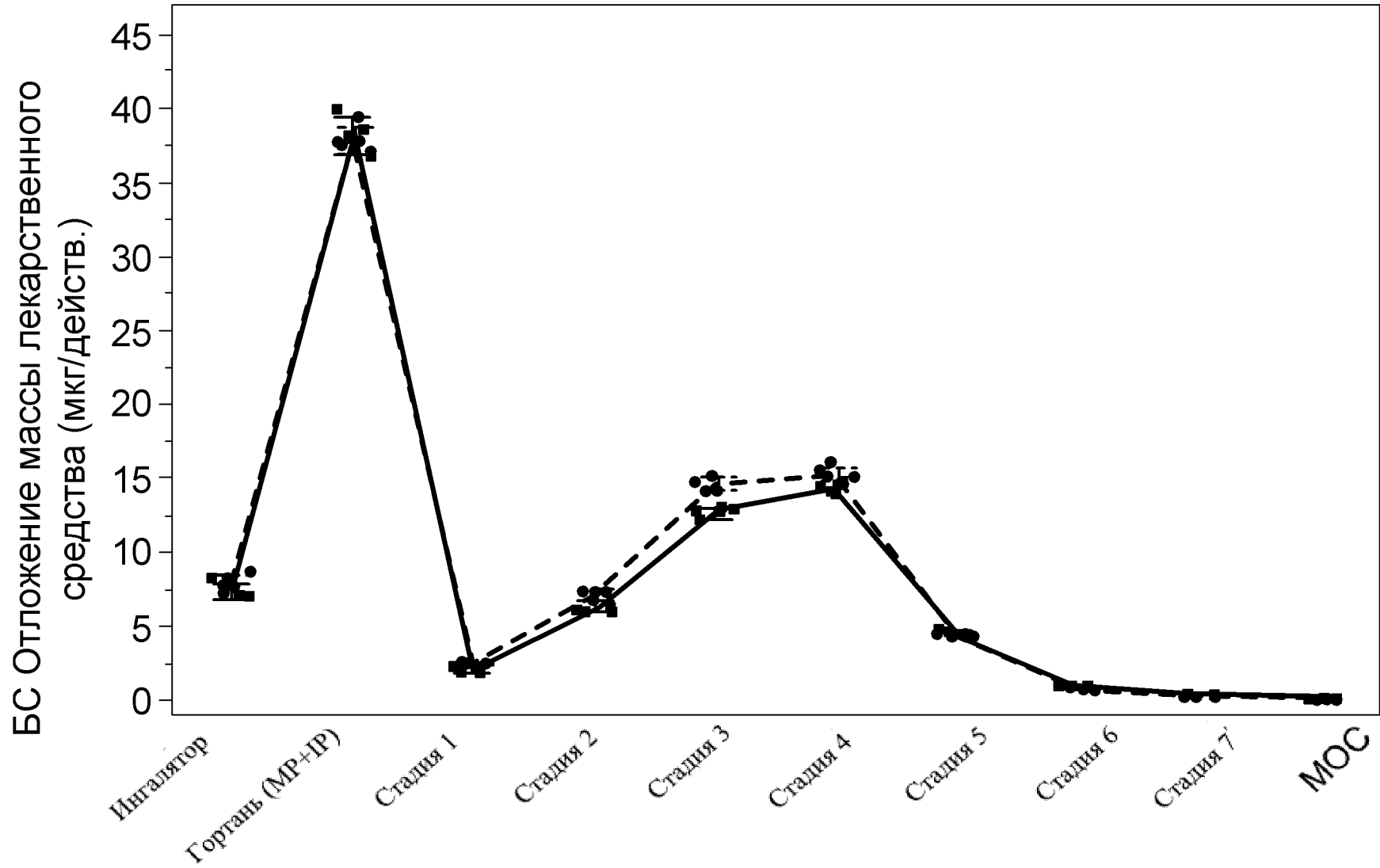
Фиг. 20



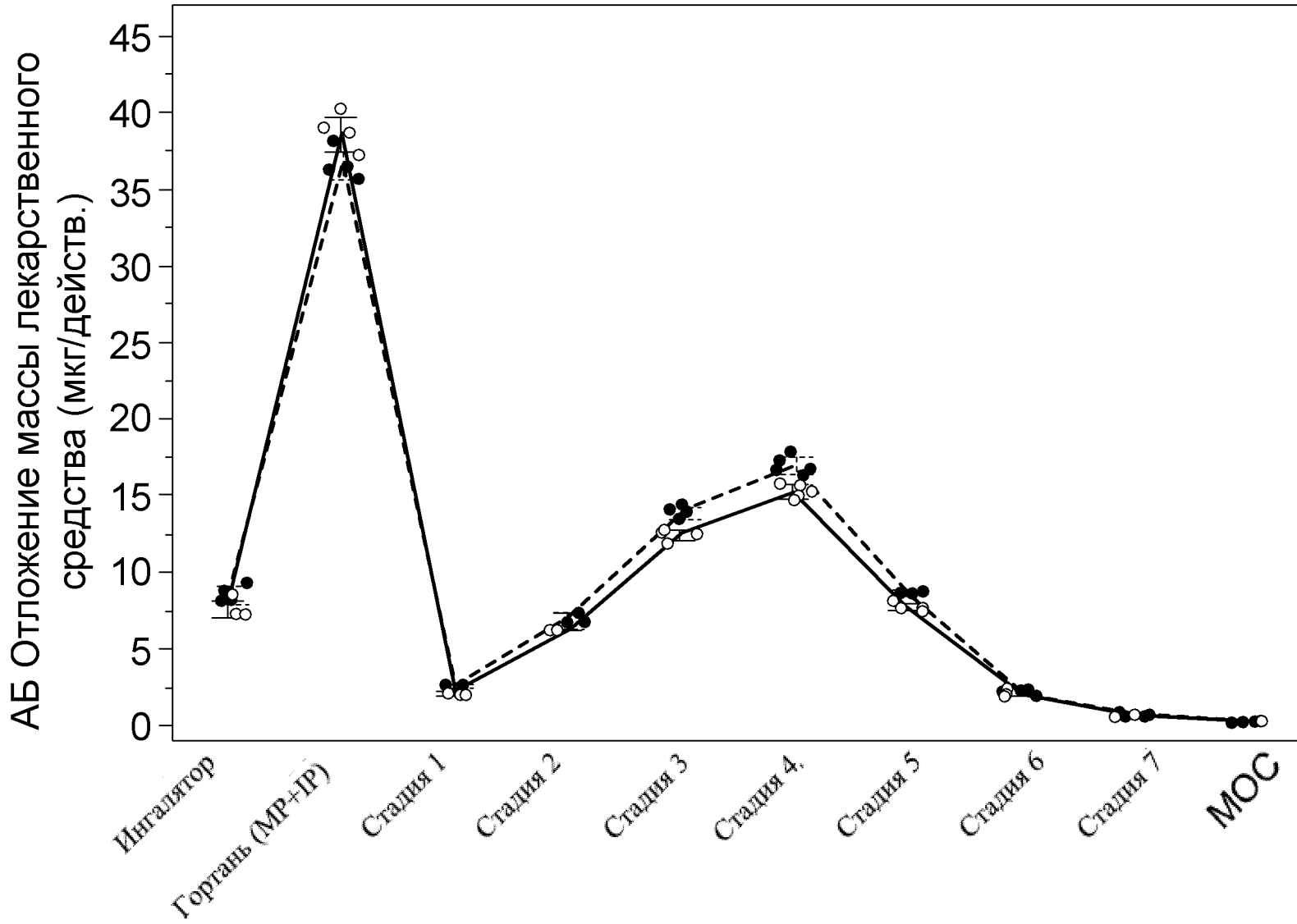
Фиг. 21



Фиг. 22

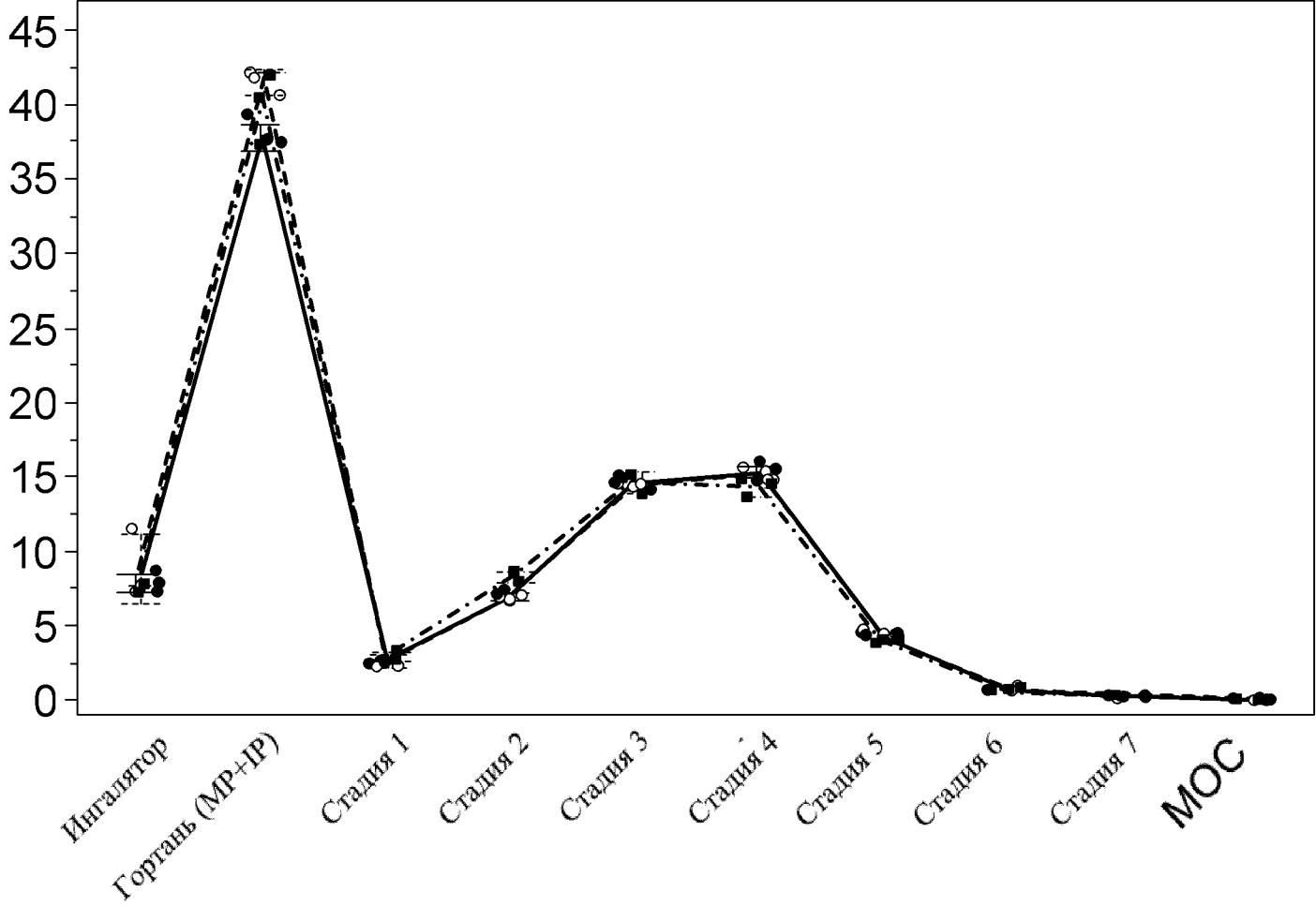


Фиг. 23



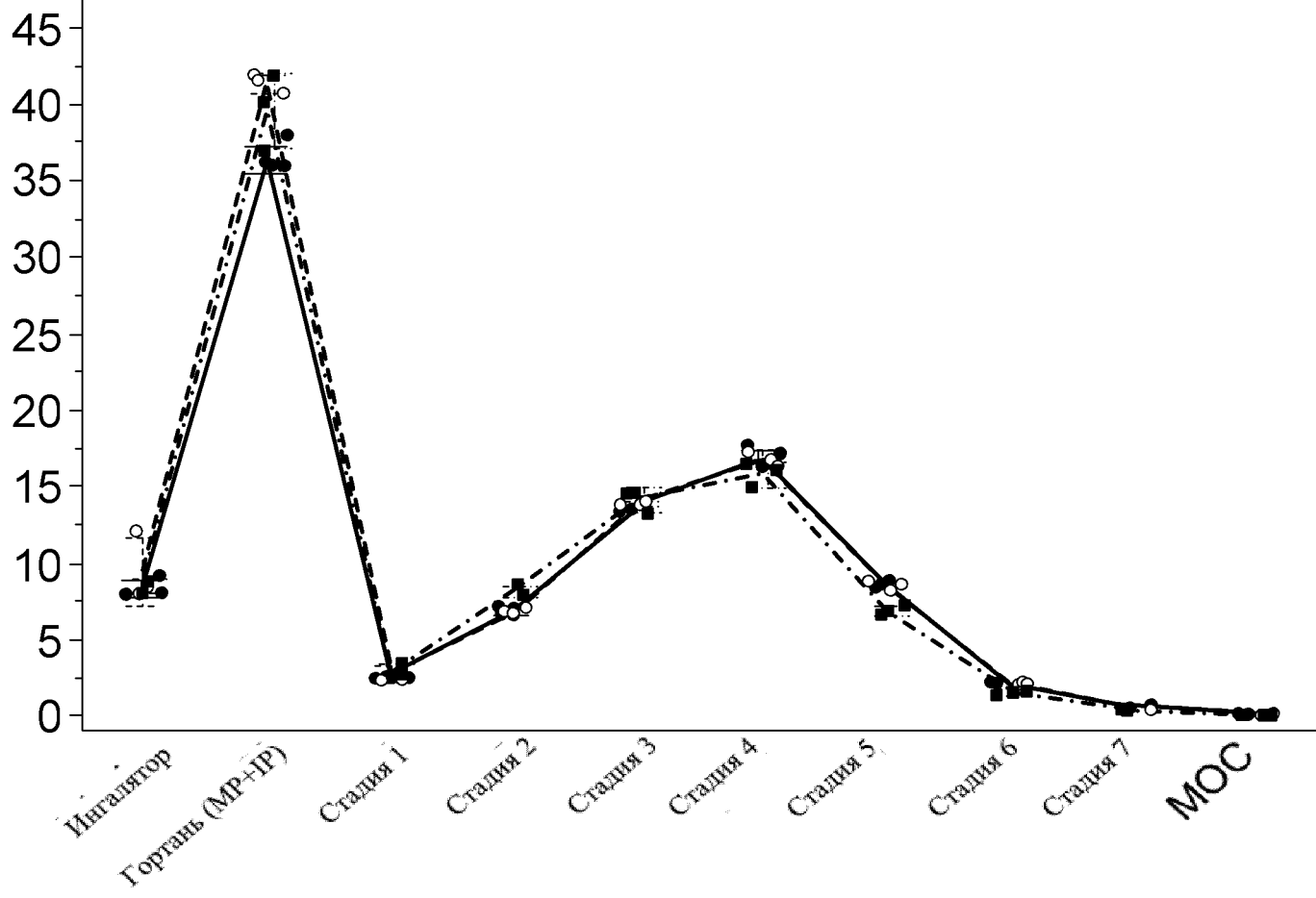
Фиг. 24

БС Отложение массы лекарственного средства (мкг/действ.)

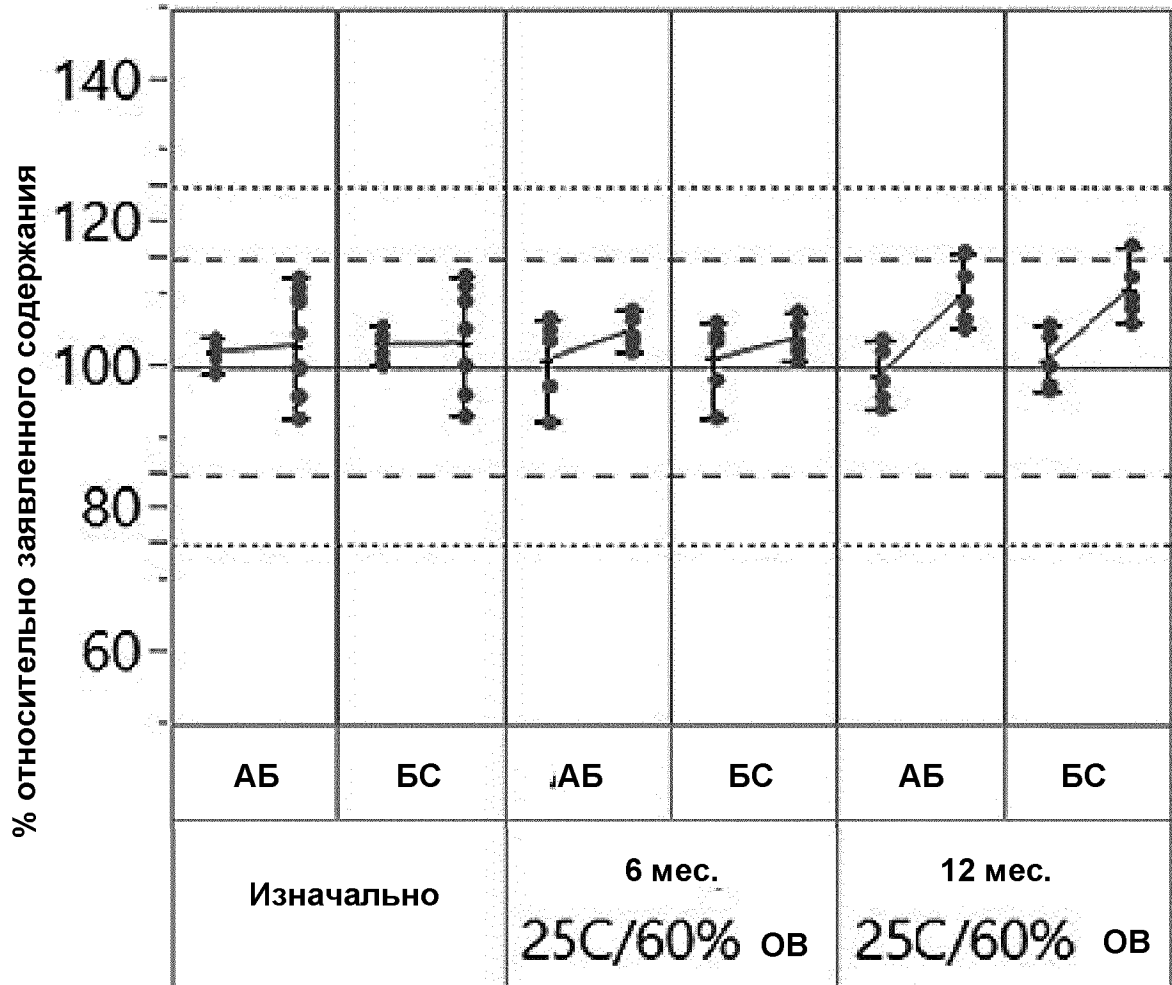


Фиг. 25

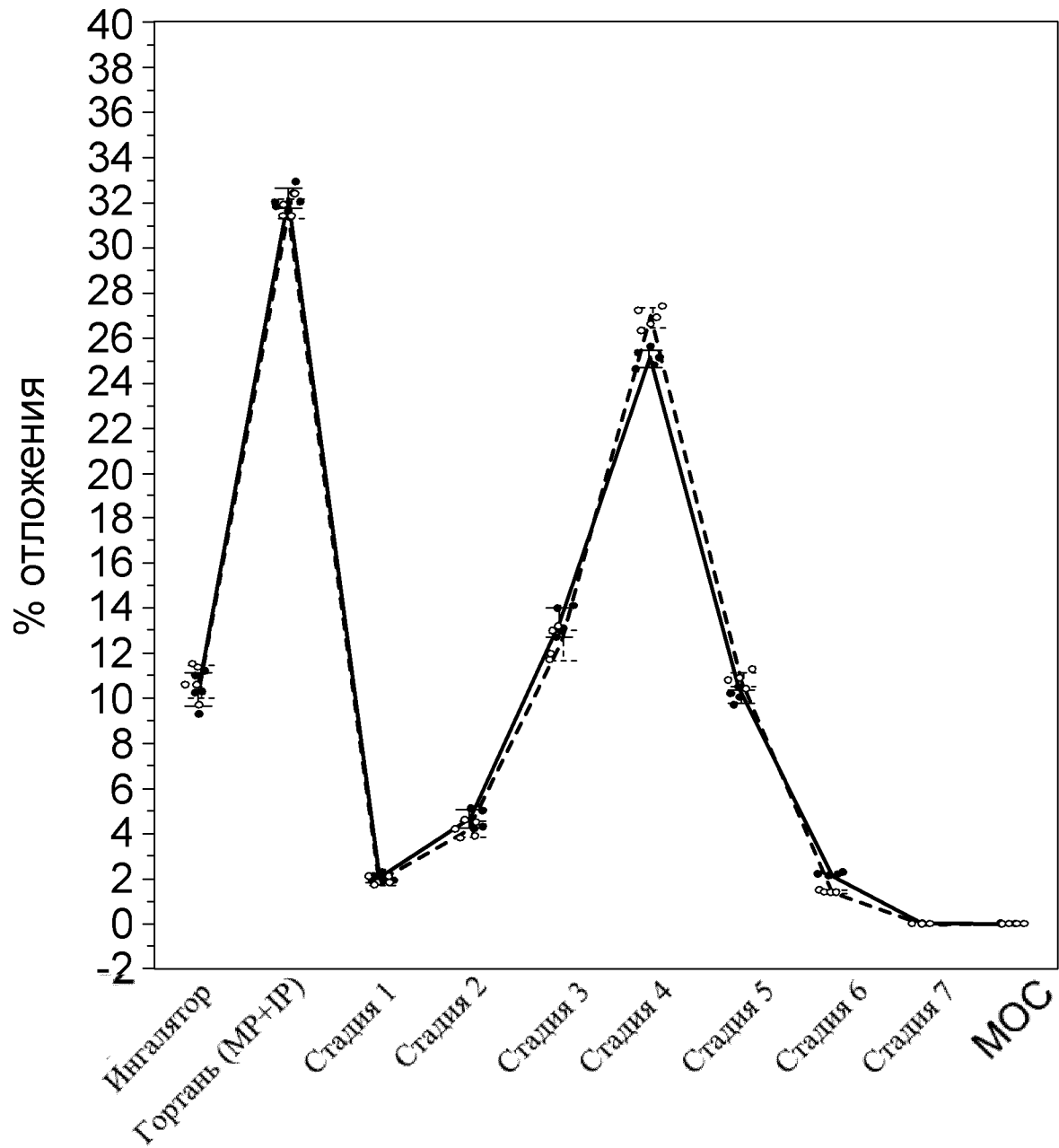
АБ Отложение массы лекарственного средства (мкг/действ.)



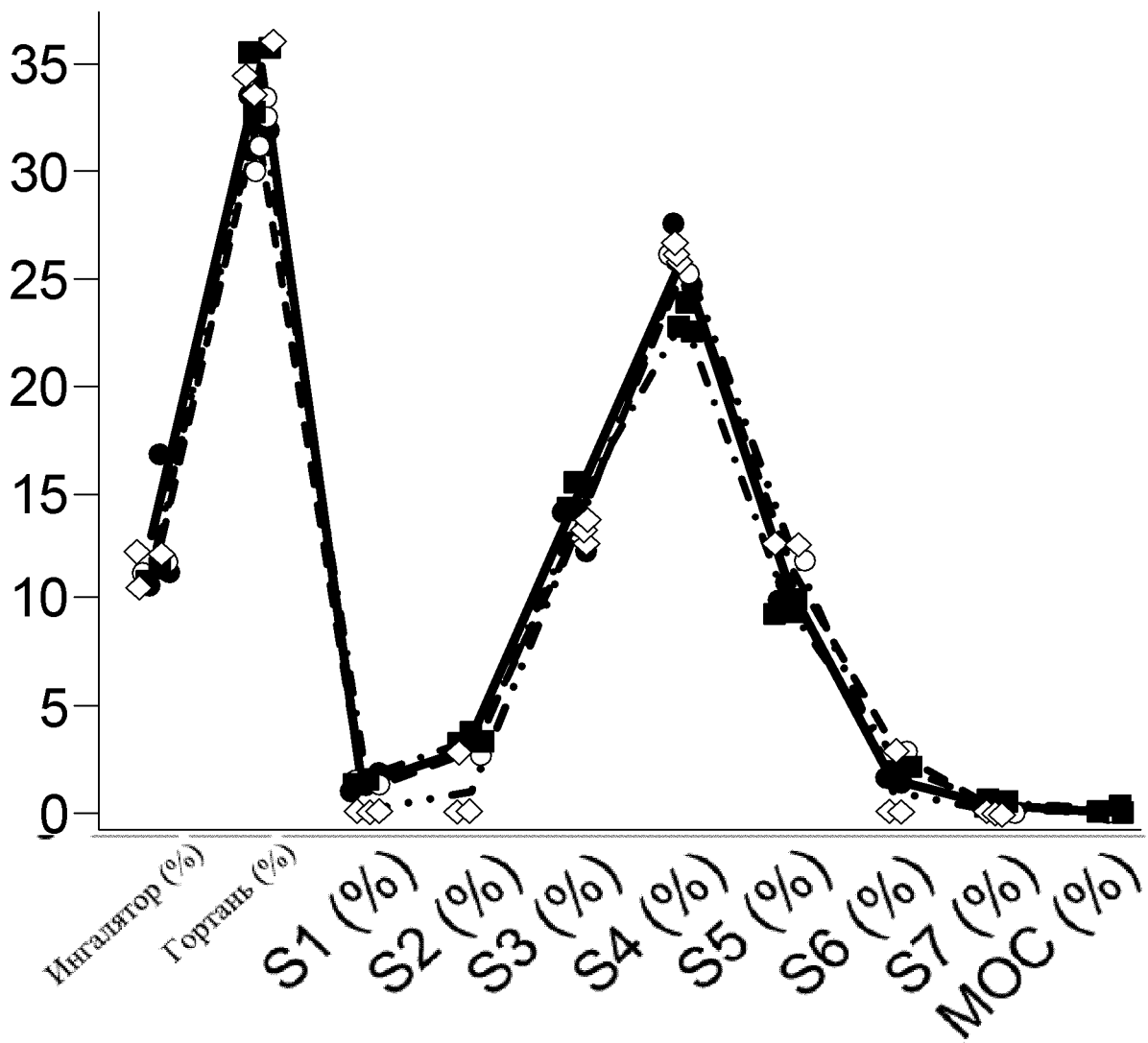
Фиг. 26



Фиг. 27



Фиг. 28



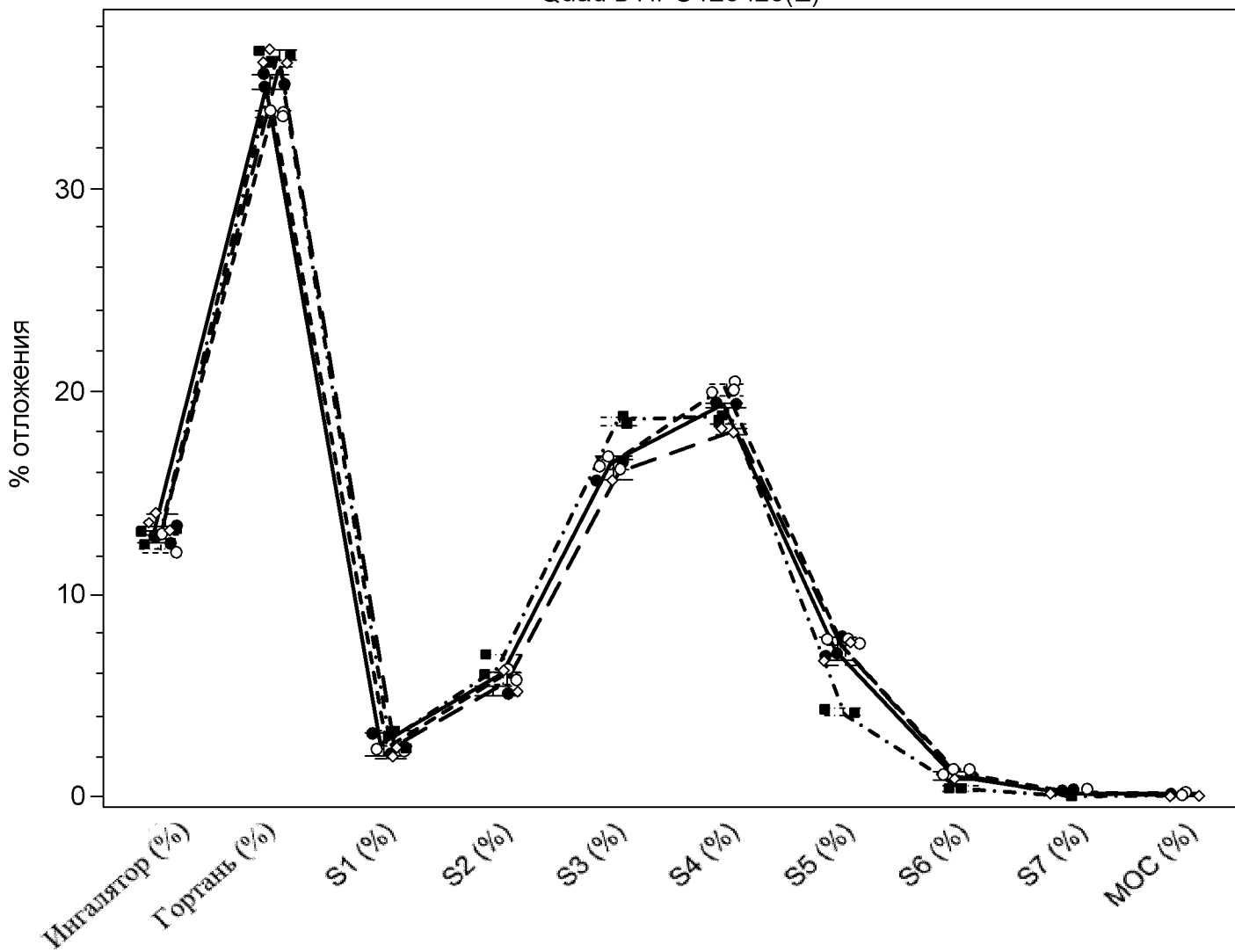
Фиг. 29

Изначально в условиях
окружающей среды

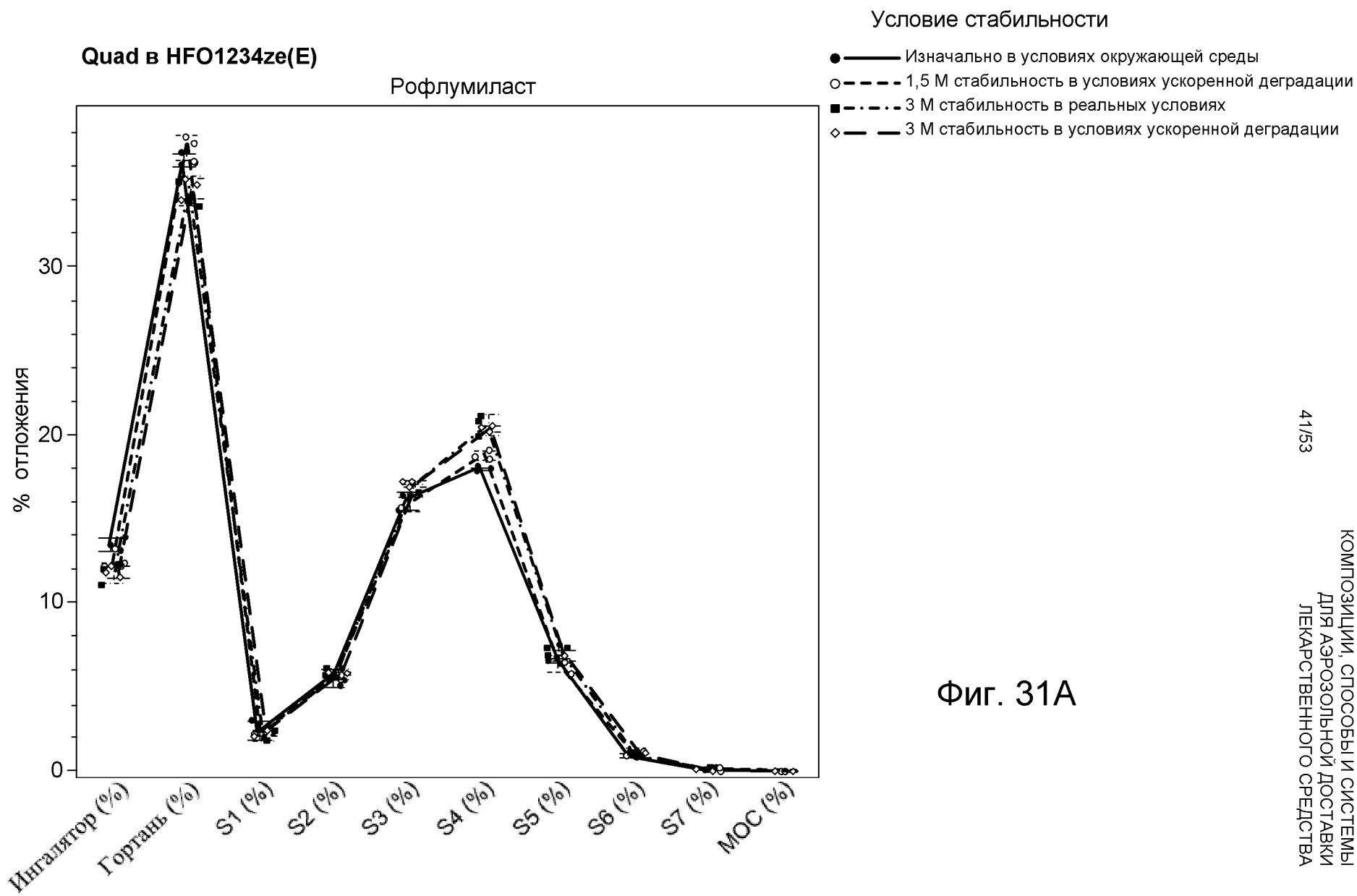
Композиция
Quad в HFO1234ze(E)

Информация о АФИ/тесте

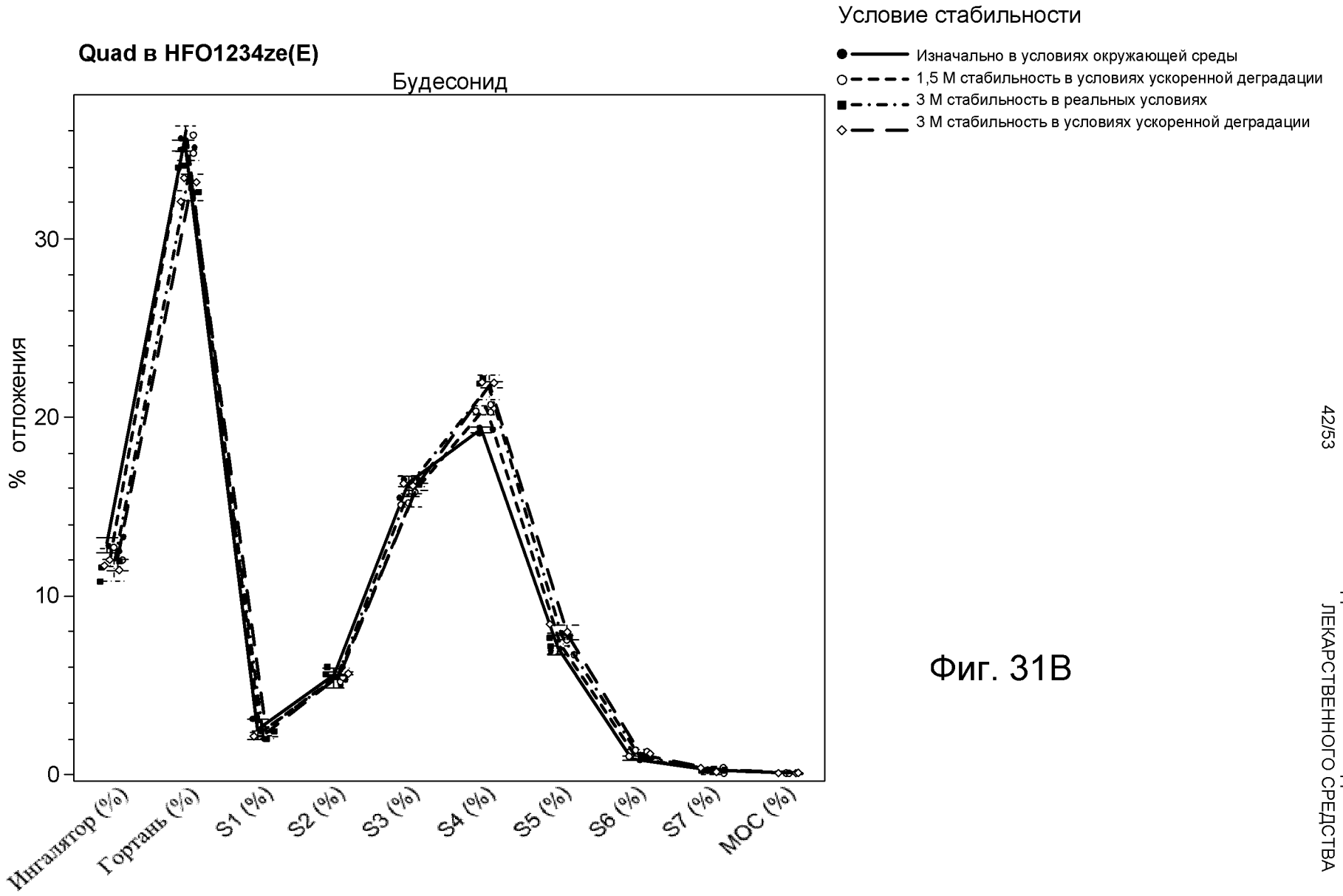
- — Будесонид
- — — — — — Формотерол
- — · · · · · Гликопирролят
- ◇ — - - - - - Рофлумиласт



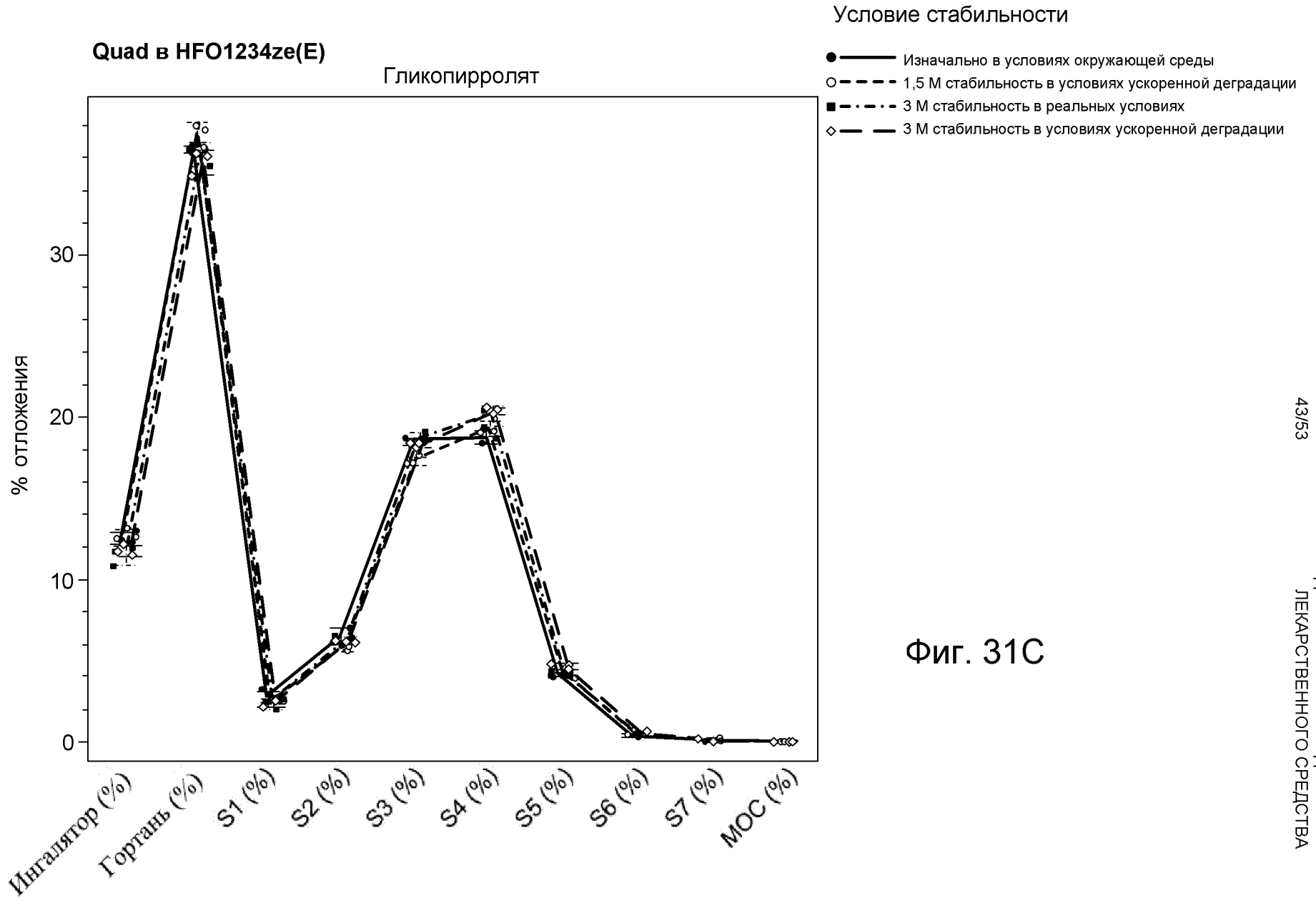
Фиг. 30



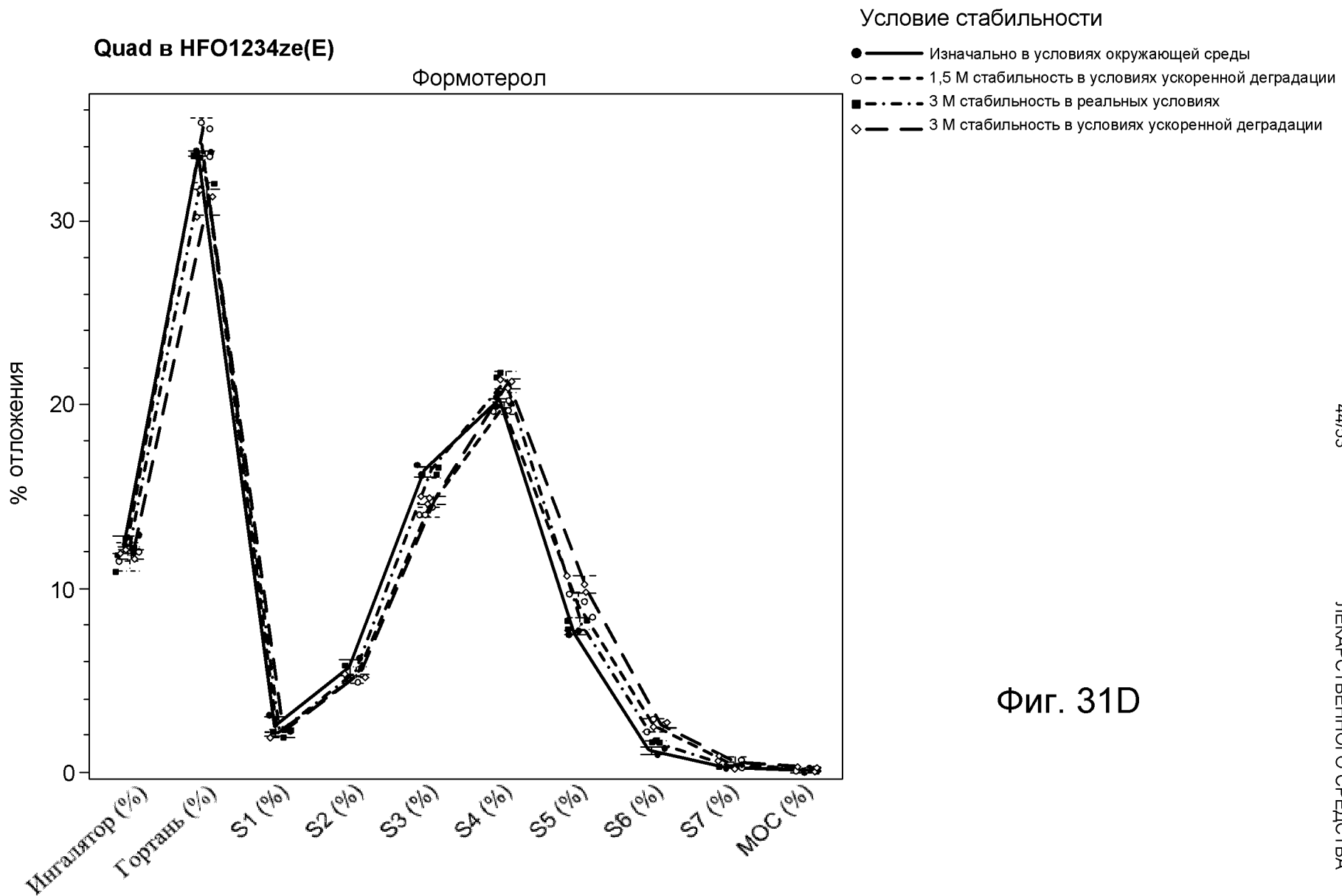
Фиг. 31А



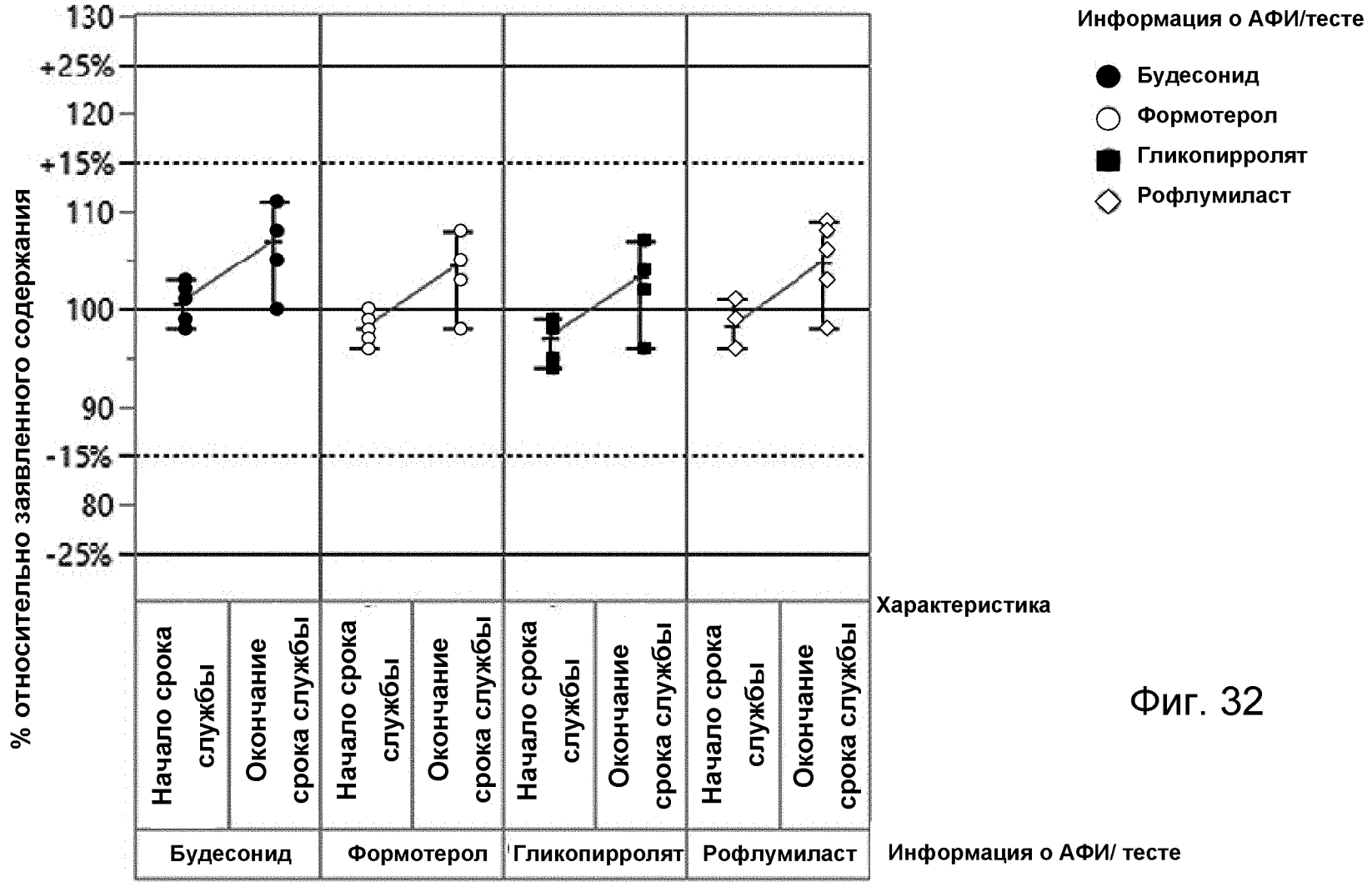
Фиг. 31В

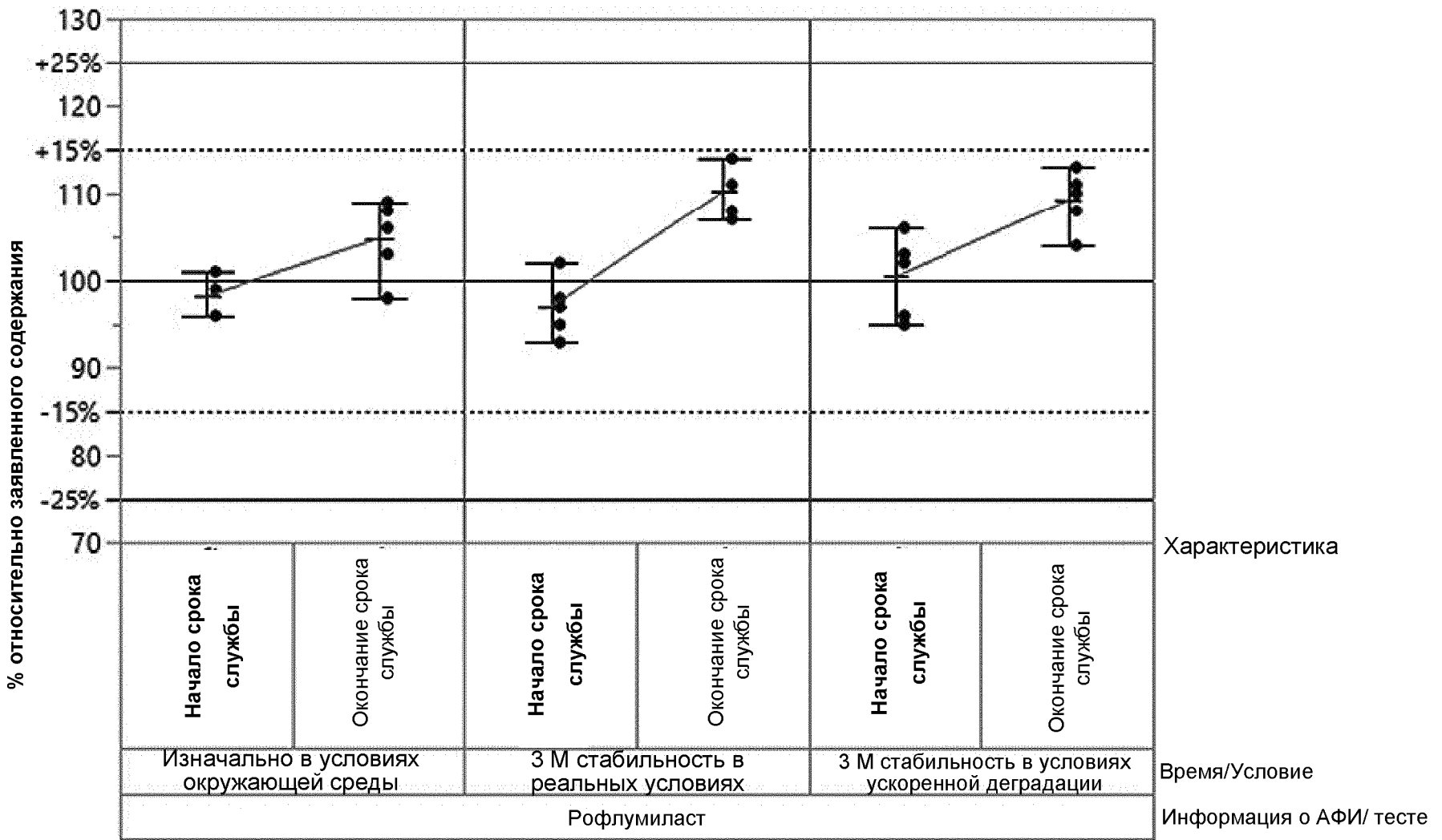


Фиг. 31С

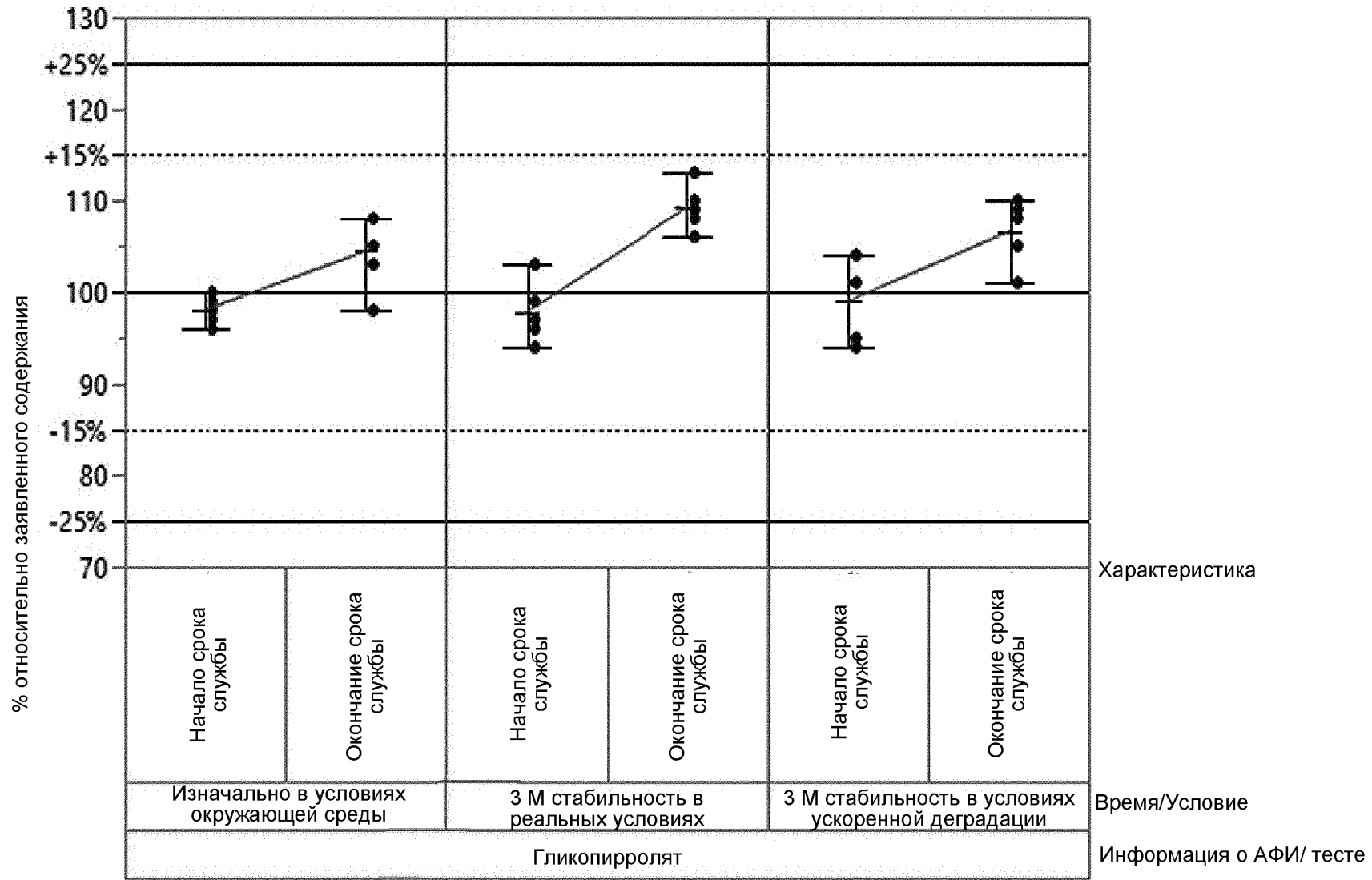


Фиг. 31D

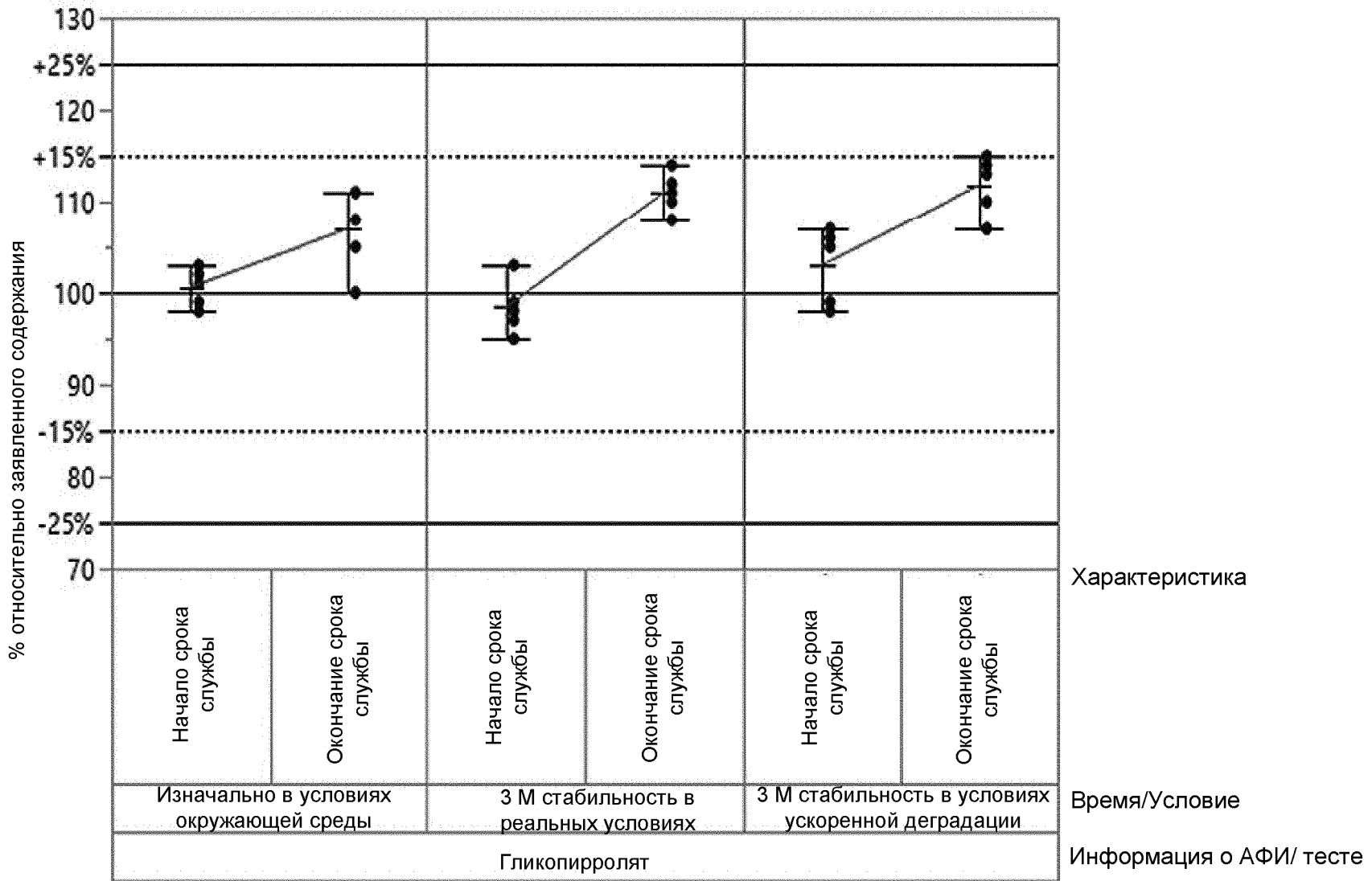




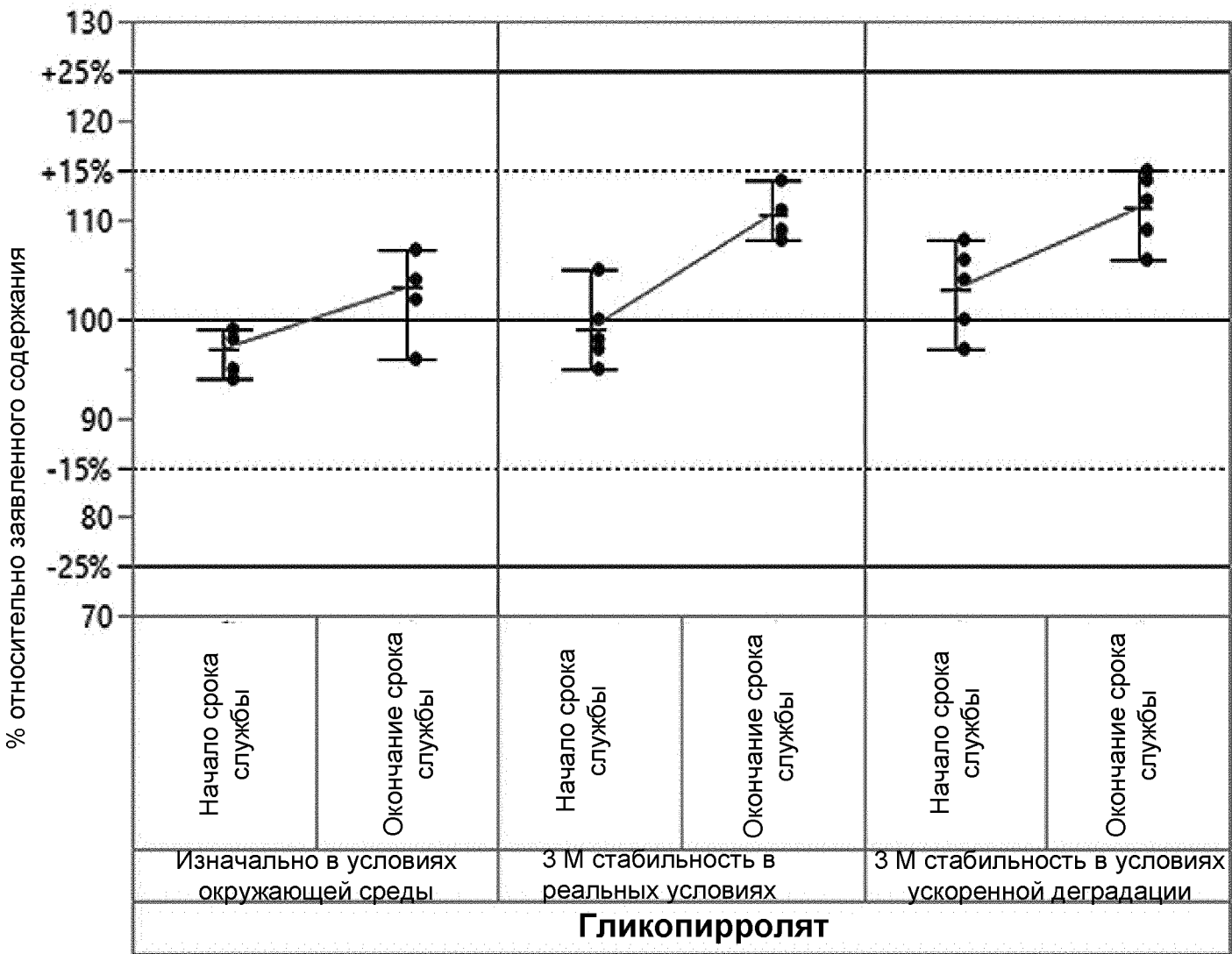
Фиг. 33А



Фиг. 33В



Фиг. 33С



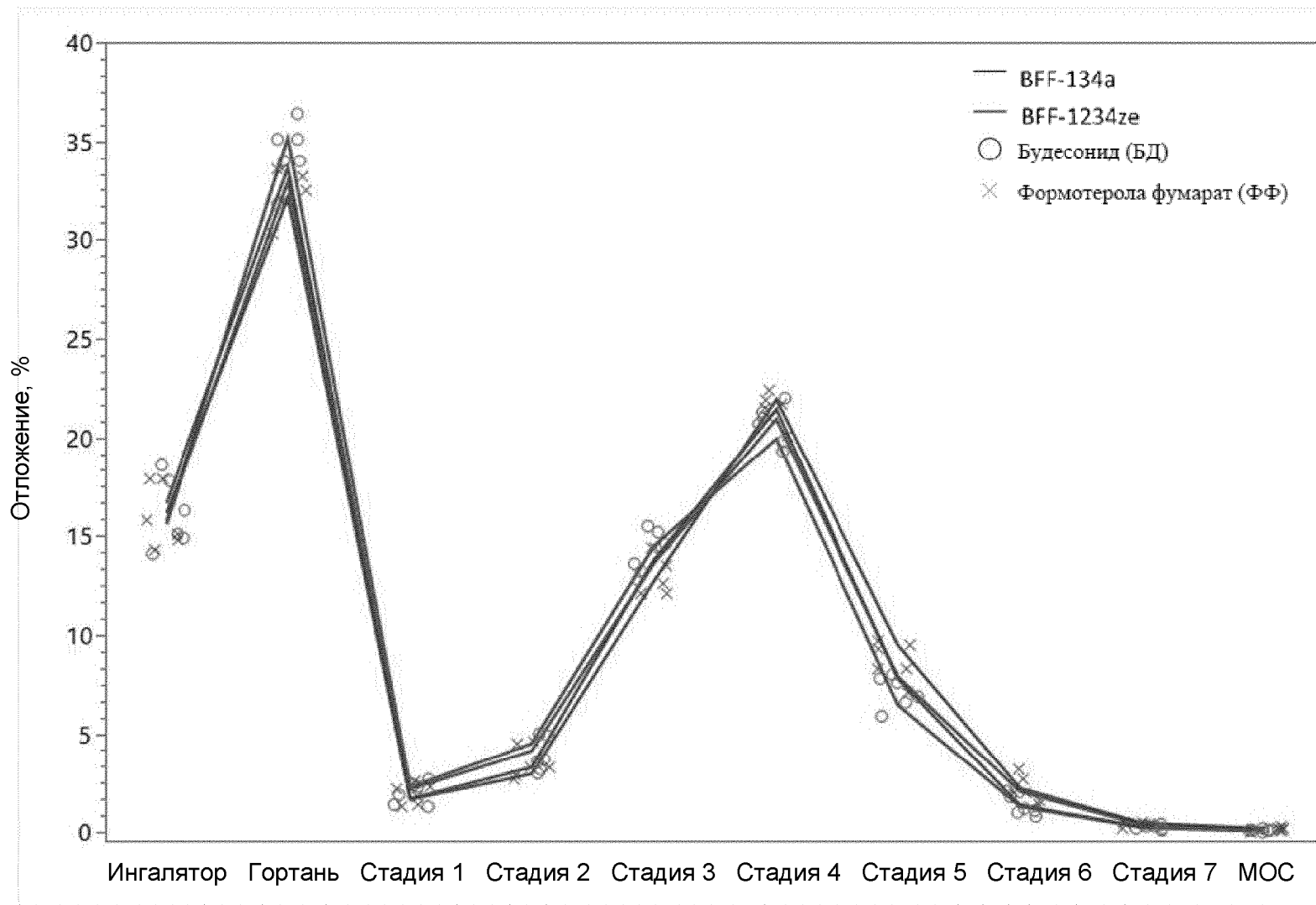
Гликопирролят

Характеристика

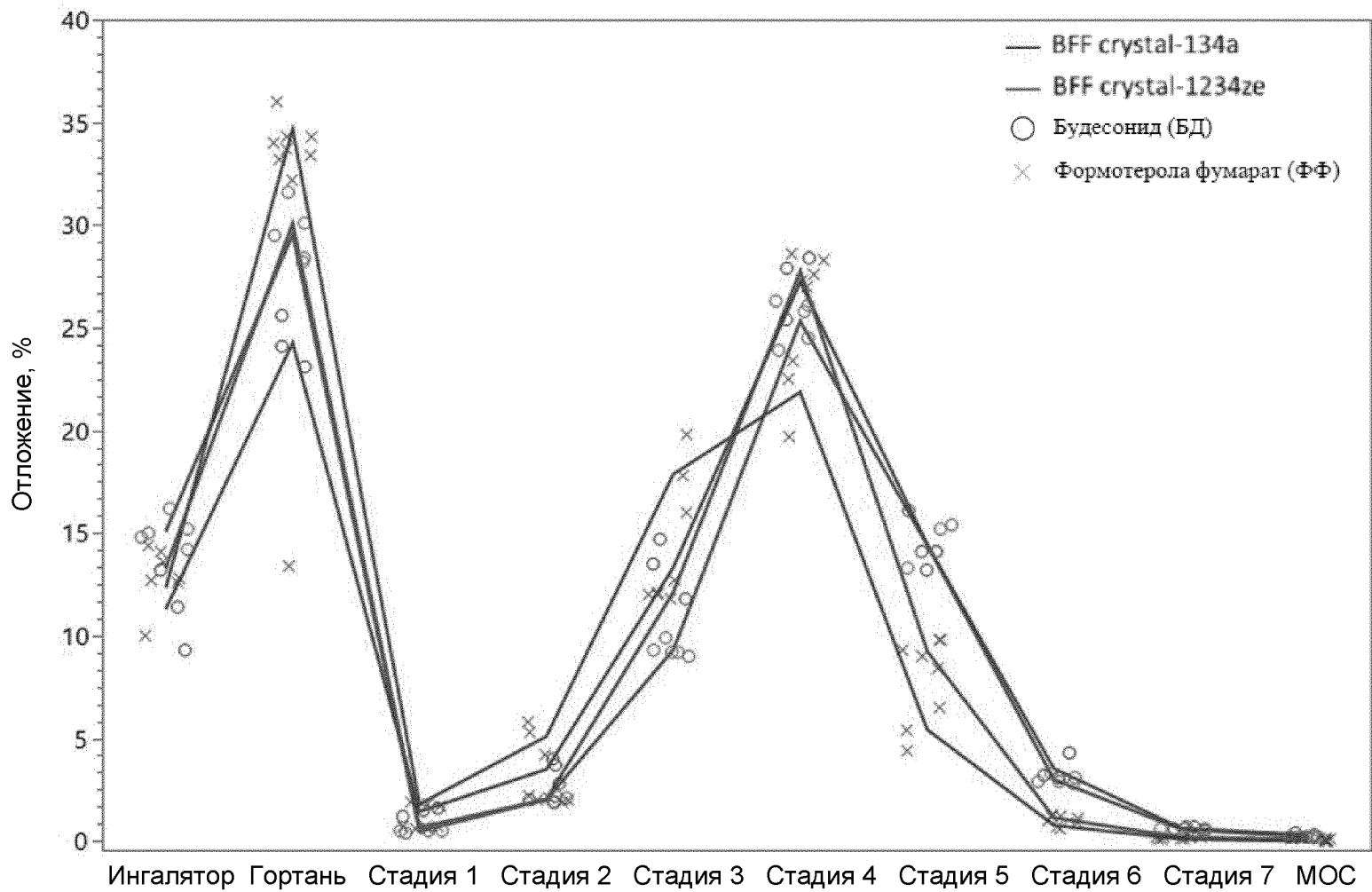
Время/Условие

Информация о АФИ/ тесте

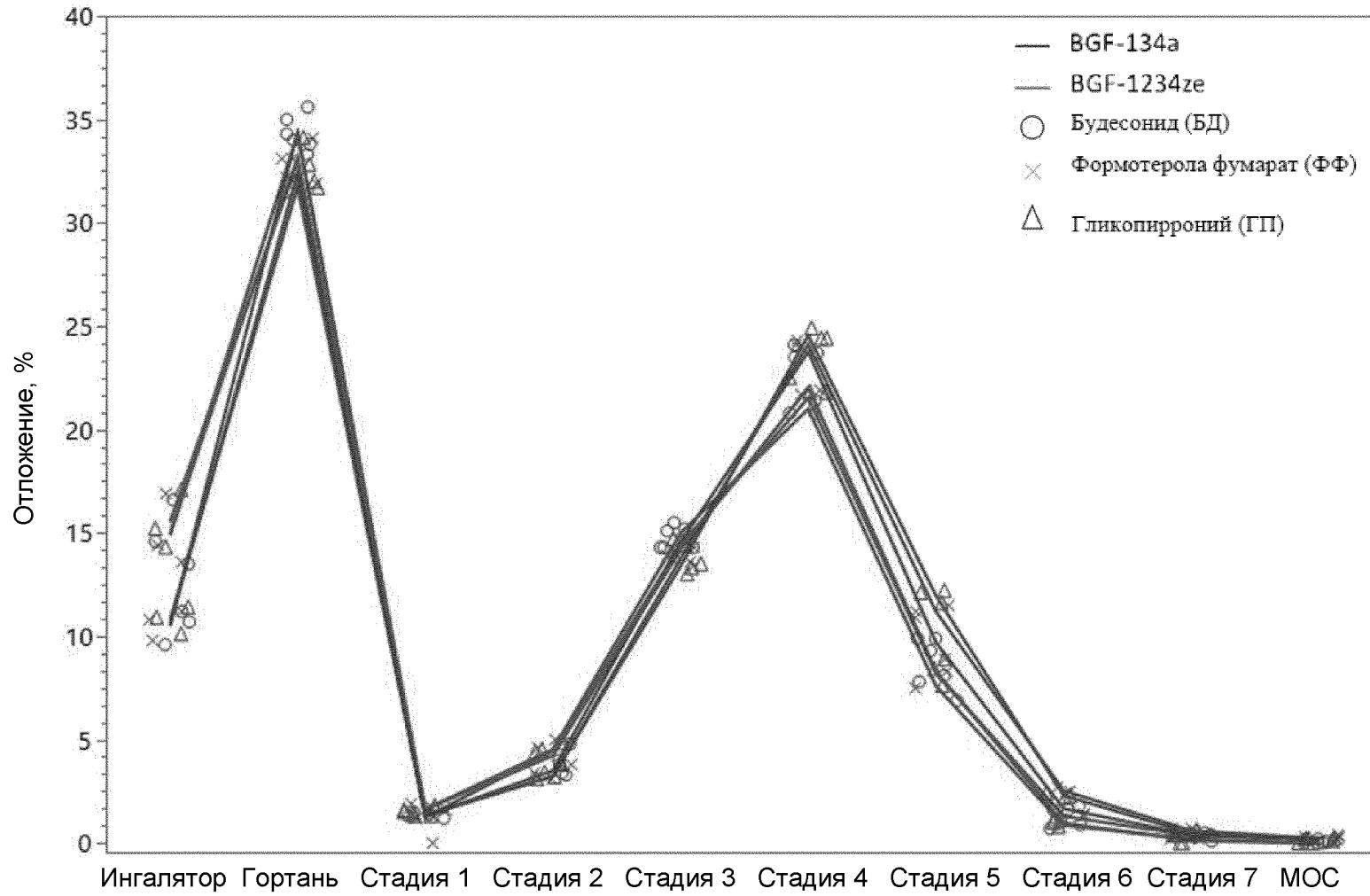
Фиг. 33D



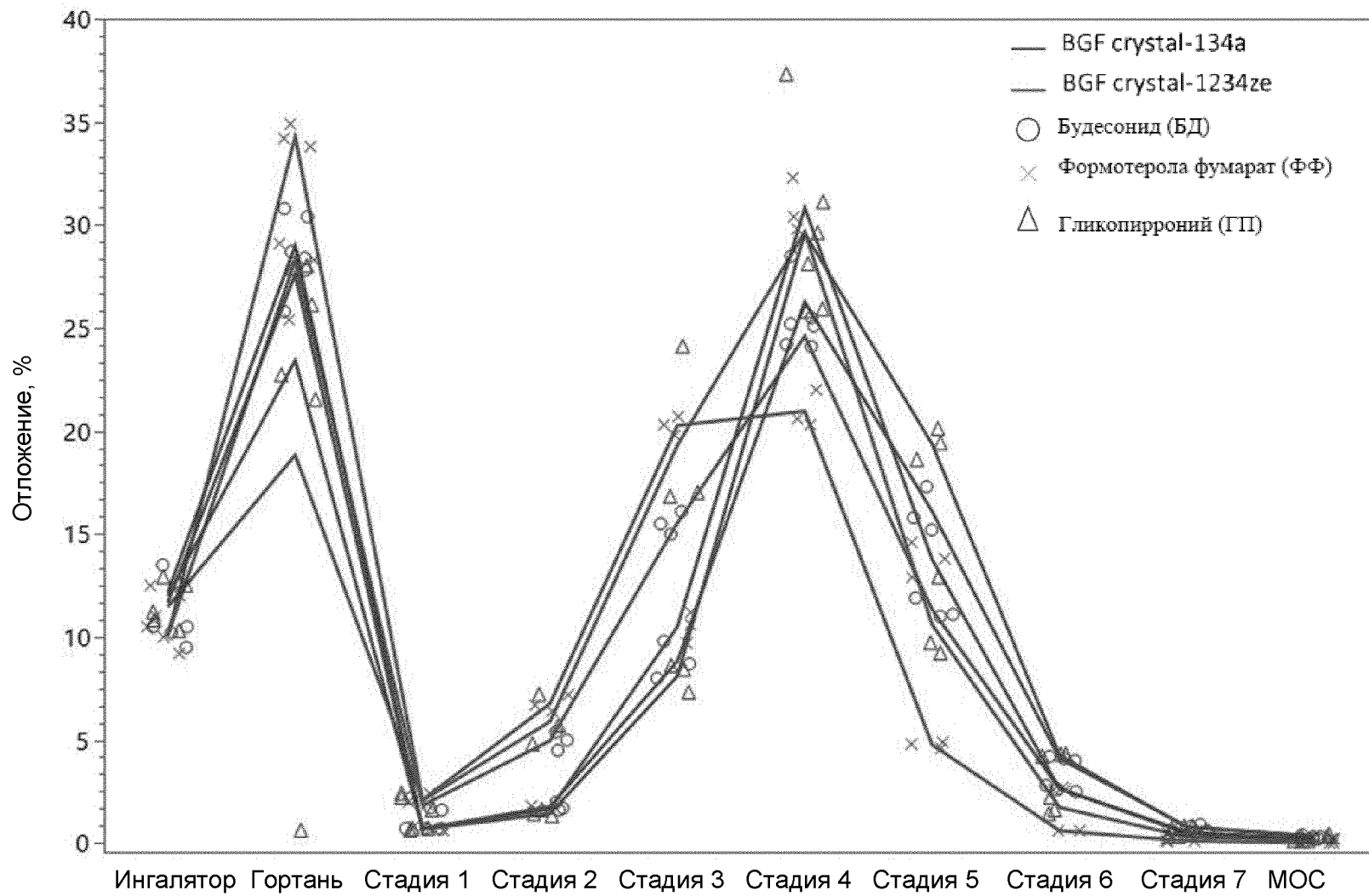
Фиг. 34



Фиг. 35



Фиг. 36



Фиг. 37