

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036707**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.10

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791780

(22) Дата подачи заявки
2016.05.17

**(54) ИНГАЛЯЦИОННЫЙ РАСТВОР ТИОТРОПИЯ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО
РАСПЫЛЕНИЯ**

(31) 1945/MUM/2015

(56) US-A1-2005058606
US-A1-2004019073
US-A1-2003215396

(32) 2015.05.18

(33) IN

(43) 2018.04.30

(86) PCT/IB2016/000783

(87) WO 2016/185282 2016.11.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛЕНМАРК СПЕШЕЛТИ С.А. (СН)

(72) Изобретатель:
**Дхуппад Ульхас (IN), Коппенхаген
Францискус (US), Чаудхари Сунил,
Раджуркар Суреш, Дхатрак
Чандракант, Касливал Алкеш (IN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к стерильной фармацевтической композиции в форме раствора, подходящего для введения с помощью небулайзера, для лечения респираторных заболеваний, содержащей тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль, воду, комплексообразующий агент, где комплексообразующий агент представляет собой динатрий ЭДТА и присутствует в концентрации менее чем 0,02 мас.%; и 0,9 мас.% хлорида натрия, при этом указанная композиция не содержит консервантов и имеет рН в диапазоне от 2,2 до 2,9. Настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции и ее применению для лечения респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у субъекта и набору, содержащему небулайзер, инструкции по применению небулайзера и указанную фармацевтическую композицию.

B1

036707

036707

B1

Родственная заявка

Настоящая заявка на патент испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 1945/MUM/2015, поданной 18 мая 2015 г., содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к стерильной фармацевтической композиции, содержащей тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль, для ингалирования субъекту (например, человеку) путем небулайзерного распыления. Настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции и ее применению для лечения респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у субъекта.

Уровень техники

Полагают, что антихолинергические агенты ингибируют рефлексы, опосредуемые блуждающим нервом, блокируя ацетилхолин у холинергического рецептора. Также полагают, что антихолинергические агенты ингибируют секрецию серозных и серозно-слизистых желез слизистой оболочки носа. Антихолинергические агенты для лечения или контроля респираторных расстройств включают тиотропий, окситропий, ипратропий, гликопирролат, аclidиний и их соли.

Один известный антихолинергический агент представляет собой бромид тиотропия, химическое наименование которого представляет собой (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1,0 $_{2,4}$]нонано-бромид моногидрат. В США бромид тиотропия выпускается компанией Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. в форме капсул SPIRIVA®, содержащих лактозу и 18 мкг тиотропия (что эквивалентно 22,5 мкг моногидрата бромида тиотропия), и ингаляционного раствора SPIRIVA® RESPIMAT, содержащего бромид тиотропия, воду для инъекций, эдетат натрия, хлорид бензалкония и соляную кислоту. Бромид тиотропия показан для поддерживающей терапии бронхоспазма, связанного с ХОБЛ, и для снижения обострений ХОБЛ.

В US 2004/0019073 описан водный ингаляционный раствор, содержащий тиотропий и консервант хлорид бензалкония.

Ингаляционные растворы обычно содержат консерванты, такие как хлорид бензалкония. Частое воздействие низких концентраций хлорида бензалкония может приводить к нежелательным явлениям. Некоторые исследования (Beasley et al., 1987, British Medical Journal, Vol. 294, 1197-1198; Beasley et al., 1988, Br. J. Clin. Pharmac. 25, 283-287; Miszkil et al., 1988, Br. J. Clin. Pharmac. 25, 157-163) также свидетельствуют о том, что многократное применение средств для лечения ХОБЛ, содержащих хлорид бензалкония, может привести к парадоксальной бронхоконстрикции, поскольку хлорид бензалкония обладает бронхоконстрикторными свойствами, в 7,4 раза менее мощными, чем гистамин. Более того, воздействие хлорида бензалкония может привести к профессиональной астме и может также вызвать дозозависимую бронхоконстрикцию.

Средства для лечения ХОБЛ часто выпускают в виде лекарственных форм для многократного применения, и их следует разводить до определенных концентраций, подходящих для лечения пациентов, или непосредственно доставлять с помощью дорогостоящего и сложного устройства. Это создает определенные проблемы при приготовлении конечной дозы и/или создании устройства для доставки. Например, средства для лечения ХОБЛ, требующие введения единичной дозы многодозовой лекарственной формы, иногда не содержат надлежащих инструкций по смешиванию или разбавлению, или инструкции по приготовлению и применению средства для лечения ХОБЛ могут быть трудно осуществимы на практике или могут быть легко утеряны. Еще большую озабоченность вызывает случайное разбавление или смешивание лекарственных средств для лечения ХОБЛ, что может привести к введению неправильной дозировки. Это может быть особенно вредно для пациентов, которые менее толерантны к более высоким дозам лекарственных средств от астмы. Неправильное смешивание также может привести к неудачному лечению, вследствие чего потребуется дополнительная медицинская помощь, тем самым увеличивая продолжительность и стоимость лечения, а также расходы на персонал, связанные с лечением.

Следовательно, существует потребность в улучшенном ингаляционном растворе, системе, наборе и способе облегчения симптомов, связанных с ХОБЛ.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к стерильной фармацевтической композиции для ингалирования пациенту (например, человеку) путем небулайзерного распыления. Указанная фармацевтическая композиция содержит тиотропий или его соль (например, фармацевтически приемлемую соль), воду, комплексобразующий агент, где комплексобразующий агент представляет собой натрий ЭДТА и присутствует в концентрации менее чем 0,02 мас.%; и 0,9 мас.% хлорида натрия; при этом указанная композиция не содержит консервантов и имеет pH в диапазоне от 2,2 до 2,9. Указанная фармацевтическая композиция может представлять собой раствор. Указанная фармацевтическая композиция может содержаться в емкости, подходящей для небулайзерного распыления. Фармацевтическую композицию можно вводить в распыленной форме для облегчения бронхоспазма у пациентов, страдающих ХОБЛ, или для снижения обострений ХОБЛ.

В одном варианте реализации стерильная фармацевтическая композиция представляет собой дозируемый распыляемый фармацевтический раствор для ингаляции, содержащий тиотропий или его соль. Указанный фармацевтический раствор можно вводить в распыляемой форме для облегчения бронхоспазма у субъекта, например у субъекта, страдающего ХОБЛ.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция или раствор согласно настоящему изобретению не содержит или по существу не содержит консерванта, включая, но не ограничиваясь ими, четвертично-аммониевые консерванты, такие как соль бензалкония (например, хлорид бензалкония). Например, фармацевтическая композиция или раствор могут содержать менее чем примерно 0,1 мас.% консерванта (или четвертичного аммониевого консерванта) (например, менее чем примерно 0,05%, менее чем примерно 0,02% или менее чем примерно 0,008%), в расчёте на 100% общей массы композиции или раствора.

В другом варианте реализации предложен стерильный дозируемый распыляемый фармацевтический раствор для ингаляции, содержащий тиотропий или его соль, при этом композиция не содержит или по существу не содержит комплексобразующего агента (такого как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). Например, фармацевтическая композиция или раствор могут содержать менее чем примерно 0,1 мас.% комплексобразующего агента (например, менее чем примерно 0,05%, менее чем примерно 0,02% или менее чем примерно 0,008%) в расчёте на общую массу композиции или раствора.

Другой вариант реализации представляет собой стерильный распыляемый фармацевтический раствор для ингалирования посредством небулайзерного распыления, содержащий тиотропий или его соль и 0,9 мас.% хлорида натрия, при этом указанная композиция не содержит или по существу не содержит (а) ЭДТА или ее соль и (b) соль бензалкония, такую как хлорид бензалкония. При этом pH указанного фармацевтического раствора составляет примерно 2,7.

В предпочтительном варианте реализации соль тиотропия в фармацевтической композиции или фармацевтическом растворе, описанных в настоящем документе, представляет собой бромид тиотропия, такой как бромид тиотропия моногидрат ((1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0 $_{2,4}$]нонанбромид моногидрат).

В другом варианте реализации соль тиотропия в фармацевтической композиции или фармацевтическом растворе, описанных в настоящем документе, представляет собой аморфный бромид тиотропия.

В другом варианте реализации соль тиотропия в фармацевтической композиции или фармацевтическом растворе, описанных в настоящем документе, представляет собой безводный бромид тиотропия.

В другом варианте реализации соль тиотропия в фармацевтической композиции или фармацевтическом растворе, описанных в настоящем документе, представляет собой безводный аморфный бромид тиотропия.

Фармацевтическая композиция или раствор могут содержать от примерно 0,001 до примерно 0,3 мг тиотропия или его соли (такой как бромид тиотропия), например от примерно 0,010 до примерно 0,280 мг; от примерно 0,020 до примерно 0,260 мг; от примерно 0,025 до примерно 0,240 мг; от примерно 0,005 до примерно 0,1 мг; от примерно 0,005 до примерно 0,05 мг; от примерно 0,01 до примерно 0,04 мг; от примерно 0,02 до примерно 0,07 мг; от примерно 0,04 до примерно 0,08 мг; от примерно 0,04 до примерно 0,10 мг; от примерно 0,05 до примерно 0,15 мг; от примерно 0,10 до примерно 0,19 мг; от примерно 0,15 до примерно 0,20 мг; от примерно 0,20 до примерно 0,25 мг или от примерно 0,26 до примерно 0,30 мг тиотропия или его соли. Фармацевтическая композиция или раствор могут содержать от примерно 0,001 до примерно 0,3 мг тиотропия или его соли (такой как бромид тиотропия), например от примерно 0,010 до примерно 0,280 мг; от примерно 0,020 до примерно 0,260 мг; от примерно 0,025 до примерно 0,240 мг; от примерно 0,005 до примерно 0,1 мг; от примерно 0,005 до примерно 0,05 мг; от примерно 0,01 до примерно 0,04 мг; от примерно 0,02 до примерно 0,07 мг; от примерно 0,04 до примерно 0,08 мг; от примерно 0,04 до примерно 0,10 мг; от примерно 0,05 до примерно 0,15 мг; от примерно 0,10 до примерно 0,19 мг; от примерно 0,15 до примерно 0,20 мг; от примерно 0,20 до примерно 0,25 мг или от примерно 0,26 до примерно 0,30 мг тиотропия на разовую дозу фармацевтической композиции или раствора.

Фармацевтическая композиция или раствор могут содержать от примерно 0,0001 до примерно 0,030 мас.% тиотропия или его соли (такой как бромид тиотропия), например, от примерно 0,0002 до примерно 0,02 мас.%; от примерно 0,0003 до примерно 0,01 мас.%; от примерно 0,0005 до примерно 0,008 мас.%; от примерно 0,0002 до примерно 0,001 мас.%; от примерно 0,001 до примерно 0,005 мас.%; от примерно 0,006 до примерно 0,010 мас.%; от примерно 0,011 до примерно 0,015 мас.%; от примерно 0,016 до примерно 0,020 мас.%; от примерно 0,021 до примерно 0,025 мас.% или от примерно 0,026 до примерно 0,030 мас.% тиотропия или его соли в расчёте на 100% общей массы фармацевтической композиции или раствора.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция или раствор, предложенные в настоящем документе, имеют длительный срок хранения, т.е. они являются стабильными в течение длительного хранения. Фармацевтическая композиция или раствор могут содержать более чем примерно 80%, например более чем примерно 85%, более чем примерно 90%, более чем примерно 95% или более чем примерно 98% изначального количества тиотропия или его соли в фармацевтической композиции или растворе после хранения в течение от 3 до 6 месяцев или 1, 2 или 3 лет при 25°C при хранении в подхо-

дядшей емкости из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП).

Другой вариант реализации представляет собой емкость, содержащую фармацевтическую композицию или раствор согласно настоящему изобретению, при этом объем композиции или раствора составляет от примерно 0,1 до примерно 5 мл, например от примерно 1 до примерно 3 мл или от примерно 1,5 до примерно 2,5 мл. В другом варианте реализации объем раствора тиотропия согласно настоящему изобретению составляет от примерно 0,05 до примерно 1,0 мл; например от примерно 0,1 до примерно 0,9 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,8 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,7 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,6 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,5 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,4 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,3 мл или от примерно 0,1 до примерно 0,2 мл.

Фармацевтическая композиция или раствор могут иметь рН от примерно 2,0 до примерно 6,0. Например, фармацевтическая композиция или раствор могут иметь рН от примерно 2,0 до примерно 4,0. Предпочтительный диапазон рН растворов бромида тиотропия составляет от примерно 2,0 до примерно 4,5, предпочтительно от примерно 2,5 до 3,5, наиболее предпочтительно от примерно 2,7 до примерно 3,2.

В другом варианте реализации настоящего изобретения ингаляционный раствор имеет рН от примерно 2,2 до примерно 2,9.

Осмоляльность фармацевтической композиции или раствора может составлять от примерно 200 до примерно 500 мОсм/кг. В других вариантах реализации настоящего изобретения осмоляльность раствора может составлять от примерно 275 до примерно 325 мОсм/кг.

В другом варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от примерно 0,002 до примерно 0,01% мас./мас. тиотропия или любой его фармацевтически приемлемой соли, от примерно 0 до примерно 0,01% мас./мас. ЭДТА, примерно 0,9% хлорида натрия, при этом композиция не содержит консервант и при этом композиция имеет рН в диапазоне от примерно 2,0 до 4,0.

Другой вариант реализации представляет собой предварительно упакованный, стерильный, предварительно смешанный, предварительно отмеренный ингаляционный раствор бромида тиотропия. Предпочтительно указанный раствор представляет собой раствор, готовый к применению, который не требует какого-либо смешивания или разбавления субъектом перед введением. Раствор можно вводить для облегчения бронхоспазма у субъекта, страдающего ХОБЛ.

Другой вариант реализации представляет собой одну или более предварительно заполненных емкостей, содержащих фармацевтическую композицию или раствор согласно настоящему изобретению. В одном варианте реализации каждая емкость содержит однократную дозировку фармацевтической композиции или раствора согласно настоящему изобретению, содержащих терапевтически эффективное количество тиотропия или его соли для лечения ХОБЛ. В одном варианте реализации каждая емкость содержит стерильный, предварительно смешанный, предварительно отмеренный, по существу не содержащий хлорида бензалкония ингаляционный раствор, содержащий однократную дозу терапевтически эффективного количества тиотропия или его соли в одной емкости.

Другой вариант реализации представляет собой способ введения тиотропия или его соли, включающий введение посредством ингаляции субъекту фармацевтической композиции или раствора согласно настоящему изобретению.

Другой вариант реализации представляет собой способ облегчения бронхоспазма (например, связанного с ХОБЛ), включающий введение посредством ингаляции нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции или раствора согласно настоящему изобретению.

Другой вариант реализации представляет собой набор и/или систему для введения бронхорасширяющего средства для облегчения бронхоспазма, например бронхоспазма, связанного с ХОБЛ. Набор и/или система могут содержать фармацевтическую композицию или раствор согласно настоящему изобретению. В одном варианте реализации набор и/или система содержит ингаляционный раствор согласно настоящему изобретению, содержащий терапевтически эффективное количество тиотропия в предварительно упакованной, предварительно отмеренной, предварительно смешанной и/или единичной лекарственной форме для лечения ХОБЛ. В другом варианте реализации предварительно упакованный ингаляционный набор и/или система содержит одну или более предварительно смешанных, предварительно отмеренных флаконов с разовыми дозами, содержащих фармацевтическую композицию или раствор согласно настоящему изобретению, содержащий терапевтически эффективное количество тиотропия для лечения бронхоспазма (например, связанного с ХОБЛ), и инструкции по их применению.

Другой вариант реализации представляет собой набор, содержащий небулайзер, инструкции по применению небулайзера и флаконы с разовыми дозами, содержащие фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению.

Другой вариант реализации представляет собой набор для лечения, предотвращения или улучшения одного или более симптомов заболеваний или расстройств, связанных с бронхоконстрикцией, который содержит:

- (i) небулайзер;
- (ii) композицию, распыляемую посредством небулайзера, для лечения, предотвращения или улуч-

шения одного или более симптомов заболеваний или расстройств, связанных с бронхоконстрикцией (например, фармацевтическую композицию или раствор согласно настоящему изобретению), который содержит:

- (a) тиотропий или его соль и
- (b) воду.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ получения ингаляционного раствора, содержащего тиотропий, для применения для облегчения бронхоспазма, связанного с ХОБЛ. В одном варианте реализации указанный способ включает стадии:

- (a) растворение тиотропия или его соли в воде;
- (b) необязательное добавление фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как буфер, комплексообразующий агент, агент, регулирующий тоничность, или любые их комбинации, к раствору из стадии (a);
- (c) необязательное доведение pH раствора (например, раствора из стадии (a) или стадии (b)) фармацевтически приемлемой кислотой;
- (d) необязательное фильтрование раствора (например, через фильтр 0,2 мкм) и
- (e) заполнение раствором подходящей емкости.

В другом варианте реализации способ включает стадии:

- (a) растворение тиотропия или его соли в воде;
- (b) необязательное добавление фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как буфер, комплексообразующий агент, агент, регулирующий тоничность или любые их комбинации, к раствору из стадии (a);
- (c) необязательное доведение pH раствора (например, раствора из стадии (a) или стадии (b)) фармацевтически приемлемой кислотой;
- (d) фильтрование раствора (например, через фильтр 0,2 мкм) и
- (e) заполнение раствором подходящей емкости.

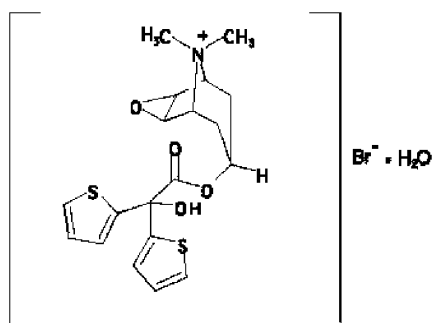
Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к устройству, содержащему тиотропий или его соль, например, для применения для облегчения симптомов ХОБЛ.

Другие задачи, признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники с учетом следующего подробного описания изобретения и сопутствующих чертежей.

Подробное описание изобретения

Соли тиотропия включают, но не ограничиваются ими, соли присоединения кислот и их основные соли, их сольваты и любую их смесь. Подходящие соли тиотропия включают, но не ограничиваются ими, соли галогенидов, такие как бромидные, хлоридные и йодидные соли. Эти и другие соли описаны, например, в патенте США RE 39820, который полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки. Получение моногидрата бромида тиотропия описано в патенте США № 6777423, который полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки. Тиотропий и его соли можно вводить для обеспечения эффекта бронходилатации и облегчения симптомов, связанных с ХОБЛ.

Бромид тиотропия имеет молекулярную массу 472,416 г/моль и эмпирическую формулу $C_{19}H_{22}BrNO_4S_2$. Моногидрат бромида тиотропия является умеренно растворимым в воде и растворимым в метаноле. Известная химическая структура моногидрата бромида тиотропия представляет собой следующую:



Термин "тиотропий" в настоящем документе включает его кислоты, соли, сложные эфиры, гидраты, полиморфы, полугидраты, сольваты и производные.

2-Гидрокси-2,2-дитиофен-2-илуксусная кислота представляет собой примесь тиотропия, идентифицируемую в настоящем изобретении как примесь А.

В настоящем изобретении тиотропий может быть представлен во множестве фармацевтически приемлемых носителей, включая, но не ограничиваясь ими, водный или водно-спиртовой раствор или любой другой водный раствор, содержащий фармацевтически приемлемое количество осмотического агента.

В предпочтительном варианте реализации соли тиотропия в фармацевтической композиции или фармацевтическом растворе, описанных в настоящем документе, представляет собой бромид тиотропия,

такой как моногидрат бромида тиотропия ((1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0_{2,4}]нонанбромида моногидрат).

В другом варианте реализации соль тиотропия в фармацевтической композиции или фармацевтическом растворе, описанных в настоящем документе, представляет собой аморфный бромид тиотропия.

В другом варианте реализации соль тиотропия в фармацевтической композиции или фармацевтическом растворе, описанных в настоящем документе, представляет собой безводный бромид тиотропия.

В другом варианте реализации соль тиотропия в фармацевтической композиции или фармацевтическом растворе, описанных в настоящем документе, представляет собой безводный аморфный бромид тиотропия.

Для лечения показаний с помощью терапевтического агента, "эффективное количество" терапевтического агента определяют врачи и специалисты в данной области, и оно включает количество, эффективное для лечения, уменьшения, облегчения, улучшения, устранения или предотвращения одного или более симптомов состояния, подлежащего лечению, или наоборот, состояния, которого следует избегать, или иным образом обеспечения клинически определяемого благоприятного изменения состояния или его последствий.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена стерильная фармацевтическая композиция тиотропия для ингаляции, в которой композиция по существу не содержит консервант, предпочтительно по существу не содержит хлорид бензалкония, для лечения бронхоспазма, связанного с ХОБЛ.

Композиция "по существу не содержит хлорид бензалкония" или "не содержит по существу хлорид бензалкония", когда количество хлорида бензалкония не является достаточным для существенного действия в качестве консерванта для фармацевтической композиции или раствора. Более того, в композиции, "по существу не содержащей хлорид бензалкония" или "не содержащей по существу хлорид бензалкония", хлорид бензалкония может присутствовать в концентрации менее 0,008% мас./мас. в расчёте на общую массу композиции или раствора. Термин "по существу не содержащий консервант" означает, что консервант может присутствовать в концентрации менее 0,008% мас./мас. в расчёте на общую массу композиции или раствора.

Как правило, фармацевтические ингаляционные растворы содержат консервант, такой как хлорид бензалкония. Одной из проблем данных растворов является то, что хлорид бензалкония может вызвать парадоксальную бронхоконстрикцию, если раствор вводят повторно через короткие промежутки времени, а частые воздействия хлорида бензалкония могут приводить к профессиональной астме. Другая проблема заключается в том, что при вдыхании пациентами хлорид бензалкония может вызывать дозозависимую бронхоконстрикцию. Ингаляционные растворы согласно настоящему изобретению могут быть предложены без хлорида бензалкония, что делает их подходящими особенно в ситуациях, когда ингаляционный раствор вводят повторно в течение короткого периода времени. Кроме того, введение пациенту ингаляционного раствора, по существу не содержащего хлорида бензалкония, уменьшает сопутствующую предрасположенность к нежелательным явлениям, связанным с хлоридом бензалкония отдельно или в комбинации с другими вспомогательными веществами и/или тиотропием. Это также устраняет токсичность и другие нежелательные явления, связанные с хлоридом бензалкония.

Ингаляционные растворы согласно настоящему изобретению также могут быть обеспечены как стерильные средства с единичной дозой.

Другой вариант реализации настоящего изобретения обеспечивает стерильную композицию фармацевтического раствора с разовой дозой для ингаляции посредством небулайзерного распыления, содержащую тиотропий или его соль, где композиция по существу не содержит комплексообразующий агент, такой как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА).

Один вариант реализации представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую:

(i) тиотропий или его фармацевтически приемлемые соли и

(ii) воду,

при этом указанная композиция не содержит консервант или комплексообразующий агент.

Низкие уровни pH, особенно ниже 3,2, являются предпочтительными для долгосрочной стабильности солей тиотропия в составе. Отсутствие или уменьшение концентрации добавленной ЭДТА также помогает уменьшить парадоксальное действие, связанное с кашлем.

В другом варианте реализации настоящего изобретения ингаляционный раствор имеет pH от примерно 2,0 до примерно 6,0. В другом варианте реализации раствор имеет pH от примерно 2,0 до примерно 4,0. Предпочтительный диапазон pH растворов бромида тиотропия составляет от примерно 2,0 до примерно 4,5, предпочтительно от примерно 2,5 до 3,5, наиболее предпочтительно от примерно 2,7 до примерно 3,2.

В другом варианте реализации настоящего изобретения ингаляционный раствор имеет pH от примерно 2,2 до примерно 2,9.

pH можно регулировать путем добавления одной или более фармацевтически приемлемых кислот. Примеры подходящих фармацевтически приемлемых кислот включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фос-

форная кислота и их комбинации. Примеры других подходящих фармакологически приемлемых кислот включают органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, уксусная кислота, муравьиная кислота и/или пропионовая кислота. В одном варианте реализации pH регулируют 1n. соляной кислотой или 1n. серной кислотой. В другом варианте реализации pH регулируют с помощью одной или более органических кислот, выбранных из аскорбиновой кислоты, фумаровой кислоты и лимонной кислоты. Предпочтительной органической кислотой является лимонная кислота. Если необходимо, также можно применять смеси вышеуказанных кислот, особенно в случае кислот, которые обладают другими свойствами в дополнение к их подкисляющим свойствам, например тех, которые действуют как ароматизаторы или антиоксиданты, такие как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота.

Ингаляционный раствор согласно настоящему изобретению может содержать цитрат натрия в концентрации от примерно 0,1 до примерно 1,0% (мас./мас.) и лимонную кислоту в концентрации от примерно 0,1 до 1,0% (мас./мас.) для контроля pH.

Ингаляционный раствор необязательно может содержать буфер. Общие и биологические буферы в диапазоне pH от примерно 2,0 до примерно 8,0 включают, но не ограничиваются ими, ацетатный, барбиталовый, боратный, Бриттона-Робинсона, какодилатный, цитратный, коллидиновый, формиатный, малеатный, Мак-Илвейна, фосфатный, Придо-Уорда, сукцинатный, цитрат-фосфат-боратный (Теорелла-Стенхагена), веронал-ацетатный, MES, BIS-TRIS, ADA, ACES, PIPES, MOPSO, BIS-TRIS PROPANE, BES, MOPS, TES, HEPES, DIPSO, MOBS, TAPSO, TRIZMA, HEPPSO, POPSO, TEA, EPPS, TRICINE, GLY-GLY, VICINE, HEPBS, TAPS и AMPD буферы.

В другом варианте реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество тиотропия может включать от примерно 0,001 до примерно 0,3 мг бромида тиотропия. Терапевтически эффективные количества также могут включать следующие промежуточные диапазоны бромида тиотропия: от примерно 0,010 до примерно 0,280 мг; от примерно 0,020 до примерно 0,260 мг; от примерно 0,025 до примерно 0,240 мг; от примерно 0,005 до примерно 0,1 мг; от примерно 0,005 до примерно 0,05 мг; от примерно 0,01 до примерно 0,04 мг; от примерно 0,02 до примерно 0,07 мг; от примерно 0,04 до примерно 0,08 мг; от примерно 0,04 до примерно 0,10 мг; от примерно 0,05 до примерно 0,15 мг; от примерно 0,10 до примерно 0,19 мг; от примерно 0,15 до примерно 0,20 мг; от 0,20 до примерно 0,25 мг и от примерно 0,26 до примерно 0,30 мг. Фармацевтическая композиция или раствор могут содержать от примерно 0,001 до примерно 0,3 мг тиотропия или его соли (такой как бромид тиотропия), например от примерно 0,010 до примерно 0,280 мг; от примерно 0,020 до примерно 0,260 мг; от примерно 0,025 до примерно 0,240 мг; от примерно 0,005 до примерно 0,1 мг; от примерно 0,005 до примерно 0,05 мг; от примерно 0,01 до примерно 0,04 мг; от примерно 0,02 до примерно 0,07 мг; от примерно 0,04 до примерно 0,08 мг; от примерно 0,04 до примерно 0,10 мг; от примерно 0,05 до примерно 0,15 мг; от примерно 0,10 до примерно 0,19 мг; от примерно 0,15 до примерно 0,20 мг; от примерно 0,20 до примерно 0,25 мг или от примерно 0,26 до примерно 0,30 мг тиотропия на единичную дозировку фармацевтической композиции или раствора.

В другом варианте реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество тиотропия может включать от примерно 0,0001 до примерно 0,030 мас.% бромида тиотропия, включая следующие промежуточные диапазоны бромида тиотропия: от примерно 0,0002 до примерно 0,02 мас.%; от примерно 0,0003 до примерно 0,01 мас.%; от примерно 0,0005 до примерно 0,008 мас.%; от примерно 0,0002 до примерно 0,001 мас.%; от примерно 0,001 до примерно 0,005 мас.%; от примерно 0,006 до примерно 0,010 мас.%; от примерно 0,011 до примерно 0,015 мас.%; от примерно 0,016 до примерно 0,020 мас.%; от примерно 0,021 до примерно 0,025 мас.% или от примерно 0,026 до примерно 0,030 мас.%.

Один вариант реализации представляет собой фармацевтический раствор, подходящий для введения с помощью небулайзера, состоящий по существу из

(a) от примерно 0,0005 до примерно 0,008% мас./мас. тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли,

(b) от примерно 0 до примерно 0,008% динатрия ЭДТА;

(c) от примерно 0 до примерно 0,9% хлорида натрия и

(d) воды

в расчете на 100% общей массы фармацевтического раствора, при этом pH фармацевтической композиции составляет от примерно 2 до примерно 4 (например, примерно 2,7). В одном предпочтительном варианте реализации указанная фармацевтическая композиция не содержит или по существу не содержит четвертичные аммониевые консерванты. В другом предпочтительном варианте реализации указанная фармацевтическая композиция не содержит или по существу не содержит консерванты.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция или раствор, предложенные в настоящем документе, имеют длительный срок хранения, т.е. он является стабильным в течение длительного периода. Фармацевтическая композиция или раствор могут содержать более чем примерно 80%, например более чем примерно 85%, более чем примерно 90%, более чем примерно 95% или более чем примерно 98% изначального количества тиотропия или его соли в фармацевтической композиции или растворе после хранения в течение от 3 до 6 месяцев или 1, 2 или 3 лет при 25°C при хранении в подходящей ем-

кости из ПЭНП, емкости из полимера циклического олефина, емкости из сополимера циклического олефина или стеклянной емкости. Стабильность может быть определена с применением кинетики Аррениуса.

Другой вариант реализации представляет собой емкость, содержащую фармацевтическую композицию или раствор согласно настоящему изобретению, при этом объем композиции или раствора составляет от примерно 0,1 до примерно 5 мл, например от примерно 1 до примерно 3 мл или от примерно 1,5 до примерно 2,5 мл. В другом варианте реализации объем раствора тиотропия согласно настоящему изобретению составляет от примерно 0,05 до примерно 1,0 мл; например от примерно 0,1 до примерно 0,9 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,8 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,7 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,6 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,5 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,4 мл; от примерно 0,1 до примерно 0,3 мл или от примерно 0,1 до примерно 0,2 мл.

В другом варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от примерно 0,002 до примерно 0,01% мас./мас. тиотропия или любой его фармацевтически приемлемой соли, от примерно 0 до примерно 0,01% мас./мас. ЭДТА, от примерно 0,9% хлорида натрия, при этом композиция не содержит консервант и при этом композиция имеет pH в диапазоне от примерно 2,0 до 4,0.

Другой вариант реализации представляет собой предварительно упакованный, стерильный, предварительно смешанный, предварительно отмеренный ингаляционный раствор тиотропия для облегчения бронхоспазма у пациентов, страдающих ХОБЛ.

Другой вариант реализации настоящего изобретения заключается в обеспечении ингаляционного раствора тиотропия, по существу не содержащего хлорид бензалкония, для лечения бронхоспазма, связанного с ХОБЛ. В другом варианте реализации настоящее изобретение включает одну или более предварительно заполненных емкостей. Каждая емкость содержит однократную дозу водного раствора, содержащего терапевтически эффективное количество тиотропия, для лечения ХОБЛ. В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к стерильному, предварительно смешанному, предварительно отмеренному, по существу не содержащему хлорид бензалкония ингаляционному раствору, содержащему однократную дозировку терапевтически эффективного количества тиотропия, в одной емкости.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения бронхоспазма, связанного с ХОБЛ, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту ингаляционного состава тиотропия согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

Дополнительный вариант реализации настоящего изобретения заключается в обеспечении набора и/или системы для введения бронхорасширяющего средства для облегчения бронхоспазма, связанного с ХОБЛ. В альтернативном варианте реализации набор и/или система согласно настоящему изобретению включает ингаляционный раствор, содержащий терапевтически эффективное количество тиотропия в предварительно упакованной, предварительно отмеренной, предварительно смешанной и/или единичной лекарственной форме для лечения ХОБЛ. В другом альтернативном варианте реализации предварительно упакованный ингаляционный набор и/или система согласно настоящему изобретению содержит один или более флакон с предварительно смешанной, предварительно отмеренной разовой дозой, содержащей терапевтически эффективное количество тиотропия, для лечения бронхоспазма, связанного с ХОБЛ, и инструкции для его применения.

Более конкретно, в настоящем изобретении предложен набор для лечения, предотвращения или улучшения одного или более симптомов заболеваний или расстройств, связанных с бронхоконстрикцией, который содержит:

- (i) небулайзер;
- (ii) композицию, распыляемую посредством небулайзера, для лечения, предотвращения или улучшения одного или более симптомов заболеваний или расстройств, связанных с бронхоконстрикцией, которая содержит:
 - (a) тиотропий или его соль и
 - (b) воду.

Другой вариант реализации представляет собой набор, содержащий небулайзер, инструкции по применению небулайзера и флаконы с разовыми дозами, содержащие фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению.

В другом варианте реализации настоящего изобретения осмоляльность ингаляционного раствора может составлять от примерно 200 до примерно 500 мОсм/кг. В другом варианте реализации осмоляльность раствора может составлять от примерно 275 до примерно 325 мОсм/кг. В дополнительном варианте реализации композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,4 до примерно 1,0 мас.% ионной соли.

Подходящие агенты, регулирующие тоничность, могут включать, но не ограничиваются ими, карбонат аммония, хлорид аммония, лактат аммония, нитрат аммония, фосфат аммония, сульфат аммония, аскорбиновую кислоту, тартрат натрия висмута, борную кислоту, хлорид кальция, кальция динатрия эдетат, глюконат кальция, лактат кальция, лимонную кислоту, декстрозу, диэтаноламин, диметилсульфок-

сид, эдетат динатрия, эдетат тринатриймоногидрат, флюоресцеин натрия, фруктозу, галактозу, глицерин, молочную кислоту, лактозу, хлорид магния, сульфат магния, маннит, полиэтиленгликоль, ацетат калия, хлорат калия, хлорид калия, йодид калия, нитрат калия, фосфат калия, сульфат калия, пропиленгликоль, нитрат серебра, ацетат натрия, бикарбонат натрия, бифосфат натрия, бисульфит натрия, борат натрия, бромид натрия, какодилат натрия, карбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, йодид натрия, лактат натрия, метабисульфит натрия, нитрат натрия, нитрит натрия, фосфат натрия, пропионат натрия, сукцинат натрия, сульфат натрия, сульфит натрия, тартрат натрия, тиосульфат натрия, сорбит, сахарозу, винную кислоту, триэтанолламин, мочевины, уретан, уридин, сульфат цинка и их смеси.

Подходящие осмотические регулирующие агенты, которые можно применять, включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид цинка, хлорид кальция и их смеси. Другие осмотические регулирующие агенты могут также включать, но не ограничиваются ими, маннит, глицерин, декстрозу и их смеси.

Можно применять любой соразстворитель, подходящий для ингаляции и способный растворять или солубилизовать тиотропий в смеси соразстворителя и воды. Примеры подходящих соразстворителей включают, например, спирты, простые эфиры, углеводороды и перфторуглероды. Предпочтительно соразстворитель представляет собой короткоцепочечный полярный спирт. Более предпочтительно соразстворитель представляет собой алифатический спирт, содержащий от одного до шести атомов углерода, такой как этанол или изопропанол. Наиболее предпочтительным соразстворителем является этанол. Примеры подходящих углеводородов включают н-бутан, изобутан, пентан, неопентан и изопентаны. Примеры подходящих простых эфиров включают диметиловый эфир и диэтиловый эфир. Примеры подходящих перфторуглеродов включают перфторпропан, перфторбутан, перфторциклобутан и перфторпентан.

Когда этанол применяют в качестве соразстворителя, такой соразстворитель обычно присутствует в количестве от примерно 1 до примерно 40 мас.% в расчете на общую массу состава. Этанол должен присутствовать в количестве, которое полностью растворяет или солубилизует тиотропий в смеси этанола и воды. Предпочтительно этанол присутствует в количестве, достаточном для полного поддержания тиотропия в растворе при температурах замораживания, например 0°C. Как правило, при уменьшении температуры растворимость активного ингредиента в этаноле уменьшается. Поэтому предпочтительным является избыток этанола от количества, требуемого для полного растворения или солубилизации активного ингредиента при температуре окружающей среды или комнатной температуре. В этом отношении этанол предпочтительно присутствует в количестве по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%. На основании представленного в настоящем документе описания специалисту в данной области будет понятно, что при более низких концентрациях активного ингредиента обычно требуется применение более низких концентраций соразстворителя и *vice versa*, чтобы получить стабильный раствор.

Можно применять подходящие поверхностно-активные вещества, включая, но не ограничиваясь ими, C5-20-жирные спирты, C5-20-жирные кислоты, сложные эфиры C5-20-жирных кислот, лецитин, глицериды, сложные эфиры пропиленгликоля, полиоксиэтилены, полисорбаты, сложные эфиры сорбитана и/или углеводы. C5-20-жирные кислоты, диэфиры пропиленгликоля и/или триглицериды и/или сорбитаны C5-20-жирных кислот являются предпочтительными, тогда как олеиновая кислота и сорбитана моно-, ди- или триолеаты являются особенно предпочтительными.

Подходящие антиоксиданты, которые можно применять, включают, но не ограничиваются ими, аскорбиновую кислоту, например, при условии, что ее еще не применяли для корректировки pH, витамин А, витамин Е, токоферолы и подобные витамины или провитамины, встречающиеся в организме человека.

Ингаляционный раствор может быть помещен в емкость для единичной дозы из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП), емкость из полипропилена или емкость из циклического полиолефина. Каждая емкость с единичной дозой может быть помещена в пакет из фольги, и каждый пакет из фольги может содержать 2 или более емкости с единичной дозой. Каждый пакет из фольги, содержащий емкость с единичной дозой, может быть помещен в коробку для хранения. Ингаляционный раствор содержит однократную дозировку терапевтически эффективного количества тиотропия. Такая система и/или набор могут содержать такие емкости в предварительно упакованной форме. Емкость с крышкой TWIST-FLEX™ является предпочтительной, при этом такая крышка имеет ручку в форме язычка, легкую для удерживания, таким образом, емкость может быть открыта, например, посредством скручивания язычка рукой. Крышка TWIST-FLEX™ имеет преимущество в том, что она позволяет легко распределять раствор, предотвращает утечку и устраняет необходимость открывать емкость или открывать посредством надреза или открывать верхнюю часть крышки или т.п., тем самым уменьшая перекрестное загрязнение. Одна или более полупроницаемые емкости с однократной дозой могут быть предварительно упакованы в пакет из алюминиевой фольги, таким образом, фольга обеспечивает защитный барьер от загрязнений окружающей среды и света, поскольку это помогает улучшить срок хранения и стабильность раствора для ингаляции. Дозирующие флаконы могут включать, но не ограничиваются ими, любую емкость, содержащую стекло, полиэтилен низкой плотности, полипропилен, циклические полиолефины или любой другой материал, способный предотвращать утечку раствора из емкости. Данный флакон может быть упаков-

ван с помощью любых обычных средств, включая, но не ограничиваясь ими, колпачок, термошов, крышку с защелкивающимся замком сверху, откидную крышку, закручивающую пробку, снимающуюся крышку и т.п.

Ингаляционный раствор согласно настоящему изобретению можно вводить с помощью небулайзера. Подходящие небулайзеры включают, но не ограничиваются ими, струйный небулайзер, ультразвуковой небулайзер, вибрационный сетчатый небулайзер и небулайзер, активируемый вдохом. Предпочтительно небулайзер представляет собой струйный небулайзер, соединенный с воздушным компрессором с достаточным воздушным потоком. Небулайзер оснащен мундштуком или подходящей маской для лица. Ингаляционный раствор можно вводить с помощью небулайзеров, изготовленных, спроектированных или распространяемых Omron, таких как ультразвуковой небулайзер Omron MICRO AIR™. Другие небулайзеры могут также включать такие, которые изготовлены, спроектированы или распространяются Aerogen. Кроме того, описанные в настоящем документе составы также можно распылять посредством ингаляторов, отличных от описанных выше, например ингаляторов со струйным потоком.

Следующие неограничивающие примеры подходящим образом иллюстрируют фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению.

Пример 1.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут включать следующие ингредиенты в количествах, предложенных в следующей таблице:

№	Ингредиенты	Диапазон (% масс./масс.)
1	Бромид тиотропия	От 0,0005 до 0,1
2	Хлорид бензалкония	От 0 до 0,008
3	Динатрия ЭДТА	От 0,001 до 0,008
4	Хлорид натрия	От 0 до 0,9
5	1 н. HCl	От 0 до 1,4
6	Вода для инъекций	сколько необходимо

Пример 2.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут включать следующие ингредиенты и количества:

№	Ингредиенты	Диапазон (% масс./масс.)
1	Бромид тиотропия	От 0,0005 до 0,1
2	Лимонная кислота	От 0 до 0,008
3	Цитрат натрия	От 0,001 до 0,008
4	Хлорид натрия	От 0 до 0,9
5	1 н. HCl	От 0 до 1,4
6	Вода для инъекций	сколько необходимо

Фармацевтические композиции из примера 1 и примера 2 могут быть простерилизованы посредством фильтрации (через фильтр 0,2 мкм) и помещены в подходящую емкость. Композиции раствора могут быть помещены в подходящий небулайзер, и пациент дышит через небулайзер, чтобы доставить дозу в легкие.

Пример 3.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут включать следующие:

№	Ингредиенты	10мкг/ 2мл	20мкг/ 2мл	40мкг/ 2мл	80мкг/ 2мл
		Количество (%масс./масс.)			
1	Бромид тиотропия безводный эквивалентно тиотропию	0,0005	0,001	0,002	0,004
2	Хлорид натрия	0,9			
3	Динатрия эдетат	0,001			
4	Хлористоводородная кислота в виде 1 н. HCl	сколько необходимо до pH 2,7			
5	Вода для инъекций	сколько необходимо			

Способ получения.

1. 95% от количества партии воды для инъекций помещали в сосуд для получения. Охлаждали воду для инъекций до 15-25°C.
2. Добавляли и растворяли в воде требуемое количество партии хлорида натрия при перемешивании. Проверяли прозрачность раствора.
3. Добавляли и растворяли в нем требуемое количество партии динатрия эдетата при перемешивании. Проверяли прозрачность раствора.
4. Проверяли pH и доводили pH до 2,7 с применением 1н. HCl раствора.
5. Добавляли и растворяли в нем требуемое количество партии безводного бромида тиотропия при перемешивании. Проверяли прозрачность раствора.
6. Доводили объем партии.
7. Фильтровали полученную партию через 0,22 мкм ПВДФ фильтр.
8. Помещали в подходящие емкости.

Пример 4.

Пример ниже иллюстрирует действие различных концентраций ЭДТА на стабильность композиции

#	Ингредиенты	4А		4В		4С	
		мкг/ 2мл	%масс./ масс.	мкг/ 2мл	%масс./ масс.	мкг/ 2мл	%масс./ масс.
1	Бромид тиотропия безводный эквивалентно тиотропию	80	0,004	80	0,004	80	0,004
2	Динатрия ЭДТА	--	--	20	0,001	200	0,01
3	Хлорид натрия	18000	0,9	18000	0,9	18000	0,9
5	Раствор 1 н. HCl	сколько необходимо до pH 2,7					
6	Вода для инъекций	скольк о необхо димо	скольк о необхо димо	скольк о необхо димо	скольк о необхо димо	скольк о необхо димо	скольк о необхо димо
pH раствора		2,69		2,71		2,7	

Данные стабильности			
Родственные вещества			
Примесь А (2-гидрокси-2,2-дитиофен-2-илуксусная кислота)			
#	4А	4В	4С
Начальная	0,02	Не определено	0,01
1М 2-8°C	0,01	0,03	0,02
1М_25°C/60% относительной влажности	0,05	0,06	0,05
1М_40°C/75% относительной влажности	0,17	0,16	0,2
Общие примеси			
Начальная	0,07	Не определено	0,06
1М 2-8°C	0,08	0,00	0,12
1М_25°C/60% относительной влажности	0,13	0,09	0,16
1М_40°C/75% относительной влажности	0,26	0,17	0,39
Количественное определение %			
Начальная	101,5	101,1	103,1
1М 2-8°C	101,1	99,7	102,6
1М_25°C/60% относительной влажности	101,1	100,2	102,4
1М_40°C/75% относительной влажности	100,8	100,6	102,1

Способ получения.

1. 90% количества партии воды для инъекций помещали в сосуд.
2. Добавляли требуемое количество партии хлорида натрия и растворяли при перемешивании.
3. Добавляли требуемое количество партии динатрия эдетата и растворяли при перемешивании.
4. Проверяли рН, и доводили до рН 2,7 с применением раствора 1н. НСl.
5. Добавляли требуемое количество партии бромид тиотропия и растворяли при перемешивании.
6. Доводили объем партии.

Пример 5.

Пример ниже иллюстрирует композиции с различными агентами, регулирующими рН, такими как цитратный буфер и 1н. НСl.

№	Ингредиенты	5А		5В	
		мкг/2мл	%масс./масс	мкг/2мл	%масс./масс.
1	Бромид тиотропия	80	0,004	80	0,004

	безводный эквивалентно тиотропию				
2	Динатрия ЭДТА	20	0,001	20	0,001
3	Хлорид натрия	18000	0,9	18000	0,9
4	Лимонной кислоты моногидрат	8000	0,40	--	--
5	Натрия цитрат дигидрат	1200	0,06	--	--
6	1 н. HCl	--		сколько необходимо до pH 2,7	
7	Вода для инъекций	сколько необходимо	сколько необходимо	сколько необходимо	сколько необходимо
pH раствора		2,65		2,71	

Данные стабильности		
Родственные вещества (Примесь А (2-гидрокси-2,2-дитиофен-2-илуксусная кислота))		
#	5A	5B
Начальная	0,02	Не определено
1M 2-8°C	0,03	0,03
1M_25°C/60%относительной влажности	0,06	0,06
1M_40°C/75%относительной влажности	0,18	0,16
Общие примеси		
Начальная	0,07	Не определено
1M 2-8°C	0,16	0
1M_25°C/60%относительной влажности	0,26	0,09
1M_40°C/75%относительной влажности	0,38	0,17
Количественное определение %		
Начальная	104,9	101,1
1M 2-8°C	104,2	99,7
1M_25°C/60%относительной влажности	104,4	100,2
1M_40°C/75%относительной влажности	103,5	100,6

Способ получения (5A).

1. 90% количества партии воды для инъекций помещали в сосуд.
2. Добавляли требуемое количество партии хлорида натрия и растворяли при перемешивании.
3. Добавляли требуемое количество партии динатрия эдетата и растворяли при перемешивании.
4. Добавляли требуемое количество партии лимонной кислоты моногидрата и растворяли при перемешивании.
5. Добавляли требуемое количество партии натрия цитрата дигидрата и растворяли при перемешивании.

6. Добавляли требуемое количество партии бромиды тиотропия и растворяли при перемешивании.

7. Доводили объем партии.

Способ получения (5B).

1. 90% количества партии воды для инъекций помещали в сосуд.
2. Добавляли требуемое количество партии хлорида натрия и растворяли при перемешивании.
3. Добавляли требуемое количество партии динатрия эдетата и растворяли при перемешивании.
4. Проверили pH и доводили до pH 2,7 с применением раствора 1н. HCl.
5. Добавляли требуемое количество партии бромиды тиотропия и растворяли при перемешивании.

6. Доводили объем партии.

Пример 6.

Пример ниже иллюстрирует композиции при различных диапазонах pH.

№	Ингредиенты	6А	6В	6С	6D	% масс./ масс.
		мкг/ 2мл	мкг/ 2мл	мкг/ 2мл	мкг/ 2мл	
1	Бромид тиотропия безводный эквивалентно тиотропию	80	80	80	80	0,004
2	Динатрия ЭДТА	20	20	20	20	0,001
3	Хлорид натрия	18000	18000	18000	18000	0,9
5	1 н. HCl	сколько необход имо до pH 2,7	сколько необход имо до pH 2,9	сколько необход имо до pH 2,4	сколько необход имо до pH 2,2	--
6	Вода для инъекций	сколько необход имо	сколько необход имо	сколько необход имо	сколько необход имо	сколько необход имо

Данные стабильности				
Родственные вещества				
Примесь А (2-гидрокси-2,2-дитиофен-2-илуксусная кислота)				
#	6А	6В	6С	6D
Начальная	0,03	0,03	0,02	0,03
1M 2-8°C	0,04	0,05	0,05	0,06
1M_25°C/60%относительной влажности	0,07	0,09	0,09	0,12
1M_40°C/75%относительной влажности	0,21	0,27	0,19	0,23
Общие примеси				
Начальная	0,19	0,19	0,19	0,18
1M 2-8°C	0,18	0,20	0,21	0,18
1M_25°C/60%относительной влажности	0,20	0,13	0,23	0,26
1M_40°C/75%относительной влажности	0,33	0,41	0,33	0,35
Количественное определение %				
Начальная	97,9	102,5	103,1	102,8
1M 2-8°C	95,6	102,30	102,2	102,2
1M_25°C/60%относительной влажности	95,6	102,3	101,6	101,9
1M_40°C/75%относительной влажности	95,0	101,4	100,8	101,2

Способ получения.

1. 90% количества партии воды для инъекций помещали в сосуд.
2. Добавляли требуемое количество партии хлорида натрия и растворяли при перемешивании.
3. Добавляли требуемое количество партии динатрия эдетата и растворяли при перемешивании.
4. Проверяли pH и доводили при необходимости с применением раствора 1н. HCl.
5. Добавляли требуемое количество партии бромид тиотропия и растворяли при перемешивании.
5. Доводили объем партии.

Пример 7.

Пример ниже иллюстрирует композиции с различными объемами заполнения на единичную лекарственную форму.

№	Ингредиенты	7А		7В		7С	
		80мг г/ 1мл	%масс./м асс.	80мг / 2мл	%масс./ масс.	80мг / 3мл	%масс./ масс.
1	Бромид тиотропия безводный эквивалентно тиотропию	80	0,008	80	0,004	80	0,0026
2	Динатрия ЭДТА	20	0,002	20	0,001	20	0,0006
3	Хлорид натрия	9000	0,9	18000	0,9	27000	0,9
4	1 н. HCl	сколько необходимо до pH 2,7					
5	Вода для инъекций	сколько необходимо до 1 мл		сколько необходимо до 2 мл		сколько необходимо до 3 мл	
pH раствора		2,69		2,71		2,68	

Родственные вещества			
Примесь А (2-гидрокси-2,2-дитиофен-2-илуксусная кислота)			
#	7А	7В	7С
Начальная	Не определено	Не определено	Не определено
1М 2-8°C	0,01	Не определено	Не определено
1М_25°C/60%относительной влажности	0,04	0,09	0,04
1М_40°C/75%относительной влажности	0,15	0,17	0,15
Общие примеси			
Начальная	0,09	0	0
1М 2-8°C	0,11	0,16	0
1М_25°C/60%относительной влажности	0,17	0,19	0,04
1М_40°C/75%относительной влажности	0,29	0,28	0,15
Количественное определение %			
Начальная	103,2	102,9	104,1
1М 2-8°C	102,9	102,7	103,4
1М_25°C/60%относительной влажности	101,8	101,8	102,1
1М_40°C/75%относительной влажности	100,9	102,1	101,4

Способ получения.

1. 90% количества партии воды для инъекций помещали в сосуд.
2. Добавляли требуемое количество партии хлорида натрия и растворяли при перемешивании.
3. Добавляли требуемое количество партии динатрия эдетата и растворяли при перемешивании.
4. Проверяли pH и доводили до pH 2,7 с применением раствора 1н. HCl.
5. Добавляли требуемое количество партии бромид тиотропия и растворяли при перемешивании.
6. Доводили объем партии.

Хотя настоящее изобретение описано со ссылкой на конкретные варианты реализации, следует понимать, что данные варианты реализации приведены лишь с целью иллюстрации принципов и применения настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что в представленные иллюстративные варианты реализации могут быть внесены многочисленные модификации, а также могут быть разработаны другие варианты без выхода за рамки сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме раствора, подходящего для введения с помощью небулайзера, для лечения респираторных заболеваний, содержащая:
 - (i) тиотропий или его фармацевтически приемлемую соль;
 - (ii) воду;
 - (iii) комплексообразующий агент, где комплексообразующий агент представляет собой динатрий ЭДТА и присутствует в концентрации менее чем 0,02 мас.%; и
 - (iv) 0,9 мас.% хлорида натрия;при этом указанная композиция не содержит консервантов и имеет рН в диапазоне от 2,2 до 2,9.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит сорастворитель.
3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанный сорастворитель выбран из спиртов, простых эфиров, углеводов и перфторуглеродов.
4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что тиотропий присутствует в количестве от примерно 0,001 до примерно 0,3 мг.
5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация тиотропия составляет от примерно 0,0001 до примерно 0,030 мас.%.
6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой единичную лекарственную форму объемом от примерно 0,1 до примерно 5 мл.
7. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что рН композиции составляет от примерно 2,7 до примерно 2,9.
8. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемые кислоты для регулирования рН.
9. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит буфер.
10. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что осмоляльность указанной композиции составляет от примерно 200 до примерно 500 мОсм/кг.
11. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит агент, регулирующий тоничность.
12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит поверхностно-активные вещества.
13. Композиция по п.12, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество выбрано из C5-20-жирных спиртов, C5-20-жирных кислот, C5-20-сложных эфиров жирных кислот, лецитина, глицеридов, сложных эфиров пропиленгликоля, полиоксиэтиленов, полисорбатов, сложных эфиров сорбитана и/или углеводов.
14. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит антиоксиданты.
15. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция не требует какого-либо смешивания или разбавления перед введением.
16. Композиция по любому из пп.1-15, отличающаяся тем, что композиция доступна в виде предварительно упакованного флакона с предварительно отмеренной разовой дозой.
17. Композиция по п.16, отличающаяся тем, что флакон с разовой дозой помещен в пакет из фольги.
18. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что каждый пакет из фольги содержит два или более флакона с разовой дозой.
19. Композиция по любому из пп.1-15, отличающаяся тем, что композиция содержится в предварительно заполненной емкости.
20. Композиция по п.19, отличающаяся тем, что емкость представляет собой емкость из полиэтилена низкой плотности или стеклянную емкость.
21. Набор, содержащий небулайзер, инструкции по применению небулайзера и композицию по любому из предшествующих пунктов.
22. Набор по п.21, отличающийся тем, что указанный небулайзер выбран из струйного небулайзера, ультразвукового небулайзера, вибрационно-сетчатого небулайзера и небулайзера, активируемого вдохом.
23. Набор по п.21 или 22, отличающийся тем, что указанный набор содержит один или более флаконов с разовой дозой, содержащих композицию по любому из пп.1-20.
24. Способ облегчения бронхоспазма, связанного с хронической обструктивной болезнью легких, посредством введения композиции по любому из пп.1-20.
25. Способ получения композиции по любому из пп.1-20, включающий стадии:
 - (a) растворение тиотропия или его соли в воде;
 - (b) добавление комплексообразующего агента к раствору со стадии (a);
 - (c) добавление фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как буфер, агент,

регулирующий тоничность, или любые их комбинации, к раствору со стадии (b);

(d) регулирование pH раствора фармацевтически приемлемой кислотой;

(e) фильтрование раствора и

(f) заполнение подходящей емкости указанным раствором.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что на стадии e) раствор фильтруют через фильтр 0,2 мкм.

27. Композиция по любому из пп.1-20, отличающаяся тем, что концентрация комплексообразующего агента составляет примерно 0,01 мас. %.

28. Композиция по любому из пп.1-20 и 27, отличающаяся тем, что тиотропий или его фармацевтически приемлемые соли представляет собой тиотропий бромид.

29. Композиция по п.28, отличающаяся тем, что тиотропий бромид представляет собой безводный тиотропий бромид, тиотропий бромид моногидрат, аморфный тиотропий бромид или аморфный безводный тиотропий бромид.

30. Фармацевтический раствор для лечения респираторных заболеваний, подходящий для введения с помощью небулайзера, состоящий по существу из

(a) от примерно 0,0005 до примерно 0,008% мас./мас. тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли,

(b) динатрия ЭДТА в количестве не более примерно 0,02 мас. %;

(c) 0,9 мас. % хлорида натрия и

(d) воды,

при этом pH указанного фармацевтического раствора составляет примерно 2,7.

31. Фармацевтический раствор по п.30, отличающийся тем, что указанный фармацевтический раствор не содержит четвертично-аммониевых консервантов.

