

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092976** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.16

(22) Дата подачи заявки
2019.06.04

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

**(54) УСТОЙЧИВЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДОЗИРОВАННЫХ
ИНГАЛЯТОРОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ**

(31) 62/680,173

(32) 2018.06.04

(33) US

(86) PCT/US2019/035362

(87) WO 2019/236559 2019.12.12

(71) Заявитель:

ЛЮПИН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Далви Мукул, Гупта Абхишек,
Коломбани Агнес (US)**

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотрена устойчивая фармацевтическая композиция, предназначенная для применения с дозированными ингаляторами под давлением, которая содержит агонист β_2 , пропеллент, сорастворитель, органическую(ие) кислоту(ы) и необязательно воду. В настоящем изобретении дополнительно представлена устойчивая фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , ингаляционный кортикостероид и/или антагонист мускариновых рецепторов длительного действия. В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция для лечения или профилактики астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), ринита или в качестве вспомогательной терапии муковисцидоза, бронхоэктаза, не ассоциированного с муковисцидозом, легочных инфекций или легочного фиброза.

A1

202092976

202092976

A1

УСТОЙЧИВЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДОЗИРОВАННЫХ ИНГАЛЯТОРОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка была подана 4 июня 2019 года как международная заявка на патент согласно РСТ и испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/680173, поданной 4 июня 2018 года, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящем изобретении предусмотрена устойчивая фармацевтическая композиция, содержащая агонист $\beta 2$ или комбинацию агониста $\beta 2$ и ингаляционного кортикостероида и/или мускаринового антагониста длительного действия, пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и необязательно воду.

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Дозированные ингаляторы (MDI) являются важными и широко известными устройствами, применяемыми для доставки подходящего терапевтического средства для растущего числа респираторных заболеваний. MDI представляют собой удобную и недорогую систему доставки, и они широко применяются. В настоящее время на рынке представлено более 20 различных продуктов на основе дозированных ингаляторов для доставки активных фармацевтических ингредиентов (API) для местной и/или системной терапии.

При приведении в действие MDI образуют капли пропеллента, содержащие фармацевтические продукты, для доставки в дыхательные пути в виде аэрозоля. Составы для аэрозольного введения посредством MDI могут представлять собой растворы или суспензии. Составы в виде раствора обладают преимуществом, заключающимся в их однородности, при этом активный ингредиент и вспомогательные вещества полностью растворены в носителе-пропелленте или в его смеси с подходящими сорастворителями, такими как этанол. Составы в виде раствора также

обеспечивают устранение проблем в отношении физической стабильности микронизированных частиц, связанных с составами в виде суспензии, что обеспечивает более постоянное и равномерное введение доз. Поскольку составы в виде растворов обеспечивают меньшие значения медианно-массового аэродинамического диаметра (MMAD), они облегчают доставку ко всему объему легкого, включая альвеолярные области. Медианно-массовый аэродинамический диаметр обычно измеряют с помощью каскадного импактора.

Однако серьезной проблемой, связанной с составами в виде раствора, является химическая стабильность активных ингредиентов. Потеря содержания активного вещества должна быть сведена к минимуму в течение срока хранения, а появление продукта разложения должно быть уменьшено, чтобы лекарственный препарат можно было применять с соответствующими ему эффективностью и безопасностью. Это означает, что физическая и химическая стабильность, а также поддержание параметров качества в течение срока хранения аэрозоля имеют ключевое значение для его практического медицинского применения.

При получении составов растворов, содержащих агонист β_2 , часто возникала проблема, поскольку они часто являются химически нестабильными, особенно в присутствии соразтворителей, таких как этанол, которые являются необходимыми для составления растворов. Таким образом, исследования были направлены в основном на то, чтобы избежать разрушения агониста β_2 .

В EP 1787639 B1 раскрыта композиция аэрозольного раствора, которая содержит лекарственное средство на основе агониста β_2 класса фенилалкиламино, несущее функциональную группу, чувствительную к окислительной и/или гидролитической реакции, в растворе сжиженного пропеллента HFA, соразтворитель, выбранный из фармацевтически приемлемых спиртов, где кажущийся pH раствора составляет от 2,5 до 5,0 за счет добавления небольших количеств неорганической кислоты, выбранной из хлористоводородной, азотной и фосфорной кислоты, где активный ингредиент представляет собой формотерол в качестве лекарственного средства на основе агониста β_2 или его соль в комбинации со стероидом, выбранным из беклометазона дипропионата, флутиказона пропионата, будесонида и его 22R-эпимера, или антихолинергическим атропиноподобным производным, выбранным из ипратропия бромида, окситропия бромида и тиотропия бромида.

В EP 2223682 B1 раскрыта композиция аэрозоля, которая состоит из активного ингредиента формотерола fumarata в комбинации с беклометазона дипропионатом в растворе сжиженного пропеллента HFA 134a и 12% вес/вес этанола в качестве соразтворителя и хлористоводородной кислоты в таком количестве, чтобы раствор характеризовался кажущимся pH от 3,0 до 3,5.

В EP 2010190 раскрыт состав раствора под давлением для дозированного ингалятора, содержащий формотерола fumarat в комбинации с беклометазона дипропионатом в качестве активных веществ, растворенных в смеси, состоящей из пропеллента HFA134a, и этанола в количестве 12% вес/вес в качестве соразтворителя, и хлористоводородной кислоты (1 M) в количестве 0,024% вес/вес, для применения для предупреждения и/или лечения тяжелого бронхо-легочного заболевания, выбранного из тяжелой персистирующей астмы или тяжелого либо очень тяжелого хронического обструктивного заболевания легких (COPD), при этом при приведении в действие указанного ингалятора для доставки отмеряют 50 мкл

указанного раствора, содержащего формотерола fumarat в дозе 6 мкг на одно приведение в действие и беклометазона дипропионат в дозе 100 мкг на одно приведение в действие.

В EP 1660035 раскрыты фармацевтические композиции, которые представляют собой растворы, не содержащие пропеллента, предназначенные для распыления.

В US 2006/0140873 раскрыта композиция для применения в дозированном ингаляторе (MDI), при этом композиция содержит предварительно определенные количества активного фармацевтического ингредиента (API), нерастворимого в композиции, пропеллента, содержащего гидрофторалкан (HFA), и фармацевтически приемлемой неаминированной C1-6-органической кислоты, которая увеличивает время суспендирования API в композиции после встряхивания по меньшей мере до 30 секунд для обеспечения равномерного дозирования API из ингалятора в течение по меньшей мере 30 секунд после встряхивания.

В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, предназначенная для применения с дозированными ингаляторами под давлением, и содержащая один или комбинацию активных ингредиентов, конкретно агонист β_2 или комбинацию агониста β_2 и ингаляционного кортикостероида и/или мускаринового антагониста

длительного действия, пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и необязательно воду.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , пропеллент, сорастворитель и органическую(-ие) кислоту(-ы).

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 длительного действия, пропеллент, сорастворитель и органическую(-ие) кислоту(-ы).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 короткого действия, пропеллент, сорастворитель и органическую(-ие) кислоту(-ы).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 длительного действия, пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 короткого действия, пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, HFA134a, maleinovu ю кислоту и этанол.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, HFA227ea, maleinovu ю кислоту и этанол.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, HFA134a, малеиновую кислоту, этанол и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, HFA227ea, малеиновую кислоту, этанол и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , кортикостероид, пропеллент, сорастворитель и органическую(-ие) кислоту(-ы).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , кортикостероид, пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, беклометазона дипропионат, HFA134a, этанол и малеиновую кислоту.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, беклометазона дипропионат, HFA227ea, этанол и малеиновую кислоту.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, беклометазона дипропионат, HFA134a, этанол, малеиновую кислоту и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, беклометазона дипропионат, HFA227ea, этанол, малеиновую кислоту и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , антихолинергическое средство, пропеллент, сорастворитель и органическую(-ие) кислоту(-ы).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , антихолинергическое средство, пропеллент, соразтворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 длительного действия, кортикостероид, антихолинергическое средство, пропеллент, соразтворитель и органическую(-ие) кислоту(-ы).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 длительного действия, кортикостероид, антихолинергическое средство, пропеллент, соразтворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, беклометазона дипропионат, гликопирролат, HFA134a, этанол, малеиновую кислоту и воду.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая формотерола фумарат, беклометазона дипропионат, гликопирролат, HFA227ea, этанол, малеиновую кислоту и воду.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей агонист β_2 , пропеллент, соразтворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и необязательно воду. Фармацевтическая композиция представляет собой раствор или суспензию, предпочтительно раствор.

Аэрозольные лекарственные препараты являются очень важными фармацевтическими лекарственными формами для введения лекарственных средств легочным путем. Физическая и химическая стабильность, а также поддержание параметров качества в течение срока хранения аэрозоля имеют ключевое значение для его практического медицинского применения.

Композиции в виде раствора обеспечивают устранение типичных проблем, связанных с физической стабильностью микронизированных частиц, необходимых для доставки в

легкие, и обеспечивают достижение постоянного размера частиц в течение срока хранения продукта. Композиции в виде раствора также обеспечивают меньший медианно-массовый аэродинамический диаметр (MMAD) и, следовательно, облегчают доставку по всему объему легкого, включая альвеолярные области.

При получении композиций в виде раствора, содержащих агонист β_2 в качестве одного из активных ингредиентов, часто возникала проблема, поскольку они часто являются химически нестабильными, особенно в присутствии сорастворителей, таких как этанол, которые являются необходимыми для составления растворов. Таким образом, исследования были направлены в основном на то, чтобы избежать разрушения агониста β_2 .

Получение устойчивых составов в виде раствора является еще более важным, когда бронхолитические средства-агонисты β_2 , имеющие бензильную гидроксильную группу, такие как формотерол, альбутерол и другие, могут страдать от присущей им химической устойчивости из-за их чувствительности к замещению нуклеофильными частицами в составе посредством реакций SN1 или SN2. Этанол может выполнять роль нуклеофила и вызывать разрушение агонистов β_2 , имеющих бензильную гидроксильную группу.

Неожиданно было обнаружено, что органические кислоты, такие как малеиновая кислота, которые обладают гораздо более слабой способностью отдавать протоны, могут стабилизировать агонист β_2 в составах в виде раствора, содержащих сорастворитель, такой как этанол, для доставки с применением дозированных ингаляторов под давлением.

В настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и необязательно воду.

Если в фармацевтических композициях присутствует вода, она может составлять не более 5% по весу, более предпочтительно не более 3% по весу и наиболее предпочтительно не более 1% по весу.

В соответствии с настоящим изобретением, агонист β_2 присутствует в композиции в количестве от примерно 0,005% по весу до 1% по весу.

В соответствии с настоящим изобретением, пропеллент по настоящему изобретению включает без ограничения HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан), HFA 227ea (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), HFA 152a (1,1-дифторэтан) или их смеси.

Соразтворитель по настоящему изобретению включает без ограничения дихлорметан, хлороформ, этилацетат, N-метилпирролидон, бензиловый спирт, изопропилацетат, ацетонитрил, тетрагидрофуран, изопропанол, метанол, этанол или их смеси. Предпочтительно соразтворитель представляет собой этанол; и он присутствует в количестве от примерно 1% по весу до 40% по весу, более предпочтительно от 4% по весу до 20% по весу.

В соответствии с настоящим изобретением, термин "органическая кислота" означает любое органическое соединение с кислотными свойствами. Органическая кислота отличается от неорганической кислоты (или минеральной кислоты), которая получена из одного или более неорганических соединений. Органические кислоты обычно имеют более слабую способность отдавать протоны, чем неорганические кислоты. Органическая кислота в соответствии с настоящим изобретением включает без ограничения малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, ксинафоевую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, 2-метилпропионовую кислоту, яблочную кислоту, бутановую кислоту, винную кислоту, пропионовую кислоту, пентановую кислоту, янтарную кислоту, гликолевую кислоту, гексановую кислоту, малоновую кислоту, глутаровую кислоту, муравьиную кислоту, адипиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, глюкуроновую кислоту или их смеси. Предпочтительно органическая кислота представляет собой малеиновую кислоту; и она присутствует в количестве от примерно 0,001 до 1% по весу, более предпочтительно от 0,001% по весу до 0,10% по весу.

Фармацевтическая композиция дополнительно содержит второе активное средство. Второе активное средство представляет собой кортикостероид или антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

Кортикостероид по настоящему изобретению включает без ограничения беклометазон или беклометазона дипропионат, будесонид, циклесонид, флунизолит, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, мометазона фуруат, триамцинолона ацетат или преднизолон. Предпочтительно кортикостероид представляет собой беклометазон или

беклометазона дипропионат, и он присутствует в количестве от примерно 0,001% по весу до 1% по весу, более предпочтительно от 0,05% по весу до 0,30% по весу.

Антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA) по настоящему изобретению включает без ограничения умеклидиний, аклидиний, гликопирроний, ипратропий, окситропий, тиотропий или их фармацевтически приемлемые соли. Предпочтительно антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA) представляет собой гликопирроний, и он присутствует в количестве от примерно 0,001% по весу до 1% по весу, более предпочтительно от 0,05% по весу до 0,30% по весу.

В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая агонист β_2 , пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и необязательно воду, помещенная в контейнер, у которого часть его внутренних металлических поверхностей или все из них выполнены из нержавеющей стали, анодированного алюминия или покрыты инертным органическим покрытием.

В другом варианте осуществления предусмотрено применение фармацевтической композиции, содержащей агонист β_2 , пропеллент, сорастворитель, органическую(-ие) кислоту(-ы) и необязательно воду для лечения или профилактики астмы, COPD, ринита или в качестве вспомогательной терапии муковисцидоза, бронхоэктаза, не ассоциированного с муковисцидозом, легочных инфекций или легочного фиброза.

В соответствии с настоящим изобретением, композиция по настоящему изобретению менее склонна к гидролитическому и/или окислительному разрушению. Таким образом, наиболее физически и химически устойчивые составы по настоящему изобретению характеризуются значительным снижением в отношении общего разрушения продукта. В дополнение к экономическим преимуществам, составы в соответствии с настоящим изобретением остаются устойчивыми в диапазоне значений температуры, которым обычно подвергаются данные лекарственные средства. Специалист в данной области техники сможет также легко определить присутствие продуктов гидролитического и/или окислительного разрушения, например, с помощью HPLC-анализа.

Аэрозольный контейнер состоит из металлической емкости и дозирующего клапана с различными пластмассовыми (обычно полиэфирными или полиамидными),

металлическими и эластомерными поверхностями. Было обнаружено, что применение контейнеров с покрытием придает дополнительную защиту не только в отношении химической устойчивости активного вещества, но также и в отношении отсутствия коррозии или других неприемлемых признаков повреждения материала контейнера при контакте с продуктом.

Следующие примеры включены для иллюстрации конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что методики, раскрытые в следующих ниже примерах, представляют методики, которые, как обнаружили авторы настоящего изобретения, надлежащим образом работают при осуществлении на практике настоящего изобретения и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные режимы для его осуществления на практике. Однако в свете настоящего изобретения специалистам в данной области техники будет понятно, что можно сделать много изменений в конкретных раскрытых вариантах осуществления и, тем не менее, получить подобный или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Пример 1

Аэрозольный состав может быть получен со следующим составом.

№ п/п	Ингредиент	% по весу
1	Беклометазона дипропионат	0,172
2	Формотерола фумарата дигидрат	0,010
3	Этанол	9,5
4	Малеиновая кислота	0,003
5	HFA134a	В достаточном количестве

Данный состав в виде раствора помещали под давлением в емкость, снабженную дозирующим клапаном и содержащую дозирующую камеру объемом 50 мкл.

Способ изготовления 1

1. Растворяли навеску беклометазона дипропионата вместе с формотерола фумарата дигидратом в 30-70% этанола. Перемешивали до получения прозрачного раствора.

2. Растворяли навеску maleinoy kisloty v ostavshemysya etanole. Rastvor peremeshivali.
3. Rastvor, poluchennyy na stadii 1, smeshivali s rastvorom, poluchennym na stadii 2, i smes' zagruzhali v sosud dlya zagruzki.
4. Zagruzhali chast' propellenta HFA134a v doziruuyushiy sosud i peremeshivali do gомогенизации.
5. Помещали концентрат в емкости.
6. Помещали оставшуюся часть пропеллента.

Пример 2

Аэрозольный состав может быть получен со следующим составом.

№ п/п	Ингредиент	% по весу
1	Беклометазона дипропионат	0,271
2	Формотерола фумарата дигидрат	0,008
3	Этанол	9,5
4	Малеиновая кислота	0,002
5	HFA134a	В достаточном количестве

Данный состав в виде раствора помещали под давлением в емкость, снабженную дозирующим клапаном и содержащую дозирующую камеру объемом 63 мкл. Состав изготовлен с применением способа изготовления 1, описанного выше.

Пример 3

Аэрозольный состав может быть получен со следующим составом.

№ п/п	Ингредиент	% по весу
1	Беклометазона дипропионат	0,172
2	Формотерола фумарата дигидрат	0,010
3	Этанол	12
4	Малеиновая кислота	0,003
5	Вода	0,5
6	HFA134a	В достаточном количестве

Данный состав в виде раствора помещали под давлением в емкость, снабженную дозирующим клапаном и содержащую дозирующую камеру объемом 50 мкл.

Способ изготовления 2

1. Растворяли навеску беклометазона дипропионата вместе с формотерола фумарата дигидратом в 30-70% этанола. Перемешивали до получения прозрачного раствора.
2. Растворяли навеску малеиновой кислоты в воде и оставшемся этаноле. Раствор перемешивали.
3. Раствор, полученный на стадии 1, смешивали с раствором, полученным на стадии 2, и смесь загружали в сосуд для загрузки.
4. Загружали часть пропеллента HFA134a в дозирующий сосуд и перемешивали до гомогенизации.
5. Помещали концентрат в емкости.
6. Помещали остаток пропеллента.

Пример 4

Аэрозольный состав может быть получен со следующим составом.

№ п/п	Ингредиент	% по весу
1	Беклометазона дипропионат	0,271
2	Формотерола фумарата дигидрат	0,010
3	Этанол	12
4	Малеиновая кислота	0,002
5	Вода	0,5
6	HFA134a	В достаточном количестве

Данный состав в виде раствора помещали в емкость, снабженную дозирующим клапаном и содержащую дозирующую камеру объемом 63 мкл с последующим добавлением пропеллента.

Способ изготовления 3

1. Растворяли навеску беклометазона дипропионата вместе с формотерола фумарата дигидратом в этаноле. Перемешивали до получения прозрачного раствора.
2. Растворяли навеску малеиновой кислоты в воде и оставшемся этаноле. Раствор перемешивали.

3. Раствор, полученный на стадии 1, смешивали с раствором, полученным на стадии 2, и перемешивали до гомогенизации.

4. Помещали концентрат в емкости.

5. Помещали необходимое количество пропеллента в емкости.

Пример 5

Аэрозольный состав может быть получен со следующим составом.

№ п/п	Ингредиент	% по весу
1	Беклометазона дипропионат	0,172
2	Формотерола фумарата дигидрат	0,010
3	Этанол	16
4	HFA134a	В достаточном количестве

Данный состав в виде раствора помещали под давлением в емкость, снабженную дозирующим клапаном и содержащую дозирующую камеру объемом 50 мкл.

Способ изготовления 4

1. Растворяли навеску беклометазона дипропионата вместе с формотерола фумарата дигидратом в этаноле. Перемешивали до получения прозрачного раствора.

2. Загружали часть пропеллента HFA134a в дозирующий сосуд и перемешивали до гомогенизации.

3. Помещали концентрат в емкости.

4. Помещали оставшуюся часть пропеллента.

Пример 6

Схему экспериментов проводили с составами, полученными со следующими составами.

№ п/п	Ингредиент	% по весу
1	Беклометазона дипропионат	0,172
2	Формотерола фумарата дигидрат	0,010
3	Этанол	12
4	Малеиновая кислота	0,0024-0,0033
5	Вода	0-0,75
6	HFA134a	В достаточном количестве

Каждый состав в виде раствора помещали в емкость, снабженную дозирующим клапаном и содержащую дозирующую камеру объемом 50 мкл с последующим добавлением пропеллента. Составы изготовлены с применением способа изготовления 3, описанного выше.

Краткая процедура определения анализа/общего разложения продукта

Анализ и определение специфических примесей проводят с применением жидкостного хроматографа (LC) путем извлечения лекарственных веществ из контейнеров с помощью соответствующих систем разбавителей, состоящих из воды и органических растворителей. Исследуемые образцы анализировали с помощью LC с применением колонки C18 с подходящей смесью органической и водной подвижных фаз. Идентификацию пика и количественное определение проводили на основании полученной хроматографии.

Данные анализа (формотерола фумарат)

Таблица 1

Низкая концентрация									
Пример 1				Пример 3					
Исходное значение	ACC 1 мес.	CRT 1 мес.	5°C 2 мес.	Исходное значение	ACC 1 мес.	CRT 1 мес. 3 мес.		5°C 2 мес. 3 мес.	
100,0%	92,8%	99,4%	98,5%	100,0%	96,6%	98,8%	99,6%	97,7%	99,3%

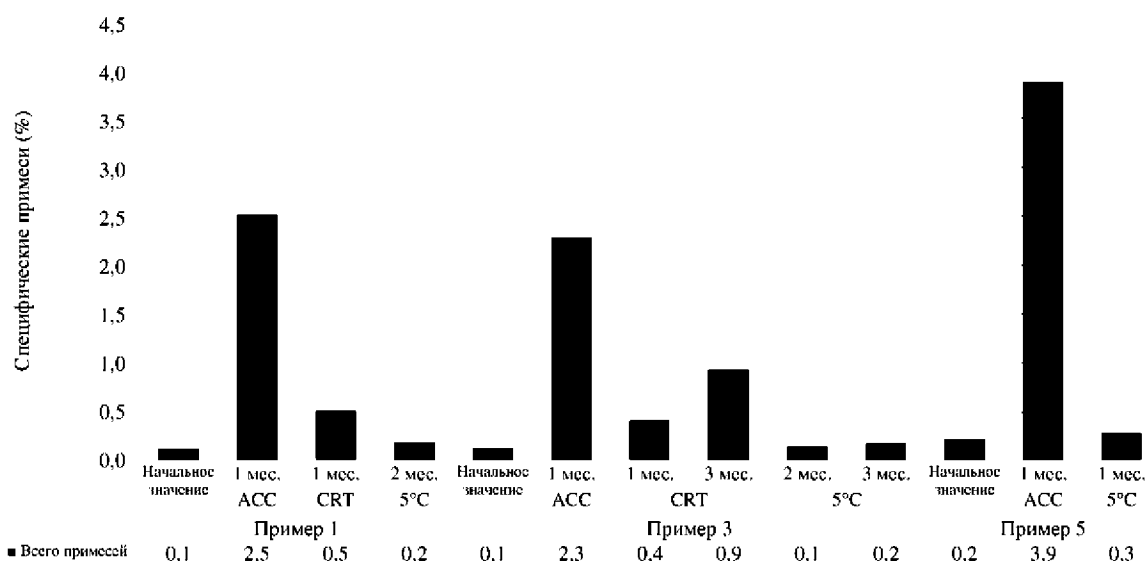
Таблица 2

Высокая концентрация							
Пример 2					Пример 4		
Исходное значение	ACC	CRT		5°C	Исходное значение	ACC	5°C
	1 мес.	1 мес.	3 мес.	3 мес.		1 мес.	1 мес.
100,0%	89,4%	98,2%	99,4%	102,2%	100,0%	93,3%	99,6%

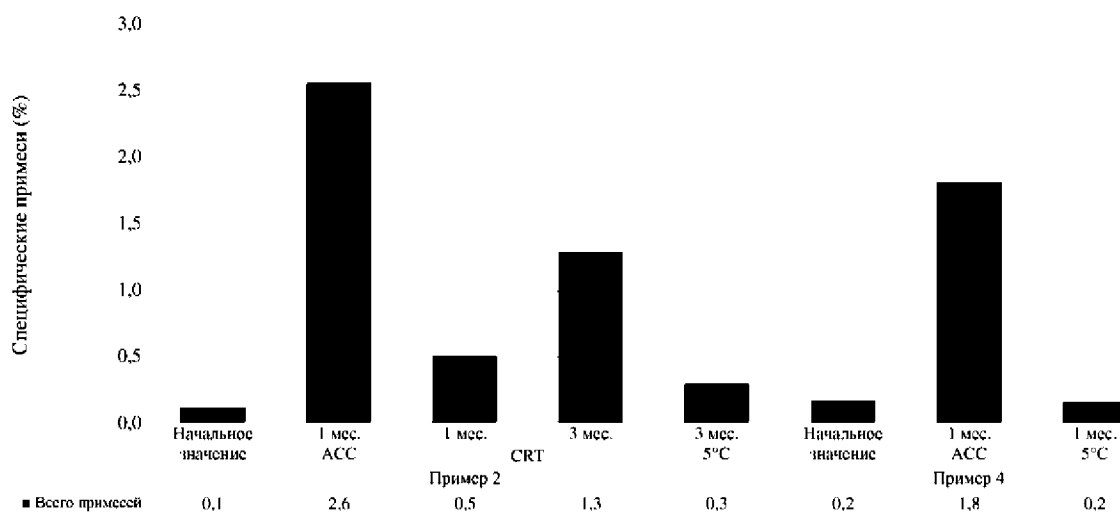
Как видно из таблиц 1 и 2, данные анализа демонстрируют устойчивость фармацевтической композиции на основе формотерола в присутствии органической кислоты. Кроме того, данные дополнительно демонстрируют неожиданное дополнительное преимущество воды для образования устойчивой фармацевтической композиции на основе формотерола.

Данные об общем количестве примесей (формотерола фумарат)

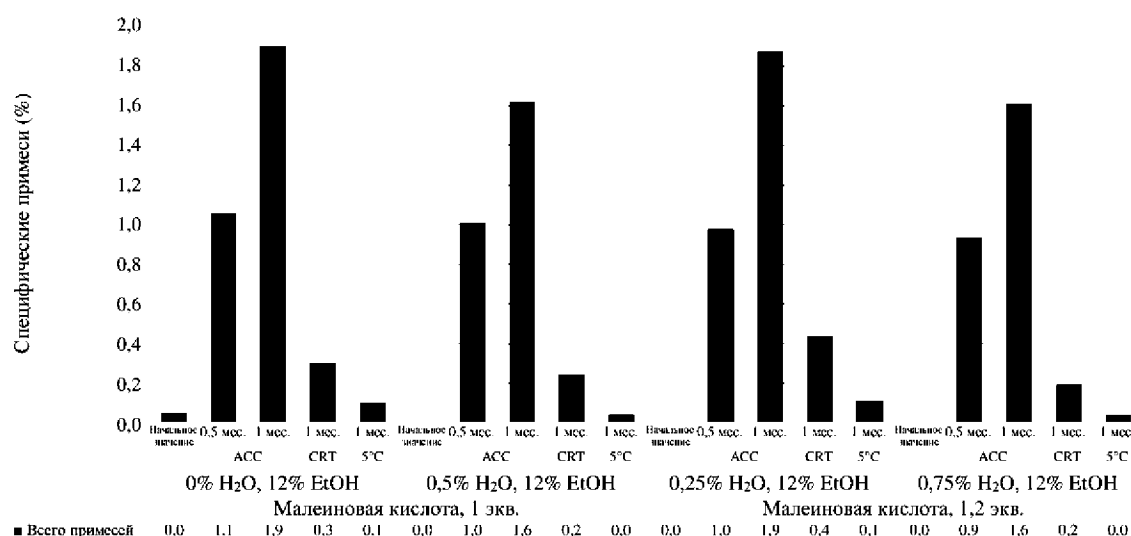
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3 (пример 6)



Представленные выше примеры подвергали различным условиям хранения для оценки химической устойчивости этих композиций. Условия хранения при "ускоренном старении" (АСС) являются самыми суровыми, при этом образцы подвергаются воздействию 40°C и относительной влажности 75%. Данные после 1 месяца хранения при условиях АСС являются надлежащим показателем устойчивости композиции.

Как видно из фигур 1 и 2, данные АСС демонстрируют, что композиция, содержащая раствор формотерола в присутствии органической кислоты, в частности, малеиновой кислоты, оказалась устойчивой по сравнению с композицией, содержащей раствор формотерола без органической кислоты, а именно за счет значительного снижения в отношении общего разрушения композиции с органической кислотой. Кроме того, композиция, дополнительно содержащая воду, неожиданно демонстрирует дополнительное преимущество, состоящее в снижении относительно общего разрушения формотерола.

Как видно из фиг. 3, данные АСС демонстрируют, что композиция, содержащая раствор формотерола в присутствии органической кислоты, в частности, малеиновой кислоты, оказалась устойчивой за счет значительного снижения в отношении общего разрушения композиции с органической кислотой.

Кроме того, композиция, дополнительно содержащая воду в различном процентном содержании, т. е. 0,5%, 0,75% и т. д., неожиданно демонстрирует дополнительное преимущество, состоящее в снижении в отношении общего разрушения формотерола.

Сокращения

ACC представляет собой условия хранения при "ускоренном старении" по ICH (40°C/75% RH)

CRT представляет собой долгосрочное хранение по ICH (25°C/60% RH)

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая агонист $\beta 2$, пропеллент, сорастворитель и органическую(-ие) кислоту(-ы).
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая дополнительно содержит воду.
3. Фармацевтическая композиция по п. 2, где вода присутствует в количестве не более 3% по весу.
4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где лекарственное средство на основе агониста $\beta 2$ содержит бензильную гидроксильную группу, которая характеризуется чувствительностью к замещению нуклеофильными частицами в составе посредством реакций SN1 или SN2.
5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где лекарственное средство на основе агониста $\beta 2$ выбрано из группы, состоящей из формотерола, вилантерола, индакатерола и салметерола или их фармацевтически приемлемых солей.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где агонист $\beta 2$ присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,2% по весу.
7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где пропеллент выбран из HFA 134a, HFA 227ea и HFA 152a или их смесей.
8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сорастворитель выбран из группы, состоящей из дихлорметана, хлороформа, этилацетата, N-метилпирролидона, бензилового спирта, изопропилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана, изопропанола, метанола и этанола или их смесей.
9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сорастворитель присутствует в композиции в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 40% по весу.
10. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сорастворитель представляет собой этанол.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где сорастворитель, который представляет собой этанол, присутствует в концентрации от приблизительно 4 до приблизительно 20% по весу.

12. Фармацевтическая композиция по п. 1, где органическая кислота выбрана из группы, состоящей из малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, ксинофоевой кислоты, щавелевой кислоты, молочной кислоты, 2-метилпропионовой кислоты, яблочной кислоты, бутановой кислоты, винной кислоты, пропионовой кислоты, пентановой кислоты, янтарной кислоты, гликолевой кислоты, гексановой кислоты, малоновой кислоты, глутаровой кислоты, муравьиной кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, бензойной кислоты и глюкуроновой кислоты или их смесей.

13. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая дополнительно содержит второе активное средство, которое представляет собой кортикостероид или антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где кортикостероид выбран из группы, состоящей из беклометазона дипропионата, будесонида, циклесонида, флунизотида, флутиказона пропионата, флутиказона фуората, мометазона, триамцинолона ацетата и преднизолонa.

15. Фармацевтическая композиция по п. 13, где кортикостероид присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,6% по весу.

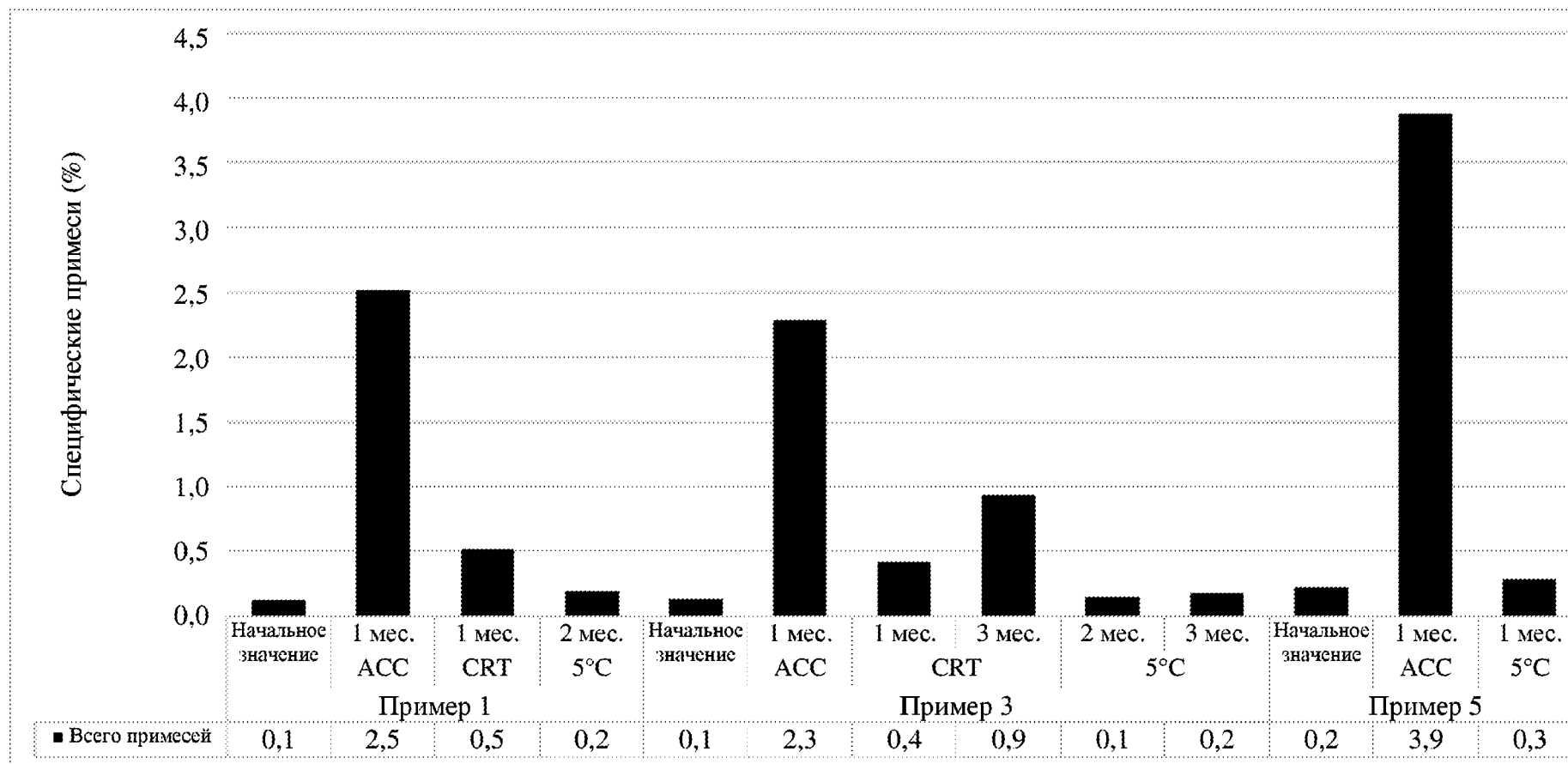
16. Фармацевтическая композиция по п. 13, где антагонист мускариновых рецепторов длительного действия выбран из группы, состоящей из умеклидиния, аклидиния, гликопиррония, ипратропия, окситропия, тиотропия или их фармацевтически приемлемых солей.

17. Фармацевтическая композиция по п. 1, помещенная в контейнер, у которого часть его внутренних металлических поверхностей или все из них выполнены из нержавеющей стали, анодированного алюминия или покрыты инертным органическим покрытием.

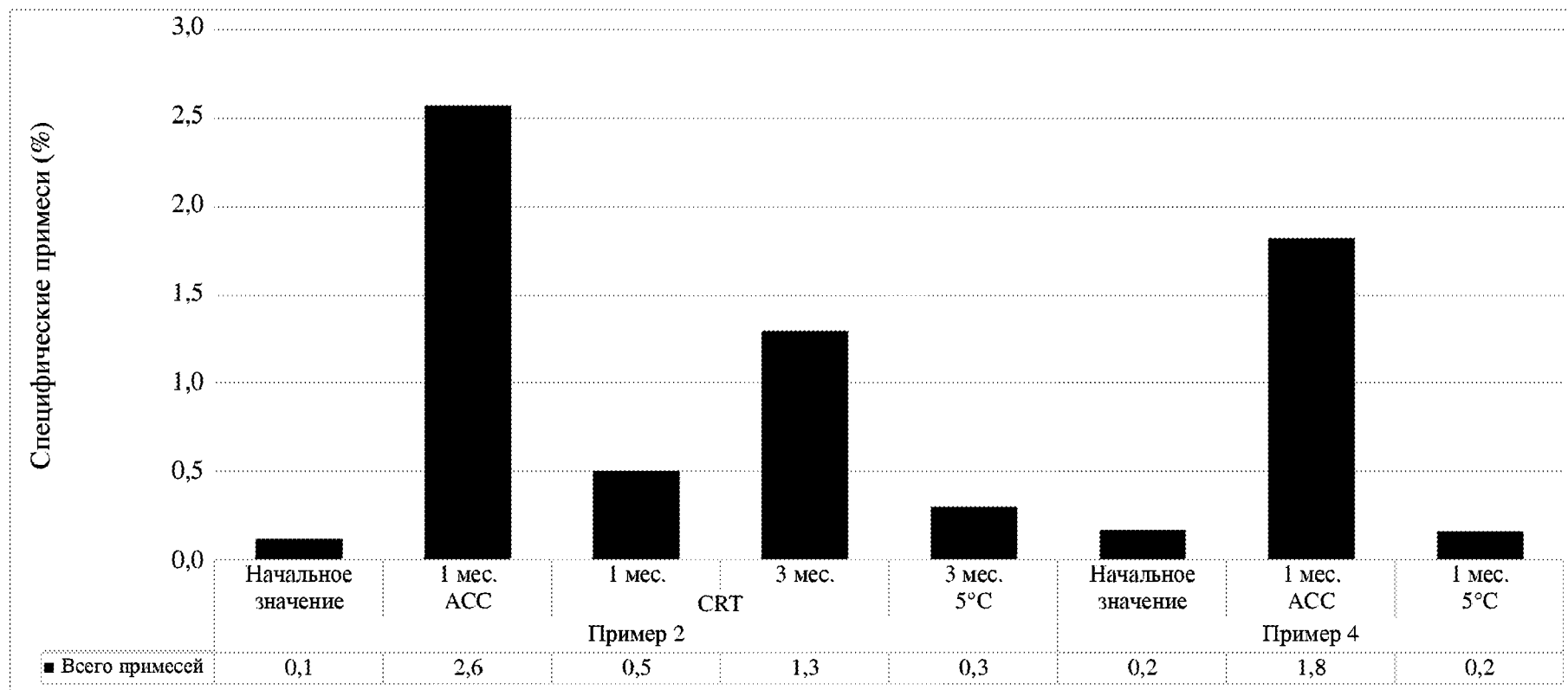
18. Применение фармацевтической композиции по любому из предыдущих пунктов для лечения или профилактики респираторного расстройства.

19. Применение фармацевтической композиции по любому из предыдущих пунктов для лечения или профилактики астмы, COPD, ринита или в качестве вспомогательной терапии муковисцидоза, бронхоэктаза, не ассоциированного с муковисцидозом, легочных инфекций или легочного фиброза.

Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

